

Temas básicos en

MEDICINA INTERNA

**(El tronco común de las
especialidades médicas)**



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

Temas básicos en

MEDICINA INTERNA

(El tronco común de las
especialidades médicas)

Editor:

P. Conthe

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Co – Editores:

B. Pinilla

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

P.P. Casado

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Coordinador Editorial:

J. Mora

Área de Medicina.
Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid

© De los textos: los autores, 2010
© De la Edición 2010: Jarpyo Editores



JARPYO EDITORES, S.A.

Av. de Concha Espina, nº 9, 1º dcha. 28016 Madrid Tel. 91 314 43 38 Fax 91 314 44 99
Plaza Eguilaz nº 8 bis, 3º, 3. 08017 Barcelona Tel. 93 203 04 46 Fax 93 203 02 62
e-mail: editorial@jarpyo.es www.jarpyo.es

Depósito Legal:
ISBN: 978-84-92982-01-1

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos farmacéuticos pueden ser no acordes en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes. Cualquier producto mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Capítulo 1 •	<i>Introducción a la historia clínica</i>	1
	F.J. Cabrera, B. Pinilla, A. Muiño <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>	
Capítulo 2 •	<i>Manejo del enfermo con fiebre prolongada de causa no aclarada</i>	11
	F.J. Barbado <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid</i>	
Capítulo 3 •	<i>Aproximación básica al diagnóstico y tratamiento de la sepsis y el shock séptico</i>	21
	J.J. Ríos <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid</i>	
Capítulo 4 •	<i>Aproximación básica al paciente con infección intraabdominal</i>	27
	R. San Juan <i>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i>	
Capítulo 5 •	<i>Protocolo de endocarditis infecciosa</i>	33
	B. Pinilla, S. Gordo <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>	
Capítulo 6 •	<i>Manejo de las infecciones del tracto urinario</i>	47
	J.E. Losa <i>Servicio de Medicina Interna. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid</i>	
Capítulo 7 •	<i>Manejo de infecciones más prevalentes del sistema nervioso central</i>	55
	G. Pérez <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid</i>	
Capítulo 8 •	<i>Evaluación y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, intrahospitalaria y en el paciente inmunodeprimido</i>	63
	J.C. Martín, M.P. Fidalgo, R. Serrano <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital del Henares. Madrid</i>	
Capítulo 9 •	<i>Protocolos básicos de actuación ante el paciente con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar</i>	81
	A. Noguerado <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Cantoblanco - La Paz. Madrid</i>	
Capítulo 10 •	<i>Aproximación al paciente con sospecha de artritis séptica, osteomielitis e infección de prótesis articular</i>	91
	J.M. Ruiz - Giardín <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid</i>	
Capítulo 11 •	<i>Infecciones comunes de la piel y partes blandas</i>	103
	J. Barberán <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Madrid</i>	
Capítulo 12 •	<i>Evaluación de la sospecha de infección bacteriana y fúngica en el paciente onco - hematológico. Neutropenia febril</i>	107
	Y. Meije, M. Lizasoain <i>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i>	
Capítulo 13 •	<i>Principales síndromes clínicos en el paciente con infección VIH</i>	119
	V.J. Moreno - Cuerda, M. Morales - Conejo, J. Ruiz - Galiana <i>Servicio Medicina Interna. Hospital de Mostoles. Mostoles. Madrid</i>	
Capítulo 14 •	<i>Evaluación de la fiebre en el paciente procedente del trópico</i>	133
	R. López - Vélez, E. Martín <i>Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid</i>	

Capítulo 15 • Abordaje de los microorganismos multirresistentes. Política de antibióticos	139
B. Padilla <i>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>	
Capítulo 16 • Vigilancia de la infección nosocomial	147
B. Padilla <i>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>	
Capítulo 17 • Resucitación cardiovascular y respiratoria. Soporte vital básico y avanzado	151
M. Gómez, A. Muiño <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid</i>	
Capítulo 18 • Tratamiento del síndrome coronario agudo en Urgencias	161
G. García de Casasola*, J. Torres** <i>* Servicio de Medicina Interna - Urgencias. Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid ** Servicio de Urgencias. Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid</i>	
Capítulo 19 • Actitud diagnóstica ante el síncope	167
A. Coto <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i>	
Capítulo 20 • Aproximación al paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca	175
P. Conthe*, P.P. Casado** <i>* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid ** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid</i>	
Capítulo 21 • Actitud ante el paciente con palpitaciones y arritmias más frecuentes	185
J.A. Melero*, A. González**, B. Zorita** <i>* Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid ** Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid</i>	
Capítulo 22 • Manejo del paciente con fibrilación auricular	195
C. del Arco <i>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario La Princesa. Madrid</i>	
Capítulo 23 • Valvulopatías más frecuentes en la práctica del internista	205
J. Palacios <i>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i>	
Capítulo 24 • Manejo diagnóstico y terapéutico básicos de las miocardiopatías, miocarditis y patología del pericardio	215
J. Palacios <i>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i>	
Capítulo 25 • Atención global del paciente con factores de riesgo cardiovascular	227
L. Díez - Porres, J. García - Puig <i>Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid</i>	
Capítulo 26 • Paciente con sospecha de crisis hipertensiva	237
C. del Arco <i>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario La Princesa. Madrid</i>	
Capítulo 27 • Evaluación básica y tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica	245
D. Real de Asúa, C. Suárez <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid</i>	
Capítulo 28 • Evaluación y tratamiento de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo 1 y 2	255
J.F. Gómez - Cerezo <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes. San Sebastian de los Reyes. Madrid</i>	

Capítulo 29 • <i>Complicaciones macro y microvasculares del paciente diabético tipo 2</i>	259
P. Conthe*, P.P. Casado**	
* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid	
Capítulo 30 • <i>Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado</i>	263
P. Conthe*, P.P. Casado**, A. Pérez***	
* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid	
***Servicio de Endocrinología. Hospital San Pau y Sta. Creu. Barcelona	
Capítulo 31 • <i>Estrategia terapéutica ambulatoria para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2</i>	273
S. Artola*, P. Conthe**	
* Centro de Salud Hereza. Leganés. Madrid	
** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 32 • <i>El síndrome metabólico. Prevalencia, patogenia, asociación con riesgo cardiovascular y enfoque terapéutico</i>	283
A. Torres, J. Millán, L.A. Alvarez - Sala	
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.	
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 33 • <i>Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias más frecuentes</i>	287
B. Mora, A. del Castillo, L.A. Alvarez - Sala	
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.	
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 34 • <i>Aproximación al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del tiroides</i>	299
E. Cancér, G. Cánovas	
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 35 • <i>Actitud diagnóstica y terapéutica en las enfermedades de las glándulas suprarrenales</i>	315
J. Ruiz - Ruiz	
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 36 • <i>Fracaso renal agudo: diagnóstico diferencial y tratamiento</i>	323
J.A. Herrero, N. Ridao	
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid	
Capítulo 37 • <i>Manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas comunes</i>	335
N. Ridao, J.A. Herrero	
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid	
Capítulo 38 • <i>Aproximación práctica al paciente con una alteración del equilibrio ácido - base</i>	343
A. Tejedor	
Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 39 • <i>Aproximación práctica al paciente con insuficiencia renal crónica. Evaluación y tratamiento</i>	355
A. Tejedor*, A. Bravo**	
* Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
** Médico de Familia. Centro de Salud Gregorio Marañón. Alcorcón. Madrid	
Capítulo 40 • <i>Aproximación práctica al paciente con enfermedades glomerulares. Síndrome nefrótico y nefrítico</i>	369
E. González	
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 41 • <i>Abordaje práctico del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y crónica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Cor pulmonale crónico. Síndrome de apneas - hipopneas del sueño. Asma bronquial</i>	377
R. Alvarez - Sala, S. Alcolea, J.A. Rosado	
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid	

Capítulo 42 • Estudio básico de la función respiratoria	391
S. Alcolea Servicio de Neumología. Hospital Universitario la Paz. Madrid	
Capítulo 43 • Aproximación práctica al paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Diagnóstico diferencial	399
J.R. Donado - Uña Unidad de Neumología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 44 • Protocolo de estudio ante el derrame pleural	411
J. Hinojosa Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 45 • Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica	417
R. Barba Director Médico. Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid	
Capítulo 46 • Evaluación básica del paciente con hipertensión arterial pulmonar	429
M.A. Gómez, C. Pindado Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 47 • Evaluación del paciente con nódulo pulmonar solitario	439
G. Sánchez, M. Fuentes Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 48 • Evaluación del paciente con sospecha de carcinoma broncogénico	443
G. Sánchez, M. Fuentes Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 49 • Sospecha de enfermedad esofágica: trastorno motor, enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis	450
C. Ciriza de los Ríos Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 50 • Actitud ante la dispepsia y epigastralgia. Sospecha de enfermedad péptica gastrointestinal	469
M. López Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid	
Capítulo 51 • Evaluación y tratamiento del paciente con hemorragia digestiva alta y baja	475
M.V. Catalina Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Sangrantes. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 52 • Diagnóstico diferencial del dolor abdominal. Sospecha de pancreatitis aguda	491
J.F. Gómez - Cerezo Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes. San Sebastián de los Reyes. Madrid	
Capítulo 53 • Actitud ante el síndrome diarreico (agudo y crónico)	495
B. Casis, M. Pérez Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 54 • Evaluación diagnóstica del Síndrome de malabsorción	509
L. Menchén Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 55 • Sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal	515
F. Bermejo Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 56 • Aproximación diagnóstica del paciente con alteraciones hepáticas crónicas	525
G. Pérez Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid	
Capítulo 57 • Protocolo de estudio del paciente con ictericia/colestasis	535
M. Salcedo, M. Senosiain Sección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	

Capítulo 58 • Valoración del paciente con esteatosis hepática	541
R. González, R. Moreno Servicio de Aparato Digestivo y CIBEREHD. Hospital Universitario La Princesa. Madrid	
Capítulo 59 • Hepatitis aguda. Diagnóstico diferencial y tratamiento	549
A. Díaz Sección de Aparato Digestivo. Hospital Infanta Leonor. Madrid	
Capítulo 60 • Protocolo diagnóstico y terapéutico del hepatocarcinoma	563
M.I. González Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid	
Capítulo 61 • Orientación diagnóstica y terapéutica de las anemias	569
T. Aldamiz, B. Pinilla, O. López - Berastegui Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 62 • Evaluación de las alteraciones comunes de los leucocitos: leucocitosis y leucopenia	578
M.V. Pardo, D. Iglesias Servicio de Medicina Interna. Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona	
Capítulo 63 • Evaluación de las alteraciones comunes de las plaquetas	589
J. Sánchez Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Pamplona	
Capítulo 64 • Estudio inicial del paciente con adenopatías y esplenomegalia	599
M. de Guzmán Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid	
Capítulo 65 • Aproximación básica al paciente con sospecha de síndromes linfoproliferativos	605
P. Martínez Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 66 • Aproximación básica al paciente con gammopatías monoclonales	615
P. Martínez Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 67 • Estudio de las diátesis trombóticas más frecuentes	625
G. Pérez*, J. del Toro** * Servicio de Hematología y Hemoterapia ** Servicio de Medicina Interna Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 68 • Estrategias básicas de anticoagulación en las patologías prevalentes	631
G. Pérez*, J. del Toro** * Servicio de Hematología y Hemoterapia ** Servicio de Medicina Interna Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 69 • Aproximación básica al paciente con sospecha de cáncer metastásico de origen desconocido	639
M ^a .J. Fernández*, J.M. Guerra** * Servicio de Medicina Interna. Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid ** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid	
Capítulo 70 • Cuidados paliativos en Medicina Interna y tratamiento del dolor	645
P. González - Ruano Servicio de Medicina Interna. Hospital Cantoblanco - La Paz. Madrid	
Capítulo 71 • Orientación diagnóstica y terapéutica con sospecha de conectivopatía autoinmune	651
M. López Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid	
Capítulo 72 • Aproximación básica al paciente con sospecha de vasculitis sistémicas. Diagnóstico diferencial	655
J.J. Ríos Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid	

Capítulo 73 • Aproximación al paciente con poliartritis crónica: orientación diagnóstica y terapéutica	659
F.J. López - Longo Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 74 • Aproximación básica al paciente con osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas	667
J.S. Filgueira, C. López, M. Torrea Servicio de Medicina Interna - Osteoporosis. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 75 • Valoración geriátrica de un paciente ingresado en un hospital de agudos	675
F. Formiga UFISS de Geriatria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona	
Capítulo 76 • Evaluación del Delirium en el paciente anciano. Diagnóstico diferencial con la demencia	681
F. Formiga UFISS de Geriatria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona	
Capítulo 77 • Aproximación diagnóstica al coma	687
F. Alonso - Frech Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 78 • Protocolo básico ante el paciente con ictus. Fase aguda y crónica	695
S. Diz Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid	
Capítulo 79 • Actitud ante el paciente con un primer episodio de convulsión generalizada	703
F. Gilo*, J. Mora**, P. Conthe*** * Servicio de Neurología. Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid ** Área de Medicina. Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid *** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid	
Capítulo 80 • Síndromes agudos en relación con alcoholismo y toxicomanías	707
J. Abellán Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid	
Capítulo 81 • Problemas dermatológicos más frecuentes en Medicina Interna	715
J.M. Borbujo Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid	
Capítulo 82 • La elaboración del informe de alta hospitalaria (Basado en el documento de Consenso de Sociedades Científicas 2009)	723
J. García - Alegría*, P. Conthe**, R. Pujol*** * Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella ** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid *** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona	
Capítulo 83 • Metodología básica de investigación en medicina clínica. Población y muestra	727
M. Montero * Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba	
Capítulo 84 • Difusión de los resultados de un estudio de investigación	733
J.L. Zambrana Servicio de Medicina Interna. Hospital de Montilla. Montilla. Córdoba	

Indice de autores

A

J. Abellán
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid

T. Aldamiz
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

F. Alonso - French
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

S. Alcolea
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

L.A. Alvarez - Sala
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

R. Alvarez - Sala
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

S. Artola
Centro de Salud Hereza.
Leganés. Madrid

B

R. Barba
Director Médico.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

F.J. Barbado
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

J. Barberán
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

A. Bravo
Médico de Familia.
Centro de Salud Gregorio Marañón. Alcorcón. Madrid

F. Bermejo
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

J.M. Borbujo
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

C

F.J. Cabrera
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

E. Cancér
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

G. Cánovas
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid.

B. Casis
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

P.P. Casado
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

M.V. Catalina
Servicio Aparato Digestivo. Unidad de Sangrantes.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

C. Ciriza de los Ríos
Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

P. Conthe
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

A. Coto
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

D

A. Díaz
Sección de Aparato Digestivo.
Hospital Infanta Leonor. Madrid

L. Díez - Porres
Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

S. Diz
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

C. del Arco
Servicio de Urgencias.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

A. del Castillo
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

J.R. Donado - Uña
Unidad de Neumología.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

M. de Guzmán
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

J. del Toro
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

F

M^a.J. Fernández
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid

M.P. Fidalgo
Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Henares. Madrid

J.S. Filgueira
Servicio de Medicina Interna - Osteoporosis.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

F. Formiga
UFISS de Geriátria. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

M. Fuentes
Servicio de Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

G

J. García
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Costa del Sol. Marbella

J. García - Puig
Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

G. García de Casasola
Servicio de Medicina Interna - Urgencias.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

F. Gilo
Servicio de Neurología
Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid

M. Gómez
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

J.F. Gómez - Cerezo
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes.
San Sebastián de los Reyes. Madrid

M.A. Gómez
Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

A. González
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

E. González
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

M.I. González
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid

R. González
Servicio de Aparato Digestivo y CIBEREHD.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

P. González-Ruano
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Cantoblanco-La Paz. Madrid.

S. Gordo
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

J.M. Guerra
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

H

J. Hinojosa
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

J.A. Herrero
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

I

D. Iglesias
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona

L

M. Lizasoain
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid

C. López
Servicio de Medicina - Osteoporosis
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

F.J. López
Servicio de Reumatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

M. López
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

O. López - Berastegui
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

R. López - Vélez
Medicina Tropical y Parasitología Clínica.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

J.E. Losa
Servicio de Medicina Interna.
Fundación Hospital Universitario Alcorcón. Alcorcón. Madrid

M

E. Martín
Medicina Tropical y Parasitología Clínica.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

J.C. Martín
Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Henares. Madrid

P. Martínez
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

J.A. Melero
Servicio Medicina Interna.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

L. Menchén
Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Y. Meije
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

J. Millán
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

M. Montero
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

B. Mora
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Medicina interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

J. Mora
Área de Medicina.
Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid

M. Morales - Conejo
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid

V.J. Moreno - Cuerda
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid

R. Moreno
Servicio de Aparato Digestivo y CIBEREHD.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

A. Muiño
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

N

A. Noguerado
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Cantoblanco - La Paz. Madrid

P

B. Padilla
Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

J. Palacios
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

M.V. Pardo
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona

A. Pérez
Servicio de Endocrinología.
Hospital San Pau y Sta. Creu. Barcelona

G. Pérez
Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

G. Pérez
Servicio Medicina Interna.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

M. Pérez
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

C. Pindado
Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

B. Pinilla
Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

R. Pujol
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

R

D. Real de Asúa
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

N. Ridao
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

J.J. Ríos
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

J.M. Ruiz - Giardín
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

J. Ruiz - Galiana
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid

J. Ruiz - Ruiz
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

S

R. San Juan
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

M. Salcedo
Sección de Hepatología.
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

J. Sánchez
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Virgen de Camino. Pamplona

G. Sánchez
Servicio de Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

M. Senosiaín
Sección de Hepatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

R. Serrano
Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Henares. Madrid

T

A. Tejedor
Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

M. Torrea
Servicio de Medicina Interna - Osteoporosis.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

A. Torres
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Medicina Interna
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

J. Torres
Servicio de Urgencias.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.

Z

JL. Zambrana
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Montilla. Montilla. Córdoba

B. Zorita
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

La Medicina Interna es una especialidad médica que atiende de forma integral los problemas de salud que presenta el paciente, orientando el proceso diagnóstico y terapéutico de una forma ordenada, coordinada, buscando la máxima eficacia y eficiencia. El médico internista ha demostrado su capacidad de adaptación a los avances científicos y a las nuevas formas de práctica clínica y modelos organizativos, al tiempo que participa en la innovación y traslación de los avances a la clínica. Es por ello que sabe de la importancia de la formación continuada para estar en cada momento al día de los últimos conocimientos científicos, siendo necesario saber encontrar las fuentes de información más idóneas y los expertos más competentes. A las consultas de los internistas se presentan los pacientes con problemas de salud que se escapan de los cánones clásicos enseñados en nuestras facultades. Nos consultan por cuadros clínicos pluripatológicos y multisistémicos, por formas atípicas de presentación que difícilmente se encuentran en los manuales y es entonces cuando se ve la importancia de un internista formado, orientando el problema para su resolución.

Debemos felicitar a la SEMI, a su Presidente P. Conthe por la realización de este manual de "Temas básicos en Medicina Interna (el tronco común de las especialidades médicas)", escrito por internistas y otros especialistas expertos en diversos temas que de una forma clara y concisa exponen cómo actuar ante un problema diagnóstico. Espero y deseo que este Manual tenga continuidad, con puestas al día periódicas y se convierta en el manual de referencia de nuestros internistas.

Miquel Vilardell Tarrés

Introducción

Este libro trata de satisfacer una necesidad previamente no bien cubierta para un amplio grupo de médicos jóvenes. Su objetivo primordial ha sido compendiar con rigor y capacidad de síntesis la descripción actualizada de lo que podríamos llamar la vertiente “troncal” de la Medicina Interna. En otras palabras, lo que debe conocerse en los dos primeros años de la especialidad, en sintonía con las nuevas ideas de la troncalidad médica común a un buen número de especialidades.

La SEMI, en permanente colaboración con la Comisión Nacional de la Especialidad, consideró de interés estratégico realizar un manual práctico, que abordara claramente los principales temas relacionados con la práctica de la Medicina Interna. Se recopilaron a tal fin un conjunto de 84 “temas claves”, que no pretenden incluir sistemáticamente todo el vasto conocimiento de la Medicina, ya tratada con excelencia en magníficos manuales clásicos. Por tanto, no trata este manual de realizar una profundización de las materias tratadas para expertos y clínicos veteranos en cada área temática, sino más bien su principal propósito se dirige a los residentes de primeros años de la especialidad. Su objetivo es facilitar su capacitación para plantear un diagnóstico sindrómico y un abordaje terapéutico genérico ante las patologías y problemas más comunes en el contexto de la Medicina Interna, tanto en urgencias, en el ámbito de consultas y también ante el estudio más completo a plantear en pacientes ingresados en planta de medicina.

Para ello, en colaboración con la Sociedad de Madrid Castilla - La Mancha (SOMIMACA) y el grupo de formación de la SEMI, se puso en marcha un proyecto docente, consistente en abordar de forma pausada, la aproximación diagnóstica y terapéutica a un temario básico de la especialidad, no disponible previamente. Para ello a lo largo de los años 2008 y 2009, se programaron un conjunto de seminarios presenciales impartidos por expertos en cada campo específico, mayoritariamente internistas, y que fueron celebrados en la propia sede de la SEMI. De estas lecciones y de los debates realizados “en vivo”, frecuentemente acompañándose de casos prácticos, se concibió el proyecto editorial que ahora presentamos. La exposición en directo de los temas ha añadido sin duda un mayor pragmatismo y un valioso planteamiento práctico al contenido final de los diversos capítulos.

En conjunción con la Sociedad Europea de Medicina Interna, la SEMI ha creado un grupo de trabajo para definir el mapa de competencias del internista, que, partiendo de este contenido básico que ahora presentamos, desarrollará más en profundidad las técnicas específicas y los conocimientos propios de un especialista formado en esta histórica especialidad. La capacidad de toma de decisiones en situaciones complejas y ante enfermedades inhabituales también forma parte sustancial de la Medicina Interna, requiriendo una capacidad incansable de estudio, de coordinación de equipos multidisciplinares y otras habilidades que por su propia naturaleza y amplitud, no son contemplados en el presente libro.

La SEMI ha puesto también en marcha otros proyectos ambiciosos de carácter formativo y también merece destacarse el proyecto MIR y visión de futuro de la Medicina Interna, recientemente presentado en el XXX Congreso Nacional y que tiene como principal objetivo conocer en profundidad las expectativas y realidades de los residentes de la especialidad. La ayuda propuesta en la formación clínica del internista ha sido considerada como uno de los temas más valorados en la labor realizada por la SEMI en los últimos años, dentro y fuera de la actividad de los grupos de trabajo que han contribuido a dinamizar nuestra sociedad.

Como editor e impulsor de este proyecto editorial que ahora presentamos, debo realizar un especial agradecimiento a la Dra. Blanca Pinilla, que ha realizado una labor incansable, coordinando la elaboración de todos sus apartados y revisando en profundidad todos los capítulos. Su responsabilidad como coordinadora del grupo de formación de la SEMI ha facilitado su implicación diaria en este importante proyecto docente, y su ayuda en la búsqueda de expertos con gran capacidad comunicativa, que han participado valiosamente en la confección de estos "Temas básicos en Medicina Interna" ha sido crucial. También el Dr. Juan Guerra, coordinador de formación de la SOMIMACA, ha realizado una labor inestimable en el equipo impulsor, aportando su tenacidad y entusiasmo para que este proyecto viera la luz.

Esperamos que este libro sea de ayuda para todos aquellos clínicos que se aproximan por la Medicina Interna y necesitan conocer, de forma actualizada, la mejor y más actual aproximación a su planteamiento diagnóstico y terapéutico. También a aquellos colegas más veteranos que quieren tener de forma sintética un recuerdo de los temas prevalentes en la especialidad, tal vez por haberse dedicado con preferencia a un campo concreto durante unos años. Por supuesto, será de ayuda también para todos aquellos médicos no internistas que quieran tener una base amplia de los problemas médicos del adulto y una visión clínica actual de sus patologías más habituales.

Finalmente, agradecemos a Jarpyo Editores su excelente labor cuidando con su excelencia habitual la presentación del libro y aportando valiosas ideas para facilitar una atractiva invitación al lector para descubrir sus páginas.

Pedro Conthe

Editor de Temas
Básicos en Medicina Interna

Introducción a la historia clínica

F.J. Cabrera, B. Pinilla, A. Muiño

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Se expone a continuación, dirigido fundamentalmente a estudiantes y médicos jóvenes, en un tono intencionadamente sencillo, claro, e incluso coloquial, y tratando de evitar en lo posible tecnicismos a veces farragosos, cómo se debe enfocar una Historia Clínica y cómo prevemos que puede ser su evolución en los próximos años hacia la variante informatizada.

No se ha pretendido hacer una relación de preguntas, una descripción pormenorizada de síntomas de una teórica "enfermedad actual", o cómo puede ser una exploración clínica exhaustiva; pero sí ofrecer una información sucinta y relevante que aclare a los menos iniciados en la práctica clínica algunos conceptos básicos y dar algunas puntualizaciones que ayuden a la elaboración de una Historia Clínica correctamente.

La historia clínica como documento

"Una buena Historia Clínica es la que, leída veinticuatro horas después por un médico ajeno al paciente, le puede servir para conocer exactamente el enfoque de su enfermedad, o enfermedades, y hasta su fisonomía, sus hábitos, costumbres y trabajo, de manera como si él mismo la hubiera realizado". Ni que decir tiene que hay interpretaciones personales que a veces son difíciles de transmitir, pero es obvio que la visión general es perfectamente comunicable.

Pero la Historia Clínica es algo más que la anamnesis y la Exploración Clínica. Es el documento básico que incluye toda la información clínica relevante, desde la Anamnesis y Exploración Clínica hasta los comentarios, los resultados de las exploraciones complementarias, los tratamientos, la evolución, el seguimiento, etc. En suma, por una parte, la Historia Clínica es una "patobiografía" del enfermo, con todas las características y singularidades propias de un enfermo y de su estado de salud o de su enfermedad. Por otra, la Historia Clínica puede convertirse en un ejercicio intelectual que tiene como base el juicio clínico del médico, habida cuenta de que tanto en su realización como en su composición se ha depositado gran parte del conocimiento que el médico tiene sobre la patología, la semiología, el razonamiento clínico y el manejo de los problemas clínicos.

Estructura de la historia clínica

Su formato y redacción pueden variar según el medio donde se atiende al paciente, bien sea en el Servicio de Urgencias, en

Policlínica o en una Unidad de hospitalización, pero en cualquier caso requiere cierta uniformidad en su elaboración y organización pudiendo servir como ejemplo lo expuesto en la Tabla 1.

Anamnesis

Definición y concepto

Se trata del diálogo con el enfermo sobre su enfermedad. Para el médico tiene un claro componente de "interrogatorio". Tanto para el médico como para el enfermo es determinante para establecer una correcta relación entre ellos.

Se trata del primer contacto con el paciente en el que, una vez reseñado el nombre completo, la edad y profesión, la primera pregunta debe ser del tipo: ¿qué le pasa? ¿por qué ha venido? ¿desde cuándo?

A continuación se debe dejar que el enfermo hable, aunque su exposición parezca incongruente, poco satisfactoria y escasamente concluyente en nuestra opinión. No es preciso preocuparse en este momento porque su respuesta no parezca radicalmente útil. La experiencia te hará poder conducir un posible "aluvión de datos" hacia el fin que se persigue que no es otro que el enfocar un diagnóstico. Si no se consigue de esta manera, el interrogatorio estará mal realizado o la colaboración del paciente será deficiente. Todo ello con la máxima confidencialidad y respeto a la autonomía y privacidad del paciente, así como a sus decisiones de cómo abordar una situación de "fin de vida". Si bien es cierto que a veces es necesario limitar esta norma básica cuando concurren la prevención de daños o imperativos de carácter médico legal.

Si, finalmente, no hemos sido capaces de "reconducir" una anamnesis confusa, que es el primer problema que nos podemos encontrar, se pueden tomar otras alternativas:

- Dejar descansar al paciente y volver a intentarlo, una vez que el propio paciente haya elaborado un relato ordenado al recapacitar sobre la información que se le ha solicitado.
- Solicitar apoyo del familiar o persona que haya convivido con él en los últimos 30 días, y que nos puede señalar algunos elementos clave del problema que aqueja al enfermo.
- En caso de un paciente de edad avanzada, confirmar los datos que aporta con ese familiar o persona más próxima.

Situación basal. Se valora con la aplicación de las Escalas correspondientes a las capacidades físicas, cognitivas y funcionales del paciente hasta el inicio de la enfermedad actual (ver capítulo de valoración geriátrica).

Enfermedad actual. Recogida y descripción de síntomas

Debe ser una verdadera "historia", a veces una pequeña narración de hechos reales en la que, ocasionalmente, hay que exponer las frases tal cual las relata el paciente y sólo interpretarlas o sustituirlas por terminología médica si estamos absolutamente seguros de su significado médico con objeto de que sea entendido universalmente por otros colegas.

Las personas dependiendo de su nivel cultural o lugar de procedencia utilizan terminologías o modismos muy particulares, o un lenguaje coloquial. Ello no es un inconveniente para que quede recogido, de esta forma, en la Historia Clínica. Es el caso del término fatiga equivalente a dificultad respiratoria o, más específicamente, a la disnea. Si el paciente dice: "me duele la rabadilla" puede ser correcto ponerlo así, siempre entrecomillado con objeto de que un posterior lector perciba claramente el término descrito por el enfermo. Como es lógico, no cabría esperar que el paciente diga "me duele la región coxígea", salvo que tuviera conocimientos sanitarios.

Por otra parte, no se debe olvidar que se manejan términos con diferente significado según el lugar de procedencia. Así, "ansia" en Extremadura es gana, apetito ("tengo ansia por comer"). Pero en otros casos puede relacionarse con náuseas. Sin embargo, en ningún caso se suele relacionar con ansiedad. En Andalucía tener fatiga es tener náusea y la fatiga por falta de aire es descrita como "ahogo".

Cada síntoma debe ser exprimido al máximo. Suele resultar de utilidad identificar, en el transcurso de la anamnesis tres tipos de síntomas, que no tienen por qué coincidir necesariamente:

- *El síntoma guía:* aquel que ha motivado la consulta o el ingreso. Suele ser el que más le preocupa al enfermo.
- *El síntoma fundamental:* aquel que resulta más útil para el médico por su capacidad de discriminación.
- *El primer síntoma:* aquel por el que comienza y puede ser puesto en relación con el cuadro clínico actual.

Un ejemplo puede aclarar los conceptos. Un enfermo puede acudir a consulta porque desde ayer tiene fiebre (síntoma guía: fiebre). Sin embargo, en la anamnesis nos cuenta que ha notado en los últimos días que la expectoración (que en él es habitual), está manchada de sangre (síntoma fundamental: expectoración hemoptoica). Cuando le hemos preguntado desde cuándo no se encuentra bien ha señalado que desde hace seis meses ha notado pérdida de peso (primer síntoma).

El dolor es un síntoma emblemático de cómo deberíamos identificar todas las características de un dato aportado por el enfermo. Su localización, su tiempo de evolución, si se acompaña de algún otro síntoma, si se irradia o no, si es tolerable o inaguantable (graduación), si terebrante o lancinante (cualidad), si mejora con alguna posición o se acentúa con los movimientos, cómo se comporta con las comidas (en el caso de los abdominales), si descansa por las noches, si es cólico o no, etc.

Tabla 1

Datos de filiación
Profesión
Situación socio familiar y apoyo social
Anamnesis
Enfermedad actual
Anamnesis por órganos y aparatos
Antecedentes personales y familiares
Situación basal
Exploración clínica
Comentarios evolutivos
Hoja de problemas
Historia y comentarios de enfermería
Gráfica de constantes
Órdenes de tratamiento
Pruebas complementarias
Analíticas
Técnicas específicas
De imagen
Informe clínico

En general no se deben describir síntomas negativos en el interrogatorio, a menos que se consideren relevantes y relacionados con el posible problema. Señalar que un paciente "no tiene dolor en el dedo gordo del pie" carece de utilidad si el enfermo padece una insuficiencia cardíaca, y es imprescindible conocerlo en el caso de que el enfermo sea un paciente reumático o portador de una hiperuricemia. Por tanto, los síntomas negativos sólo son útiles si están relacionados con la enfermedad actual.

Anamnesis por aparatos

Una vez terminado el interrogatorio y los antecedentes se procede a una "encuesta" por órganos, aparatos o sistemas.

Su utilidad es doble:

- *Primero*, porque si está bien sistematizada nos ayuda a recordar algún síntoma relacionado con la enfermedad actual que se nos haya podido olvidar y a veces a encontrar algún síntoma nuevo distante que no se hubiera detectado, y que pudiera estar relacionado.
- *Segundo*, porque no es infrecuente que un paciente ingrese por una patología concreta y a través de esta parte de la anamnesis un síntoma relativo a otro aparato o sistema nos conduzca a un segundo diagnóstico no sospechado por el paciente. Por ejemplo, nos podemos imaginar un paciente que ingresa en insuficiencia respiratoria por neumonía y en la anamnesis sobre aparato digestivo, responde afirmativamente a la pregunta sobre cambios en el ritmo intestinal (siempre ha tenido un ritmo normal y desde hace dos meses hace una deposición cada tres días). Este dato aislado o junto a una discreta anemia pueden ser indicativos de patología grave subyacente, como puede ser un carcinoma de colon.

La anamnesis por aparatos se sustenta en un despistaje de posibles síntomas clave para detectar patología por órganos, aparatos o sistemas. Por lo tanto, con un lenguaje sencillo y preguntas directas, se debe interrogar al enfermo sobre distintos aspectos (Tabla 2).

Antes de continuar es necesario resaltar el cada vez más imprescindible interrogatorio sobre la salud mental del paciente (a él y a su familia), ¿es un órgano o un aparato? Como creemos que no está claramente encuadrado como tal, hemos decidido exponerlo en un apartado.

Cambio de actitudes y comportamiento. Antecedentes de episodios depresivos o de ansiedad. *Stress* emocional. Descanso nocturno.

Deben ser preguntas incuestionables en la elaboración de una anamnesis completa.

Antecedentes

Personales

Es importante preguntar si ha tenido ingresos previos relacionados con la enfermedad actual o no. Esto es particularmente importante en el ámbito de la Medicina Interna, por la elevada cronicidad y comorbilidad de los pacientes. Se puede consignar los antecedentes relacionados con la enfermedad actual en la primera parte del interrogatorio.

- Sin embargo, el objetivo fundamental de este apartado es detectar pluripatología, así como conocer aquellos antecedentes que nos permitan componer toda la biografía médica del enfermo: enfermedades previas, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, etc.
- Alergia a fármacos (es muy importante resaltarlos en los antecedentes y en las hojas de tratamiento), a alimentos, pólenes, metales, ropa, o cualquier otra conocida.
- Referir las fechas lo más aproximado posible (años de evolución de una hipertensión arterial o de una diabetes, tiempo que ha pasado desde una determinada cirugía, etc.).
- Medicamentos que toma, para qué problema, desde cuándo y la dosis. Si no lo sabe se debe reseñar que "no lo recuerda".

Familiares

- Enfermedades de los padres y hermanos (familiares en primer grado). Si fallecidos, consignar la causa, y la edad del fallecimiento.
- Tienen especial interés los antecedentes familiares relacionados con la enfermedad actual, de tal manera que, tanto para los familiares en primer grado como para los abuelos o primos se debe interrogar al respecto.

Exploración clínica

Tal y como ocurre con la anamnesis, resulta imprescindible establecer un orden a la hora de realizar la Exploración Clínica del enfermo, al objeto de que sea completa. Se pueden personalizar algunos aspectos, pero este orden se debe mantener siempre.

Habitualmente el orden viene determinado por la realización de una exploración por regiones anatómicas, más bien que por aparatos o sistemas. La exploración por regiones permite una mayor sistematización y dificulta los olvidos. Una sistemática exploratoria por regiones puede realizarse como sigue a continuación: aspecto general, cabeza, cuello, columna vertebral, tórax, mamas, axilas, abdomen, ingles, región lumbar, región anal, genitales, extremidades y exploración neurológica.

Tabla 2

Sistema Cardiovascular

Disnea. Frialdad de extremidades. Dolor torácico. Palpitaciones. Edemas. Úlceras cutáneas. Claudicación al caminar. Cianosis. Nicturia. Presión arterial.

Aparato Respiratorio

Disnea. Tos. Expectoración. Dolor. Asma (polinosis). Roncador. Infecciones respiratorias. Cianosis.

Aparato Digestivo

Digestiones. Flatulencia. Meteorismo. Pirosis. Disfagia. Odinofagia. Reflujo. Náuseas. Vómitos. Ritmo intestinal. Heces (color, consistencia y ritmo).

Aparato Génito - Urinario

Menstruación (periodicidad, duración, última fecha). Menarquia (fecha). Menopausia (fecha). Cantidad de orina al día. Color de orina. Hematuria. Síntomas miccionales (disuria, polaquiuria, tenesmo). Micción imperiosa. Dificultad de inicio de micción. Expulsión de "arenilla".

Sistema Nervioso

Cefalea. Parestesias. Vértigo. Pérdida de fuerza. Marcha. Alteraciones visuales (doble visión, borrosidad). Temblor. Calambres. Sueño nocturno.

Endocrinología y Metabolismo

Apetito. Hábitos nutricionales. Patrón alimentario. Obesidad. Delgadez. Ganancia o Pérdida de peso. Trastornos congénitos de metabolismo.

Aparato Locomotor

Dolores osteo - articulares. Reumatismos. Inflamación articular. Deformidades.

Termorregulación

Fiebre. Febrícula. Escalofríos. Sudoración. Intolerancia al frío o al calor.

Piel

Cambios de coloración. "Manchas". Prurito. Frialdad. Hidratación.

Hábitos

Tabaco. Alcohol. Relaciones sexuales. Adicción a drogas. Actividad física y/o deportiva. Sedentarismo. Viajes recientes (que pudieran estar relacionados con el problema actual). Hábitos laborales.

Independientemente del empleo de algunos instrumentos específicos (fonendoscopio, martillo de reflejos, depresor de lengua, linterna,...), hemos de ser conscientes que durante toda la exploración disponemos de las cuatro técnicas básicas que habrán de ser empleadas alternativamente según las necesidades o la idoneidad de las mismas para explorar aspectos concretos. Estas cuatro técnicas no son otras que:

- Inspección
- Palpación
- Percusión
- Auscultación

Nuestro interés se debe centrar en obtener el mayor número de datos posibles con el fin de poder estudiar posteriormente su significación y, uniéndolos a los datos de la anamnesis, llegar a una formulación lógica sobre la patología del enfermo.

Se escapa de los objetivos de este texto hacer una exposición detallada de las técnicas exploratorias o de los posibles hallazgos en la exploración de cada una de las regiones, de los órganos o sistemas, más propio de un manual o libro de propedéu-

tica con su semiotecnia y su semiología. Se exponen, de forma sucinta, los principales aspectos que se deben considerar en la exploración clínica, y que pueden aportar información relevante. Por otra parte, pertenece a la práctica clínica el llegar a conseguir una destreza suficiente en la exploración de los enfermos, por lo que la reiteración de la misma es lo que, realmente, familiariza al médico con el orden a seguir y con los hallazgos posibles. Observar cómo se explora y realizar exploraciones es mucho más útil para destacar aspectos que frecuentemente pueden pasar desapercibidos.

Posición del médico y del enfermo

Habitualmente la mejor posición para el médico es situarse a la derecha del paciente. Se mantendrá de pie durante la mayoría de la exploración, aun cuando puede estar sentado al borde de la cama, o en una silla al borde de la camilla, para ciertas maniobras (por ejemplo, auscultación cardíaca y pulmonar en planos anteriores, palpación abdominal,...).

El enfermo habitualmente se encontrará en decúbito supino, tumbado en la cama y cubierto por una sábana respetando en todo momento la dignidad de la persona.

Tanto el médico como el enfermo deben de estar cómodos.

Se debe mantener una iluminación suficiente (a ser posible natural) así como un entorno sin ruidos y con temperatura adecuada.

Por último, el médico debe ofrecer a sus enfermos la opción de tener un acompañante sobre todo cuando el clínico y el paciente sean de distinto sexo.

Exploración por regiones

Hábito y constitución

El estado de conciencia y la orientación témporo-espacial también se pueden incluir en la apreciación de la exploración neurológica, pero son datos tan relevantes que incluso es el primer dato que se refiere en la mayoría de las Exploraciones Clínicas que hemos revisado.

Para determinar el hábito constitucional (Pícnico. Asténico. Atlético) es necesario pesar, tallar y determinar el Índice de Masa Corporal (IMC: peso en Kg/talla² (en metros). Color de la piel y mucosas (palidez, cianosis, ictericia,...).

El estado de nutrición y de hidratación así como los signos vitales: presión arterial, frecuencia de pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal deben, también, reseñarse en los primeros párrafos.

Cabeza y cuello

Cuando el médico observa la cabeza y cuello del paciente puede simplificar la evaluación simplemente con un cuidadoso juicio sobre su simetría, deformidades, tiraje y aspecto en general (Inspección) dejando las otras técnicas exploratorias básicas como la palpación y auscultación para el cuello (carótidas, tiroides, adenopatías) (Tablas 3 y 4).

Columna vertebral

Cuando un paciente refiere dolor en la espalda se debe palpar la columna vertebral y los músculos paravertebrales en busca de la localización y la interpretación de ese síntoma ayudados siempre de una inspección previa valorando lo expuesto en la Tabla 5.

Tórax

Con el paciente sentado y con el dorso desnudo dividir el tórax en dos partes simétricas (hemitórax) comparando los hallazgos y buscando las líneas y regiones de referencia (Fig. 1) tratando de descubrir deformidades torácicas, presencia o no de circulación colateral, observando también la motilidad de la caja torácica con los movimientos respiratorios y sus posibles alteraciones. Posteriormente y con el paciente en la misma posición realizar una palpación somera de las estructuras óseas regionales (costillas, raquis, esternón y clavículas).

Por último, se pasa a la exploración detallada y particular de los pulmones, el corazón y las estructuras vasculares que se encuentran en el interior de la caja torácica.

Pulmones:

- **Inspección:** Movilidad torácica. Frecuencia respiratoria. Tipo de respiración. Tiraje costal.
- **Palpación:** Expansión respiratoria. Vibraciones vocales.
- **Percusión:** Sonido normal (claro) o patológico (mate, submate, timpánico).
- **Auscultación:** Se debe realizar alternativa y comparativa entre ambos hemitórax. Mínimo de cuatro focos en plano posterior y de seis en plano anterior (Fig. 2). Ruidos respiratorios normales (murmullo vesicular) y anormales (roces, estertores secos o húmedos, soplos y broncofonía).

Siempre que se pueda con el paciente sentado o en bipedestación. En casos imprescindibles se puede realizar con el paciente en decúbito pero la transmisión de los "ruidos" no es la misma y, por tanto, su interpretación podría ser incorrecta y sólo es válido para situaciones extremas de pérdida de conciencia o importante deterioro del paciente en los que sólo interesa saber si "ventila o no", la apreciación de si las vibraciones vocales están aumentadas o disminuidas pasa, evidentemente, a un segundo término.

Corazón:

- **Inspección:** Latidos visibles.
- **Palpación:** Punta cardíaca (pulso apical). Latido de ventrículo derecho. Desviaciones de latidos. Palpación de soplos (frémito o thrill).
- **Percusión:** Área cardíaca de matidez absoluta y relativa.
- **Auscultación:** Frecuencia cardíaca central. Ritmo y arritmias. Auscultación en cuatro focos: mitral (apical), tricúspide, aórtico y pulmonar (Fig. 3). Tonos normales (1º y 2º): intensidad, desdoblamientos. Tonos añadidos (3º y 4º). Ruidos agregados (chasquido, clic). Soplos (sistólicos, diastólicos): intensidad, cualidad, duración, comienzo, final, irradiación. Utilización de la campana o membrana del fonendoscopio según corresponda a ruidos más graves o más agudos, respectivamente.

Tabla 3. Exploración de la cabeza

- **Cráneo:** Calota. Configuración y deformidades. Implante de pelo, consistencia y aspecto.
- **Cara:** Simetría/Asimetría. Coloración. Motilidad facial y mandibular.
- **Ojos:** Ptosis palpebral. Retracción/Protrusión de globo ocular. Esclerótica. Coloración de conjuntiva. Reflejo corneal. Pupilas: tamaño y simetría. Reflejos pupilares (estímulo luminoso). Acomodación. Agudeza y campos visuales. Motilidad ocular extrínseca. Fondo de ojo.
- **Nariz:** Deformidades. Sensibilidad olfatoria.
- **Pabellón auricular:** Asimetría. Implantación. Nódulos. Sensibilidad auditiva.
- **Boca:** Labios: coloración, fisuras. Comisura bucal: desviaciones. Encías. Estado de la dentición. Lengua: tamaño, color, humedad, movilidad.
- **Orofaringe:** Paladar blando. Movilidad de lingüla. Coloración de faringe. Fosas amigdalares.

Valen las mismas apreciaciones realizadas para la exploración pulmonar y en situación extrema (con paciente en decúbito) sólo sirve la palpación de latido cardíaco y la interpretación mediante auscultación de la posibilidad de arritmia grave.

Mamas

Como ya hemos referido anteriormente, y por razones obvias, debemos de informar previamente a nuestras pacientes cuál es el motivo de esta exploración y si desean la presencia de un acompañante.

Debemos de observar la presencia de asimetrías y deformidades.

Retracción de la piel o del pezón. Secreciones por el pezón. Palpación de "bultos" (nódulos, tumoraciones, quistes), describiendo su situación (división en cuadrantes), consistencia, número, forma, superficie, sensibilidad, adherencia a piel o planos profundos, piel que los recubre.

Ginecomastia en el varón.

Axilas

Distribución del vello.

Adenopatías: tamaño, situación, consistencia, adherencia a piel/planos profundos, movilidad, sensibilidad y dolor, color de la piel que la recubre.

Abdomen

Dividir el abdomen en nueve partes de derecha a izquierda y de arriba a bajo: hipocondrio derecho, epigastrio, hipocondrio izquierdo, vacío derecho, mesogastrio, vacío izquierdo, fosa inguinal derecha, hipogastrio y fosa inguinal izquierda. (Fig. 4 y 5).

- **Inspección:** En primer lugar describir si está o no al mismo nivel que el tórax (plano, globuloso, excavado). Color de la piel. Circulación colateral. Estrías. Manchas. Cicatrices. Forma del abdomen. Dehiscencias. Hernias de pared.
- **Palpación:** Maniobra firme pero suave, con las palmas de las manos y las falanges distales. Palpación unimanual o bimanual. Primero superficial y posteriormente profunda. Ver si existe contractura o defensa muscular (respuesta al dolor o incomodidad). Palpación profunda acompasada con los movimientos respiratorios profundos para delimitar

Tabla 4. Exploración del cuello

- **Configuración.** Deformidades. Tumefacciones.
- **Fuerza y movimientos del cuello.** Dolor con la movilización. Rigidez de nuca.
- **Tumoraciones pulsátiles.**
- **Tiraje supraclavicular.** Palpación de la tráquea.
- **Adenopatías:** Tamaño, situación, consistencia, adherencia, dolor, color de la piel que la recubre.
- **Tiroides:** Tamaño. Nódulos. Soplo.
- **Pulso carotídeo:** Palpación y auscultación. Pulso venoso. Presión venosa yugular.
- **Fosas supraclaviculares:** Tumefacciones. Adenopatías (con todas sus características).

Tabla 5. Exploración del raquis

Curvaturas normales y patológicas en el plano frontal y sagital. Actitudes. Posturas. Percusión de cuerpos y apófisis espinosas. Flexión, extensión, flexiones laterales, rotación, circunducción (cervical).

órgano patológico. Palpación hepática: hepatomegalia (tamaño, consistencia, superficie, borde, dolor). Palpación esplénica (tamaño, consistencia, superficie, dolor). Palpación renal. Palpación de masas anormales (situación, forma, tamaño, consistencia, dolor a la palpación). Peritonismo: descompresión brusca (Blumberg).

- **Percusión:** Sistemática y simétrica. Sonido normal (timpánico) y anormales. Matidez hepática y esplénica. Matidez de vejiga llena o de útero gravídico. Ascitis: matidez cambiante, oleada ascítica.
- **Auscultación:** Realizarla antes de la palpación siempre que se sospeche obstrucción intestinal. Ruidos hidroaéreos presentes/ausentes (peristaltismo). Auscultación vascular (aorta, arterias renales): soplos abdominales. Soplos por dilataciones aneurismáticas, estenosis vascular o tumores vascularizados.

Inglés

- **Adenopatías inguinales:** Número, tamaño, consistencia, movilidad, adherencia a piel o planos profundos, sensibilidad y dolor, color de la piel que las recubre.
- **Hernias inguinales.** Maniobras de aumento de presión intraabdominal.

Región y raquis lumbar y sacro

Ver si asimetrías. Percusión de apófisis espinosas. Realizar las maniobras sacroilíacas en caso de síntomas a ese nivel. Puñopercusión renal bilateral y comparativa.

Región anal

Previamente se requiere información detallada al paciente de la necesidad y ventaja de la exploración.

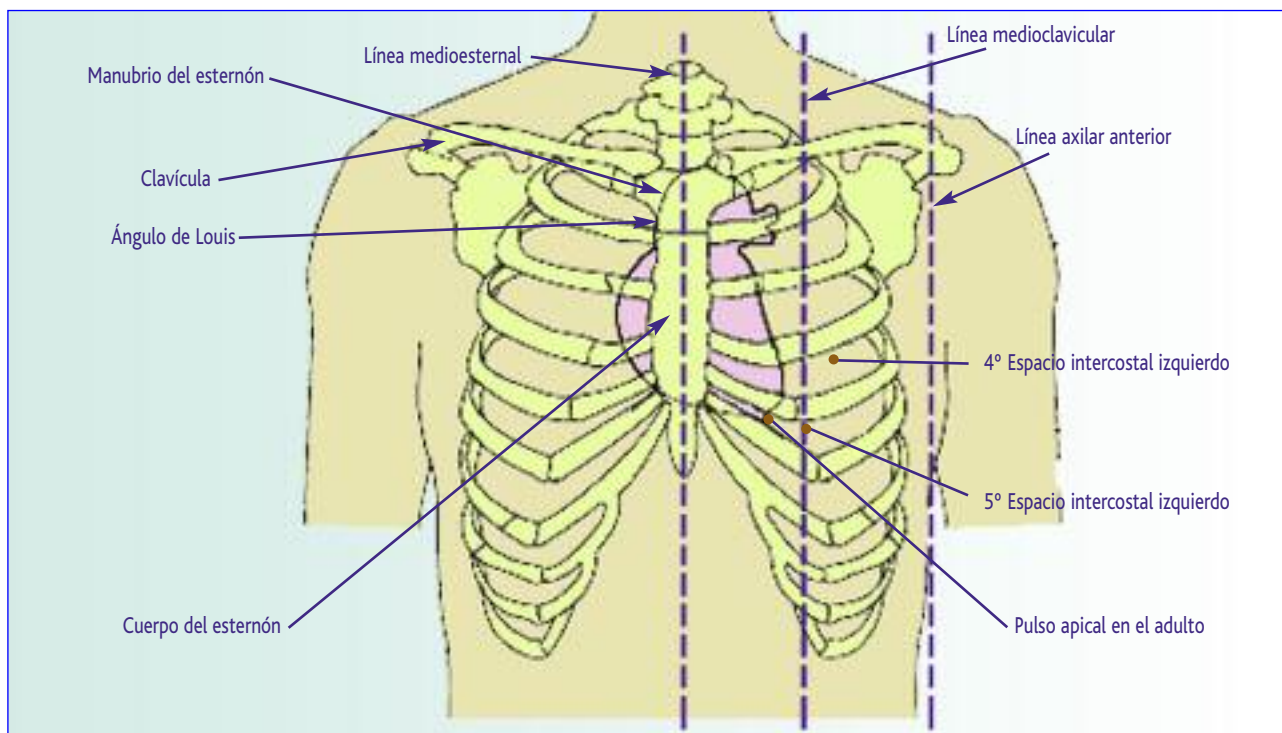


Fig. 1. Líneas y regiones de referencia.

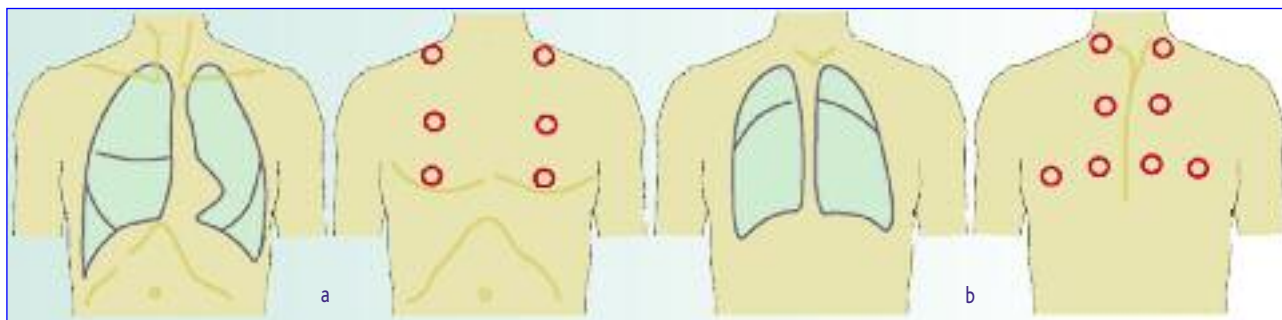


Fig. 2. Focos de auscultación pulmonar básicos en plano anterior y posterior.

La mejor posición, si se puede, es con el paciente de espaldas y bien en genuflexión sobre una camilla o en pie flexionando el tronco y apoyando los brazos sobre una mesa. Si el paciente está encamado se puede realizar en decúbito lateral con piernas flexionadas.

Inspección de úlceras, fístulas, hemorroides externas, condilomas, quistes.

- **Tacto rectal:** Próstata (tamaño, consistencia, superficie, nódulos, dolor). Hemorroides internas. Restos fecales. Fondos de saco de Douglas (ocupación, dolor).

Genitales

De la misma manera que en el caso de la mama y la región anal hay que informar al paciente y si desea la presencia de un acompañante.

Distribución del vello pubiano.

Genitales masculinos: pene (úlceras, fimosis, hipospadias), secreciones, testículos (dolor, quistes, irregularidades).

Genitales femeninos: labios vulvares, úlceras, secreciones.

Extremidades

Simetría y hallazgos comparativos entre superiores e inferiores:

- **Piel y tejidos blandos:** Grosor de la piel y tejidos blandos. Edema venoso (fovea). Linfedema.
- **Esqueleto:** Deformidades. Traumatismos. Acortamientos. Articulaciones (signos inflamatorios, degenerativos). Derrame articular.
- **Musculatura:** Atrofia. Contracturas. Fasciculaciones. Movilidad activa (fuerza muscular) y pasiva.
- **Vascular:** Pulsos periféricos en extremidades superiores (axilar, humeral, radial) e inferiores (femoral, poplíteo, tibial posterior, pedio). Soplos vasculares. Dilataciones venosas. Varices. Flebitis. Tromboflebitis. Dolor a la presión en masas gemelares.

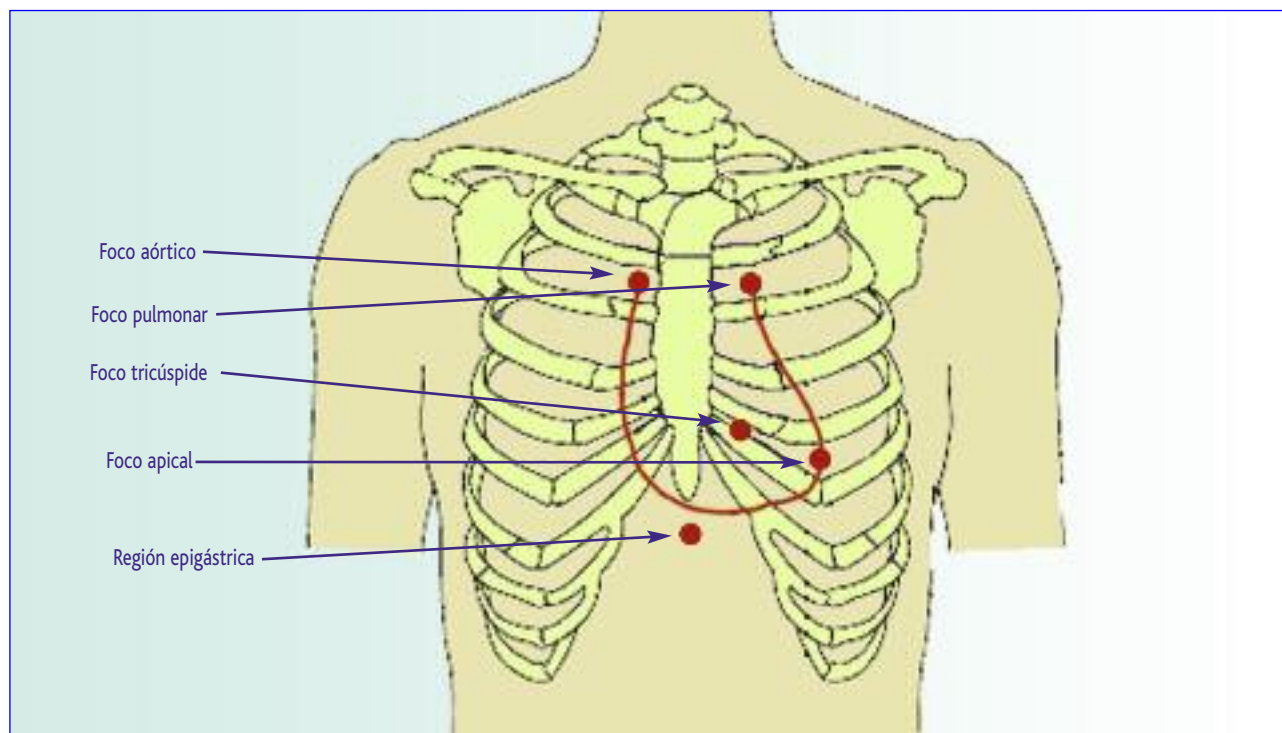


Fig. 3. Focos de auscultación cardíaca.

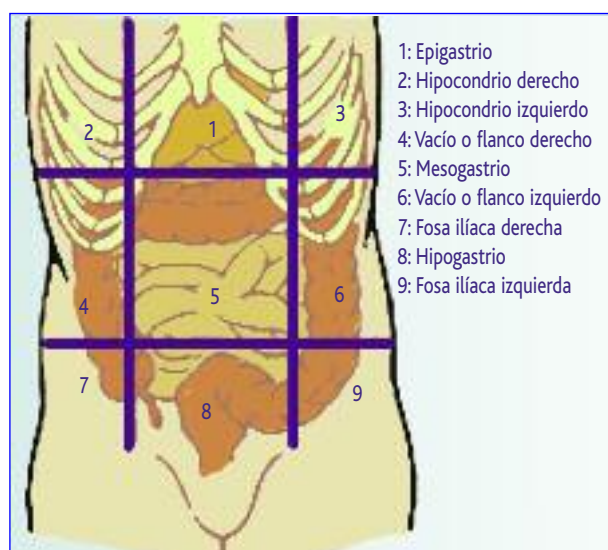


Fig. 4. Topografía abdominal teórica (Líneas verticales: punto medio de línea medioclavicular y punto medio de arcos crurales. Líneas horizontales: rebordes costales y espinas ilíacas anterosuperiores).

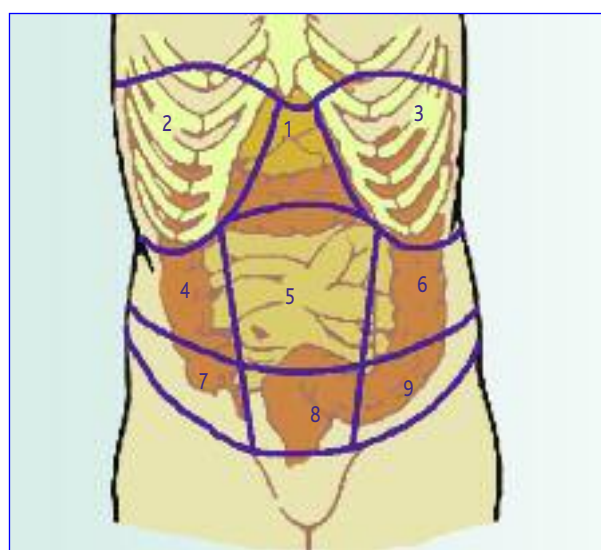


Fig. 5. Visualización en la práctica.

Exploración neurológica

Valorar siempre y comparar la simetría o asimetría de los hallazgos.

- Coordinación y lenguaje: Afasias (sensitiva, motora, mixta). Apraxias. Agnosias.
- Pares craneales.
- Fuerza muscular: Movimientos activos. Valorar contra-resistencia.
- Tono muscular: Movilidad pasiva. Movimientos involuntarios.

- Sensibilidad: dolorosa, térmica, vibratoria, superficial, profunda (propioceptiva).
- Reflejos: osteotendinosos y superficiales. Reflejo plantar y sucedáneos.
- Marcha y equilibrio: Alteraciones y desviaciones de la marcha.
- Coordinación y cerebelo: Movimientos coordinados. Dismetrías.

Razonamiento clínico

Después de realizar la anamnesis y exploración física debe realizarse un razonamiento clínico, solicitando las pruebas

Tabla 6. Comparación

Aspecto	Historia clínica informática	Historia clínica manuscrita
Disponibilidad	Siempre disponible en todo momento y varios lugares simultáneamente.	Disponible en un solo lugar físico y a veces extraviada.
Contenido	Siempre completa.	A veces fragmentada para atender las necesidades de varios usuarios.
Tipografía	Siempre legible.	Algunas veces ilegible.
Firma	Siempre firmada.	A veces sin firma.
Datación	Siempre con fecha y hora.	A veces sin fecha y hora.
Continuidad	Los hechos y actos son expuestos cronológicamente.	Es posible modificar la continuación temporal de los sucesos.
Calidad de la información	Potenciales tratamientos redundantes reducidos.	Incompleta y a la vez plagada de información duplicada e innecesaria.
Ingreso de datos	Es estandarizado.	Varía según la necesidad de cada servicio.
Almacenamiento	Es más económico el soporte físico y su reproducción. Además ocupa un espacio reducido.	Es más costoso y ocupa un mayor espacio físico.
Errores	Por los motivos antes expuestos, suelen ser menor la cantidad de errores.	Por los motivos antes expuestos, suelen ser mayor la cantidad de errores.

complementarias que sean necesarias para llegar al diagnóstico del paciente y establecer un tratamiento adecuado.

Se basa en la experiencia y el aprendizaje, el razonamiento inductivo y deductivo, la interpretación de los datos y la intuición. En un modelo simplificado consta de las siguientes fases²:

Investigación del síntoma o síndrome principal

Es imprescindible conseguir un buen resultado a través de la Historia Clínica y la Exploración Clínica.

Selección del orden de las pruebas diagnósticas

El numeroso abanico de pruebas de que disponemos tanto de laboratorio como de imagen nos debe plantear la necesidad de hacer una selección de las mismas para un mejor enfoque del cuadro clínico. Las pruebas de laboratorio es más común realizarlas en forma de "perfiles" o una determinación múltiple secuencial mediante una sola muestra de sangre. Puede ser muy costoso e improductivo realizar pruebas por el hecho de haber encontrado un dato anómalo en el conjunto de gran cantidad de pruebas en un paciente sintomático. El reciente concepto de medicina basada en la evidencia consiste en la utilización prudente, explícita y juiciosa de las pruebas disponibles y que han sido obtenidas de forma rigurosa mediante ensayos clínicos unas veces aleatorios, estudios doble - ciego y diseños prospectivos.

Interpretación de las pruebas diagnósticas

- Falsos positivos: sanos con resultado positivo de la prueba.
- Falsos negativos: enfermos con resultado negativo de la prueba.
- Verdaderos positivos: enfermos con resultado positivo.
- Verdaderos negativos: sanos con resultado negativo.

Para valorar la eficacia diagnóstica de una prueba se utilizan los siguientes índices:

- Sensibilidad: una sensibilidad elevada expresa que la enfermedad siempre produce ese hallazgo.

- Especificidad: una elevada especificidad nos dice que es muy improbable que la presencia del hallazgo se deba a otras causas distintas de la enfermedad
- Valor predictivo positivo: probabilidad de que exista enfermedad en presencia de un hallazgo concreto.
- Valor predictivo negativo: probabilidad de que no exista enfermedad en ausencia de un hallazgo concreto.

Historia clínica informatizada

La realización de una Historia Clínica completa, y más específicamente una anamnesis, requiere tiempo para llevarla a cabo y para volcar la información en el documento apropiado de una manera comprensible y completa.

El aprovechamiento del tiempo, así como la necesidad de disponer de un documento uniforme que recoja todos los aspectos imprescindibles, puede mejorarse mediante la introducción de una Historia Clínica informatizada. El empleo de técnicas informatizadas aporta, por tanto, ventajas adicionales estimables.

La Historia Clínica informatizada es el conjunto global y estructurado de información, en relación con asistencia médico - sanitaria de un paciente individual, cuyo soporte permite que sea almacenada, procesada y transmitida mediante sistemas informáticos.

Las ventajas fundamentales son las siguientes:

- Permite el almacenamiento de un gran volumen de información.
- Permite un acceso rápido y fácil con disponibilidad casi inmediata.
- Permite la validación automática.
- Permite el procesamiento estadístico.
- Permite la compatibilidad con versiones ulteriores y con programas accesorios.
- Se minimiza la posibilidad de pérdida de documentación.
- Favorece la realización de trabajos de investigación clínica, ya que facilita la identificación de pacientes por grupos de enfermedades o síndromes.

Como se puede apreciar al comparar la Historia Clínica informatizada y la manuscrita, (Tabla 6) cabe pensar que la tendencia será hacia la digitalización de la Historia Clínica, tal y como ya se ha instaurado en numerosos centros. Sólo resta determinar cómo debe ser realizada y cuál es el modelo que, probablemente, no será estandarizado, sino adaptado a las peculiaridades de cada Centro de Salud, de cada Hospital o Clínica así como la creación de plantillas y modelos de H C en relación a determinadas patologías con gran prevalencia, como la insuficiencia cardíaca o la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En otros países los estudios que analizan las opiniones de los usuarios de un programa de historia clínica informatizada muestran, en general, un alto grado de satisfacción con el mismo. Sin embargo, no existen trabajos publicados en este sentido.

Bibliografía

- La Historia Clínica. Historia y teoría del relato patográfico. Pedro Laín Entralgo. Editorial Triacastela. 1998.
- Introducción a la práctica clínica. Ángel del Palacio Pérez-Medel, José Ramón Costa Pérez-Herrero. Capítulo 1, Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 6ª edición. 2007.
- Enfoque del enfermo: historia clínica y exploración. David L. Simel. Capítulo 6, sección II, CECIL Tratado de Medicina Interna. Versión española de 23ª edición inglesa. 2009.
- Roberto S. Zotto. Historia Clínica informática. Revista electrónica mensual nº 43 2005. <http://www.revistapersona.com.ar/persona43>.
- A. Alonso. M. Iraburu, M. L. Saldaña, M. T. de Pedro. Implantación de una historia clínica informatizada: encuesta sobre el grado de utilización y satisfacción en un hospital terciario. *An. Sist. San. Navarra* 2004;27:2,233.

Manejo del enfermo con fiebre prolongada de causa no aclarada

F.J. Barbado

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

La fiebre es un signo físico frecuente en la práctica médica y acompaña a enfermedades de diversa etiología. Es frecuente el síndrome febril de corta duración, inferior a una o dos semanas, y no precisa una investigación diagnóstica ni un tratamiento específico (enfermedades víricas o autolimitadas). Otras veces constituye una manifestación de enfermedades más importantes, fácilmente reconocibles, con diagnóstico rápido y tratamiento adecuado; sin embargo, existe una minoría, pero significativa, de enfermos con fiebre de larga duración, curso esquivo o clandestino y que, todavía en pleno desarrollo tecnológico, es origen de fascinación y frustración del clínico, —el desasosiego de Pessoa—, con desafíos a su competencia y sagacidad. Para estos casos de diagnóstico difícil se ha acuñado el término fiebre de origen desconocido (FOD).

¿Qué es la FOD?

Es un síndrome clínico, producido, en general, por enfermedades no raras, que se presentan de forma atípica, en el que la fiebre es una manifestación primordial o prolongada y no existen otros síntomas o signos, que definen un proceso bien determinado. Es necesario tener en cuenta que es más habitual una presentación atípica de una enfermedad frecuente que una presentación típica de una enfermedad infrecuente.

Demografía de la FOD

La prevalencia de la FOD no se conoce con exactitud y varía entre las diferentes áreas geográficas, el grupo de población estudiada, los recursos sanitarios, y, sobre todo, el desarrollo de las técnicas diagnósticas. Se acepta que su prevalencia en Departamentos de Medicina Interna oscila entre el 1,3% y el 2,9%. En las figuras 1 y 2 se detalla la incidencia, en el hospital de La Paz como centro de referencia de la FOD clásica y asociada al VIH, en el tercio final del siglo XX y los nueve años del siglo XXI. La incidencia media entre 1975 y 1995 fue de 18 casos/año 15.000 ingresos, con un declive progresivo desde 1980, hasta llegar a 4 casos/año en la actualidad. La FOD asociada al VIH, como los ojos del Guadiana, surge en 1989 y se extingue en el año 2002.

Criterios diagnósticos de la FOD

En el año 1961, Petersdorf y Beeson, en un fascinante estudio clínico formalizaron el concepto de FOD. Los criterios que esta-

blecieron, aceptados de forma universal hasta la actualidad, son:

1. Temperatura superior a 38,3°C medida en varias ocasiones.
2. Duración de más de tres semanas.
3. Sin diagnóstico a pesar de un estudio de una semana con el enfermo hospitalizado.

¿Por qué persisten los criterios de Petersdorf y Beeson después de casi medio siglo de avances?

Quizás porque son simples y sencillos. Con el primer criterio se elimina la llamada hipertermia habitual, o fiebre psicógena, las febrículas —tan de moda con Marañón en la década de 1920—, el ritmo circadiano exagerado, y los enfermos con síndrome de fatiga crónica, con temperatura casi nunca superior a 38,3°C. Se obvia con el segundo criterio, la fiebre de corta duración idiopática o autolimitada, las enfermedades víricas comunes, la rickettsiosis, con la excepción de la fiebre Q y la psitacosis. El diagnóstico oscuro después de un primer escalón de estudio, excluye a las enfermedades evidentes o rápidamente reconocibles.

Causas generales de FOD

De forma tradicional las enfermedades que se pueden manifestar como FOD se han clasificado en cinco grupos con distribución porcentual decreciente como se expresa en la Tabla 1. La etiología de la FOD en España, según un estudio que revisa catorce trabajos de FOD en Servicios de Medicina Interna, durante el período 1970 - 1995, se detalla en la Tabla 2.

Cambios evolutivos en la FOD

La FOD, una vieja amiga para el clínico, ha tenido asombrosa resistencia al paso del tiempo, desde que se acotaron sus criterios diagnósticos. Sin embargo, la práctica clínica ha experimentado cambios sustanciales en medio siglo, que han modificado tanto el perfil de los enfermos como el espectro etiológico de la FOD. Los cambios más destacados son:

1. La notable disminución (p. ej., la fiebre reumática), o incluso desaparición de algunas enfermedades, por ejemplo, la clorosis, enfermedad de Ayerza, enfermedad de Banti, agranulocitosis, etc.
2. La aparición explosiva (infección VIH, SIDA) o silente (enfermedad de Lyme, enfermedad de Kikuchi, síndrome de fatiga crónica, etc.) de otras.

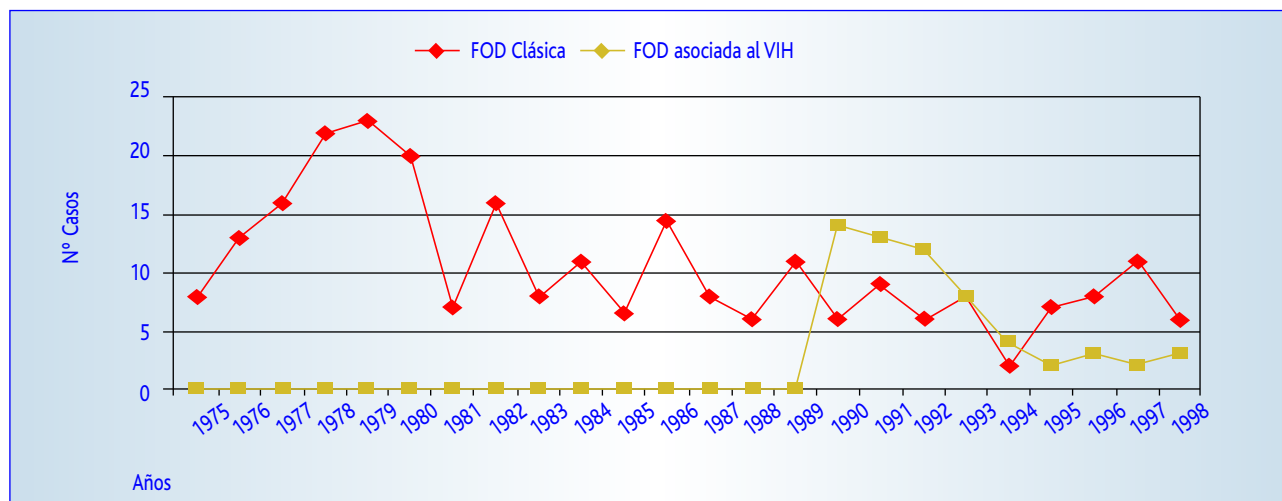


Fig. 1. Fiebre de origen desconocido clásica y asociada al VIH en el Dpto. de Medicina del Hospital Universitario La Paz.

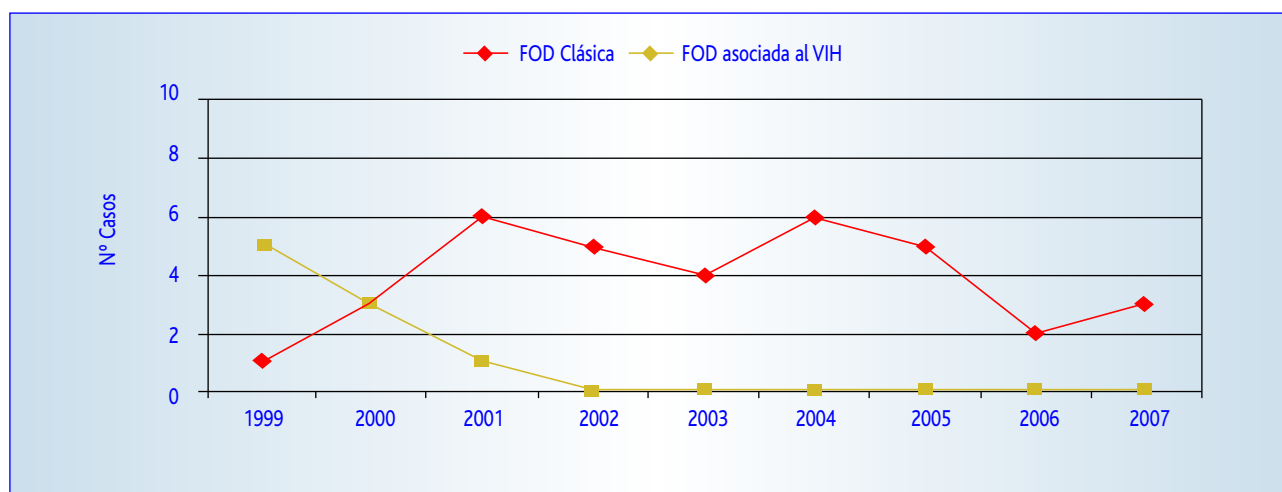


Fig. 2. Fiebre de origen desconocido en el siglo XXI. Hospital Universitario La Paz.

3. El desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas, tanto de laboratorio (inmunología, serología, microbiología) como técnicas de imagen (ecografías, TAC, RNM, Eco - doppler, etc.).
4. El aumento de enfermos con inmunosupresión grave, por la enfermedad subyacente o secundaria a tratamientos agresivos.
5. El mayor desplazamiento del estudio diagnóstico a consulta externa, debido a que la mayoría de los enfermos con FOD clásica tienen síntomas semiagudos o crónicos y no precisan hospitalización.
6. Las áreas de hospitalización se reservan para los enfermos más graves, con el consiguiente aumento de las complicaciones nosocomiales.

Por tanto, Durack y Street propusieron en 1991 una nueva clasificación de la FOD, dividiéndola en cuatro categorías:

1. FOD clásica.
2. FOD neutropénica.
3. FOD nosocomial.
4. FOD asociada al VIH.

En las Tablas 3, 4, 5 y 6 constan los nuevos criterios de diagnóstico para cada tipo de FOD. Es llamativo los mínimos cambios en la FOD clásica: ausencia de diagnóstico después de tres días de estudio hospitalario o tres visitas en policlínica.

Vamos a considerar únicamente la FOD clásica, que aunque sale prácticamente indemne de los nuevos criterios, sin embargo, sí existen importantes cambios en el espectro etiológico y en la metodología diagnóstica actuales.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de La Paz en el que se comparaban las causas de FOD clásica en dos épocas diferentes (desde 1968 hasta 1981 y desde 1982 hasta 1989) en un mismo hospital se comprobó un claro descenso en el porcentaje de casos debidos a infección durante la segunda época (el 31% frente al 11%) y un incremento del mismo de casos secundarios a neoplasias (el 18% frente al 29%). Este cambio de tendencia ha sido confirmado por otros autores tanto en adultos jóvenes como en la edad proveya. En nues-

Tabla 1. Causas generales de FOD clásica

Porcentaje tradicional (2ª mitad siglo XX)		
Grupo	Enfermedades	%
1º	Infecciones	40%
2º	Neoplasias	30%
3º	Conectivopatías	15%
4º	Diversas	7%
5º	Sin causa demostrable	8%

Tabla 2. Causas generales de FOD clásica

Etiología de la FOD en España (1976-1995)		
Causa	Nº	%
Enfermedades infecciosas	377	41,2
Neoplasias	176	19,3
Colagenosis/Vasculitis	125	13,7
Miscelánea	120	13,1
Sin diagnóstico	116	12,7
Total	914	100

Tabla 3. FOD clásica

Nuevos criterios de diagnóstico (Durack y Street)	
1.	Fiebre de 38,3°C o superior determinada en varias ocasiones.
2.	Más de tres semanas de duración.
3.	Ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas.

Tabla 4. FOD neutropénica

1.	Fiebre de 38,3°C o superior determinada en varias ocasiones.
2.	Menos de 500 neutrófilos/mL (o en riesgo de disminución por debajo de esta cifra en 1 ó 2 días).
3.	Ausencia de diagnóstico etiológico después de tres días a pesar de las exploraciones adecuadas (incluyendo incubación al menos de 48 h. de los cultivos microbiológicos).

Tabla 5. FOD nosocomial

1.	Enfermo hospitalizado.
2.	Fiebre de 38,3°C o superior en varias ocasiones.
3.	Ausencia de infección o incubación de la misma en el momento del ingreso.
4.	Falta de diagnóstico después de 3 días a pesar de las exploraciones adecuadas (incluyendo incubación, al menos de 48 h, de los cultivos microbiológicos).

Tabla 6. FOD asociada al VIH

1.	Infección por VIH confirmada.
2.	Fiebre de 38,3°C o superior en varias ocasiones.
3.	Fiebre de más de 4 semanas en el enfermo ambulatorio y superior a 3 días de hospitalización.
4.	Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia hospitalaria o 3 visitas extrahospitalarias a pesar de las exploraciones adecuadas (incluyendo al menos 3 días de incubación de cultivos).

tra experiencia posterior, la FOD como diagnóstico final disminuyó desde el 21% al 10%.

Etiología de la FOD clásica actual

Son más de 150 las entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la FOD clásica. Sin embargo, de esta guía ferroviaria es más útil considerar los ejemplos más habituales de FOD (Tabla 7).

La tuberculosis es todavía la infección más frecuente en España como causa de FOD, con predominio de las formas diseminadas, debido a la dificultad diagnóstica que plantean. Aunque el clínico debe realizar búsquedas dirigidas (tubérculos corioideos en el fondo del ojo, micobacterias en sangre u orina, o incluso en jugo gástrico), habitualmente el diagnóstico es invasor mediante biopsias (ósea, ganglionar, hepática) o laparoscopia (muestras de peritoneo) con cultivos y determinación de PCR en material tisular.

En la actualidad, las enfermedades sistémicas autoinmunes como causa de FOD más a tener en cuenta son la poliarteritis nudosa, la enfermedad de Still del adulto y la arteritis de células gigantes.

Tabla 7. FOD clásica

Ejemplos más habituales	
I. Infecciones	• Tuberculosis críptica • Citomegalovirus
II. Conectivopatías	• Still del adulto • Vasculitis sistémica • Arteritis de células gigantes
III. Neoplasias	• Linfomas • Carcinomas de estirpe epitelial
IV. Otros	• Enfermedades granulomatosas • Fiebre ficticia
V. Sin diagnóstico.	

En la vasculitis sistémica tipo poliarteritis nudosa no es raro que la fiebre constituya una manifestación única o predominante. La poliarteritis nudosa es una causa relativamente frecuente y grave de FOD. En esta situación es necesario investi-

Tabla 8. FOD Clásica: Etiología

Grupo Miscelanea

1. Enfermedades granulomatosas (Crohn, sarcoidosis, hepatitis granulomatosa idiopática, etc)
2. Enfermedad hepática activa
3. Trastornos hereditarios (Fabry, fiebre periódica o episódica)
4. Enfermedad facticia
5. Enfermedad tromboembólica (tromboembolismo recurrente pelviano)
6. Fiebre por fármacos
7. Origen endocrino (tiroiditis subaguda, hipertiroidismo)
8. Otras (hematomas, fibrosis retroperitoneal)

gar pistas multisistémicas como polineuropatía o mononeuritis múltiple subclínica, hipertensión arterial, alteraciones del sedimento urinario o lesiones cutáneas.

El diagnóstico del Still del adulto se basa solamente en los hallazgos clínicos, a veces aislados y progresivos, porque no existen marcadores serológicos definitivos ni otras pruebas diagnósticas para esta enfermedad. En plena época de esplendor tecnológico, el Still emerge como causa de FOD. En nuestra experiencia, predominan los enfermos jóvenes o adultos, con fiebre alta en agujas, recurrente irregular, durante meses o años como única manifestación. De forma progresiva, pueden aparecer artralgias o artritis, odinofagia, exantema maculopapular transitorio —el exantema del residente—, linfadenopatía, visceromegalia, o serositis silente. El diagnóstico se perfila con datos de laboratorio, como leucocitosis importante, ANA y FR negativos.

Un hallazgo clínico tiene interés: el Still que se inicia como FOD tiene mejor respuesta al tratamiento que cuando dominan las manifestaciones articulares y tiene un curso más benigno.

En la edad madura, la arteritis de células gigantes puede manifestarse sólo a través de fiebre inexplicada, malestar general prolongado, depresión o anemia. La VSG llega a cifras muy elevadas durante la arteritis activa, pero no siempre. Una pista diagnóstica, ante la sospecha clínica de arteritis de Horton, cada vez más fiable es la ultrasonografía doppler - color de las arterias temporales. La presencia de un halo hipoeoico periarterial temporal apoya el diagnóstico de arteritis de células gigantes y la realización de la biopsia de arteria temporal.

Las neoplasias que con mayor frecuencia cursan con FOD son los linfomas, tanto la enfermedad Hodgkin como las no hodgkinianas. Sin embargo, con las técnicas de imagen han disminuido su frecuencia como origen de FOD, dado que suelen corresponder a formas de presentación en estados avanzados y/o adenopatías retroperitoneales. Los procedimientos de mayor utilidad diagnóstica son las técnicas de imagen (ecografía, TAC abdominal) y la biopsia de médula ósea o de adenopatías. Los carcinomas (renal, hepático, páncreas, gástrico) pueden cursar con fiebre, pero en la actualidad con las técnicas diagnósticas raramente ocasionan FOD, aunque existe una excepción: el adenocarcinoma de colon cuyo diagnóstico inicial puede ser esquivo. El clínico debe considerar algunas características, a veces clave, en el

hilo conductor del diagnóstico: fiebre recurrente o episódica, historia familiar de poliposis colónica, anemia microcítica inexplicada, o la aparición de una bacteriemia espontánea por *S. Bovis* o *E. Coli*.

En la Tabla 8 se mencionan algunos ejemplos de causas diversas poco frecuentes de FOD clásica.

Las llamadas fiebres periódicas o episódicas tienen gran interés para el internista y como causa de FOD es necesario considerar dos subtipos:

1. La fiebre recurrente de Knockaert, que consiste en períodos de apirexia de dos semanas de duración durante más de seis meses. En esta situación se ha identificado al Still del adulto, adenocarcinoma de colon, enfermedad de Crohn y linfomas.
2. Las fiebres periódicas hereditarias o síndromes autoinflamatorios. Aunque de dominio pediátrico, existen algunos síndromes de fiebre periódica hereditaria poco frecuentes incluíbles en la FOD clásica del adulto: la fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de hiper - Ig D, la neutropenia cíclica, y el síndrome periódico asociado a los receptores de necrosis tumoral. La FMF, antaño causa de difícil y tormentoso diagnóstico se confirma con el estudio de la mutación genética (mutaciones del gen MEFV que codifica la proteína pirina o marenostrina).

La FOD en ancianos tiene peculiaridades etiológicas, pero ¿quién es viejo? El dintel de mayores de 65 años, en época de nonagenarios y centenarios puede ser inadecuado. En cualquier caso la FOD es llamativa en la vejez, debido al predominio de alteraciones del tejido conjuntivo, como arteritis temporal y polimialgia reumática, con síntomas inespecíficos subagudos o crónicos; a las infecciones como abscesos intraabdominales, a veces secundarios a perforaciones intestinales casi silentes, la tuberculosis y la endocarditis infecciosa. Por tanto, en los ancianos con FOD, siempre debe hacerse un estudio completo debido a la alta probabilidad de encontrar una enfermedad con buena respuesta al tratamiento.

Metodología diagnóstica de la FOD clásica

En la metodología diagnóstica de la FOD no existen algoritmos diagnósticos científicos, aunque disponemos de algunas aproximaciones clínicas. El enfoque más correcto, como afirma Curran, es "una aproximación racional personalizada basada en la historia clínica, la exploración física y un mínimo de exploraciones complementarias, que guiarán las siguientes pruebas que se deben realizar".

Estudios de primera línea

En la Tabla 9 se enumeran las pruebas o exploraciones de la primera etapa, que corresponden al contenido actual del estudio durante la primera semana del ingreso hospitalario o las tres visitas del enfermo a la policlínica.

Anamnesis y exploración física

Tienen un papel protagonista en todas las etapas porque deben ser sistemáticas y repetidas con una perspectiva unitaria e integral. La historia clínica es la piedra angular de la orientación diagnóstica general y determinante para la elec-

Tabla 9. FOD Clásica siglo XXI

¿Qué se entiende por estudio de 1ª línea?

- Anamnesis y exploración básica
- Hemograma, bioquímica sangre y orina, extensión/frotis sanguíneo
- Proteinograma, T4 libre, TSH
- FR, PCR, ANA, p - ANCA y c - ANCA
- Bk y cultivo de orina, y si procede de esputo
- Hemocultivos para bacterias y micobacterias
- Heces: cultivo, sangre oculta
- Mantoux
- Serología: Fiebre Q, brucella, leishmanía, virus hepatotropos, toxoplasma, lúes, CMV, VEB, VIH.
- Gota gruesa (si viajes)
- Rx tórax y simple de abdomen. Fondo de ojo
- ECG, ecocardiograma
- Ecografía abdominal y pélvica
- TAC tóraco - abdominal

Tabla 10. Preguntas personales y familiares al enfermo con FOD

- Casos similares allegados
- Hª familiar fiebre recurrente
- Etnia, orígenes, domicilio (reciente, habitual, esporádico)
- Contactos (personas con infección, animales domésticos o silvestres)
- Actividad laboral
- Aficiones, excursiones
- Alimentación, fármacos
- Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, drogas)
- Relaciones sexuales
- Viajes (recientes o no, duración, área geográfica)
- Asilos, cárceles
- Enfermedades médicas y/o quirúrgicas previas

ción de pruebas complementarias iniciales. Debe ser completa, cuidadosa, meticulosa, sin prisa, y con atención estricta a los menores detalles. Si fuera necesario, se realizarán varios interrogatorios para recoger síntomas acompañantes, aunque parezcan banales o inespecíficos.

No existen patrones semiológicos de fiebre específicos. Un tipo de fiebre puede corresponder a diversas enfermedades y un mismo proceso puede expresarse en un amplio espectro de curvas febriles. Sin embargo, en la fiebre prolongada sin localización pueden tener utilidad en la orientación diagnóstica. Veamos algunos ejemplos. La fiebre hética a veces es la única manifestación de un absceso oculto, la fiebre continua o sostenida sin alteraciones biológicas es indicativa de enfermedad ficticia. La fiebre recidivante o de recaídas, bien recurrente regular (Pel - Ebstein de la enfermedad de Hodgkin, neutropenia cíclica, paludismo) o irregular (fiebres periódicas o síndromes autoinflamatorios).

En la Tabla 10 se exponen las preguntas necesarias en la historia personal y familiar. El objetivo es conseguir pistas o indicios potencialmente diagnósticos en casos difíciles, por ejemplo, en el curso de una FOD cambios de comportamiento sutiles o inexplicados hacen sospechar una tuberculosis diseminada; una dificultad para la masticación, una arteritis de la temporal; aparición de nicturia, una prostatitis; el exantema evanescente, el Still del adulto; molestias vagas e inespecíficas en cara anterior del cuello, que a veces mimetizan odinofagia, irradiadas a ángulo mandibular, sugieren una tiroiditis subaguda de De Quervain.

Se debe constatar siempre la presencia de la fiebre para excluir enfermedad facticia, más frecuente en mujeres jóvenes y relacionadas con la sanidad.

En la Tabla 11 se detallan algunos hallazgos físicos sutiles.

Es necesario destacar que la TAC es una exploración de primera línea, ya que detecta abscesos y linfomas intraabdominales, y además permite localizar alteraciones susceptibles de tomar muestras por PAAF o biopsia para examen anatómopatológico y microbiológico.

No se debe olvidar al inicio del estudio de la FOD de congelar muestras de suero (serotecas), revisar técnicas de imagen y material tisular (biopsias, quirúrgico) previos, y suspender fármacos innecesarios.

Exploración de segunda línea

Se especifican en la Tabla 12.

La exploración con técnicas isotópicas como Galio - 67, leucocitos o inmunoglobulinas marcadas con indio - 111, tecnecio - 99, son útiles para el rastreo de focos infecciosos, inflamatorios o tumorales (linfomas), en una localización no sospechada. Sin embargo, estas técnicas gammagráficas producen a menudo respuestas falsas positivas o negativas.

El Eco - doppler venoso de extremidades inferiores tiene interés para advertir trombosis venosa oculta, como causa de tromboembolismo pulmonar (TEP) y FOD, en un pequeño porcentaje de enfermos.

Exploraciones de tercera línea

En esta etapa (Tabla 13), además de pruebas diversas, se incluyen los procedimientos diagnósticos invasores, en función de los hallazgos orientativos.

El estudio baritado del tracto digestivo (enema opaco, tránsito intestinal) tiene interés en la detección de la enfermedad de Crohn y neoplasias digestivas.

La angiografía abdominal convencional o de sustracción digital, sobre todo de las arterias renal, celíaca y mesentérica superior, es útil si se sospecha una vasculitis sistémica, sobre todo si el estudio con biopsias previas es negativo. Estas biopsias –piel, músculos, nervio periférico (masa gemelar, nervio sural)–, suelen ser diagnósticas sobre todo si existe compromiso clínico o electrofisiológico de estos territorios. El electromiograma se debe realizar no sólo en casos de sospecha de vasculitis con síntomas neuromusculares, sino tam-

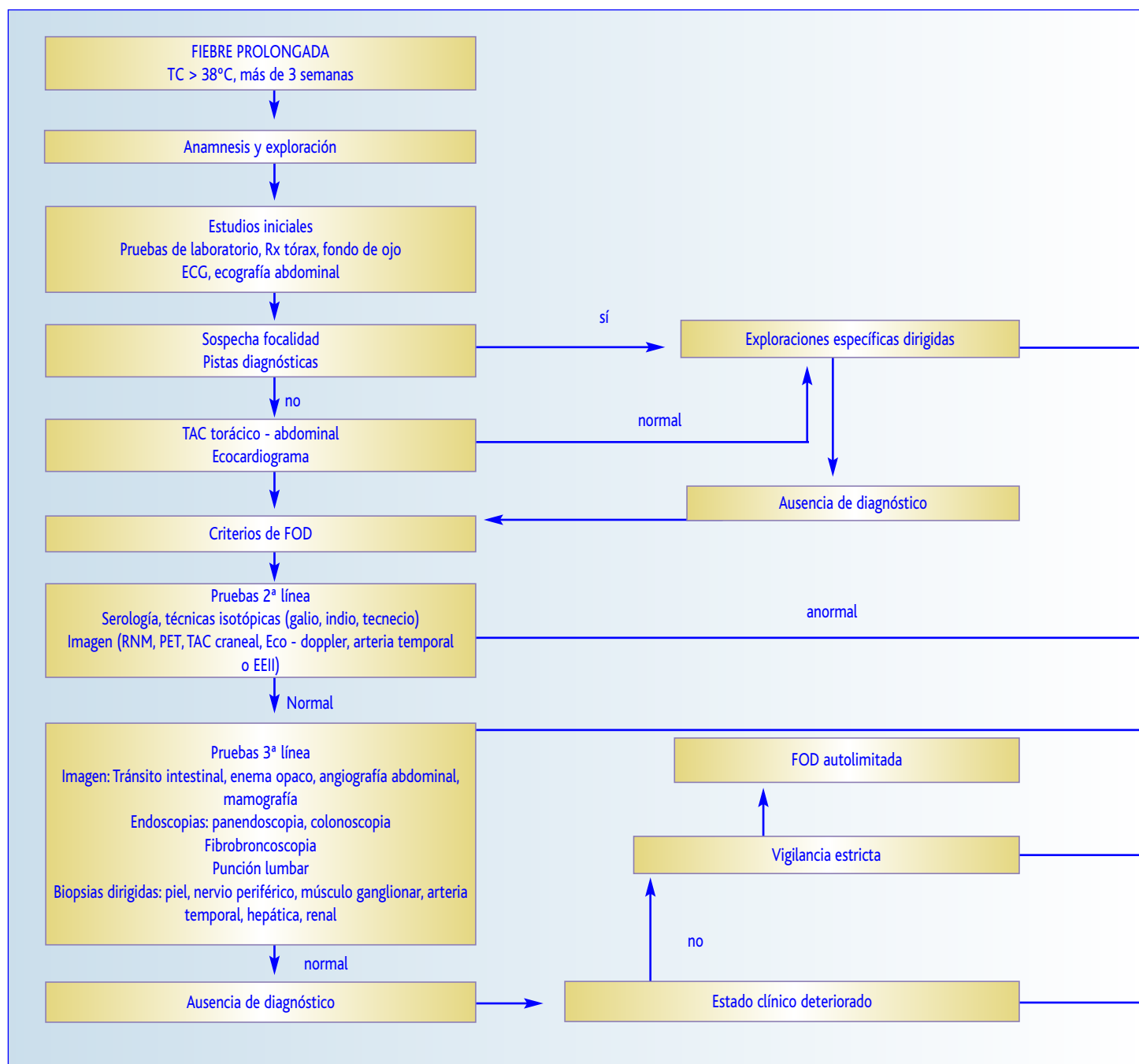


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica.

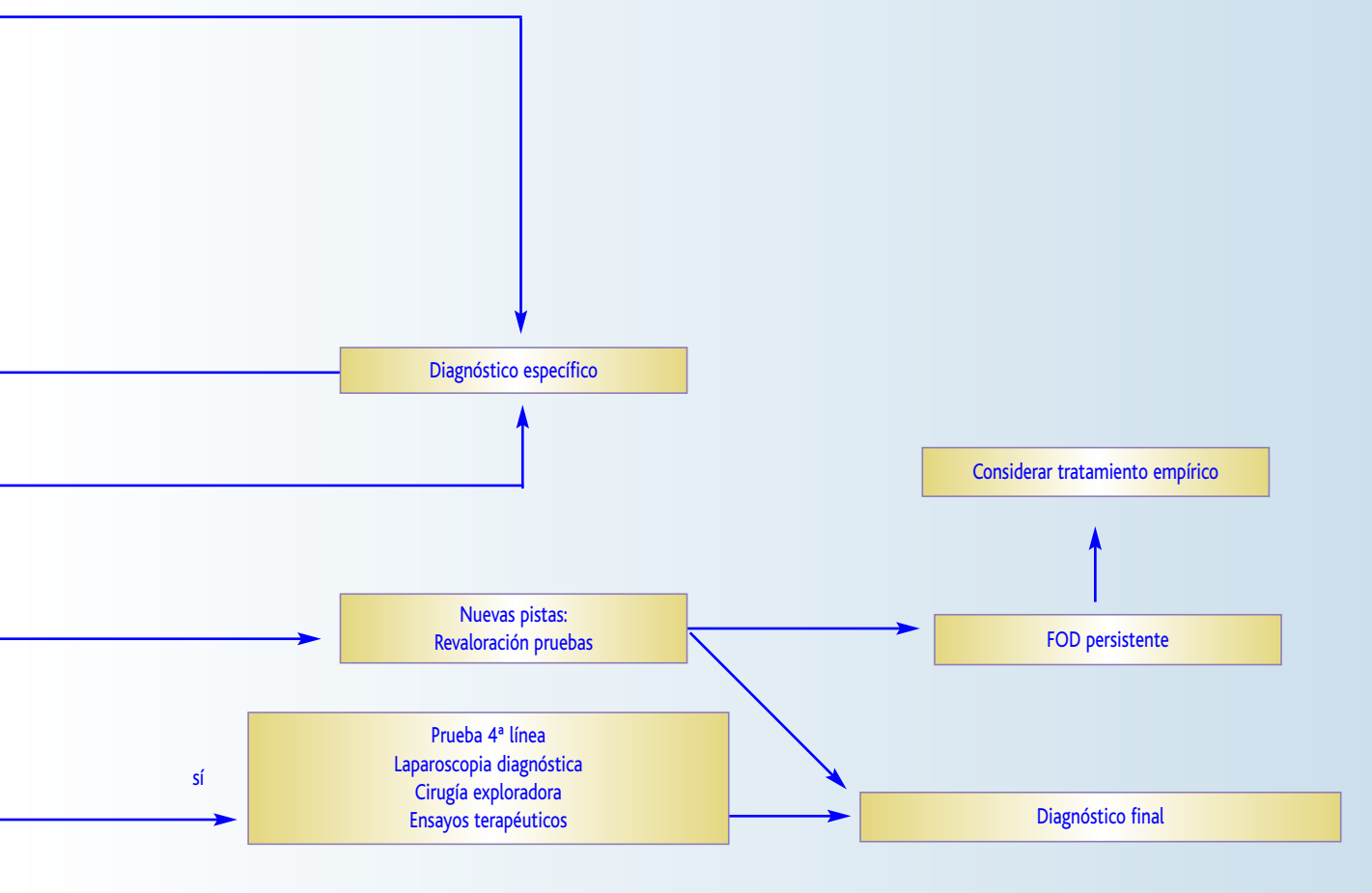
bién con clínica latente o exploración física negativa de miopatía o neuropatía periférica. Esta exploración puede demostrar alteraciones que conlleven a una posterior biopsia esclarecedora. Otras pruebas, a considerar según la orientación diagnóstica, son: colonoscopia (carcinoma, vasculitis de colon), panendoscopia oral (neoplasias linfomas), broncoscopia con lavado broncoalveolar (micobacteriosis, enfermedades inflamatorias pulmonares).

En la mayoría de las series de FOD clásica, la biopsia representó el procedimiento diagnóstico en casi la mitad de los enfermos. En la actualidad, las biopsias guiadas por técnicas de imagen (ecografía, TAC, laparoscopia) tienen la mayor utilidad. Incluso,

la biopsia de arteria temporal, clásicamente realizada "a ciegas", debería ir precedida del Eco - doppler color (halo hipocóico periarterial, estenosis u oclusión de la luz vascular).

La biopsia hepática tiene mayor rentabilidad cuando existen alteraciones bioquímicas del funcionamiento hepático. Otras biopsias que se pueden indicar son: la de médula ósea (tuberculosis, leishmaniosis, linfomas) si existen alteraciones en el hemograma; renal y sobre todo ganglionar (tuberculosis, linfomas, neoplasias).

La laparotomía exploradora, de tanta trascendencia antes de la era de las nuevas técnicas diagnósticas, ha quedado obsoleta o casi nunca se realiza. La laparoscopia diagnóstica evita la



realización de cirugía exploradora, y se utiliza para obtener muestras para cultivo y examen anatomopatológico (peritoneo, vísceras afectadas o tejidos patológicos).

Tratamiento de la FOD clásica

El tratamiento empírico no se recomienda antes de conocer la causa de la fiebre. Sin embargo, se debe considerar en determinadas circunstancias, como el deterioro progresivo o situación crítica si conlleva un riesgo para la vida. Además se ha realizado un tratamiento empírico cuando existen sospechas o pistas diagnósticas fundadas de:

1. tuberculosis miliar o críptica diseminada (isoniazida, etambutol, rifampicina);

2. arteritis de células gigantes, polimialgia reumática (corticosteroides);
3. enfermedad de Still del adulto (salicilatos, AINE);
4. fiebre mediterránea familiar (colchicina como prevención de los ataques de la enfermedad). El uso de naproxeno no diferencia la fiebre de origen neoplásico de la infecciosa y hoy se considera una prueba inespecífica.

Árbol de actitud general

En la figura 3, se muestra un algoritmo práctico del manejo del enfermo con FOD clásica, y que representa una síntesis de las fases diagnósticas que hemos desarrollado en este trabajo.

Tabla 12. FOD clásica: Metodica diagnóstica

Pruebas de segunda línea

- Pruebas de laboratorio
- Serología a yersinia, borrelia, leptospira, clamidia
- Enzima convertidora de la angiotensina, crioglobulinas, anti-DNA, complemento.
- Técnicas isotópicas:
 - Tecnecio - 99, Indio - 111, Galio - 67
- Técnicas de Imagen
 - Eco - doppler color – arteria temporal, Eco - doppler EEII, Resonancia Nuclear Magnética, TAC craneal, Tomografía por emisión de positrones.

Tabla 13. FOD clásica: Metodica diagnóstica

Pruebas de tercera línea

- Estudio de imagen: Tránsito intestinal, enema opaco, angiografía abdominal
- Técnicas endoscópicas: panendoscopia oral, colonoscopia, fibrobroncoscopia
- Otras: EMG, punción lumbar, mamografía
- Biopsias: piel, músculo y nervio periférico, arteria temporal, ganglionar, ósea, hepática, renal
- Laparoscopia diagnóstica
- Laparotomía exploradora
- Tratamiento empírico

Tabla 11. FOD clásica: Exploración física

Algunos hallazgos físicos sutiles

Exploración	Hallazgo	Orientación diagnóstica
Cabeza	Dolor en senos	Sinusitis
Arteria temporal	Engrosamiento, nódulos	ACG
Orofaringe	Ulceración dientes blandos	Abscesos
Ocular	Tubérculo coroideo, petequias, manchas Roth	Endocarditis, ganulomatosis diseminada
Tiroides	Dolor, aumento de tamaño	Tiroiditis subaguda
Corazón	Soplos, cambios posturales	Endocarditis, mixoma auricular
Abdomen	Linfadenopatía, esplenomegalia	Linfoma
Tacto rectal	Fluctuaciones perirectales dolor prostático	Abscesos
Genitales	Nódulo testicular	Vasculitis, tuberculosis
Extremidades inferiores	Dolor o empastamiento en masa gemelar	Trombosis o tromboflebitis
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astillas, nódulos subcutáneos acropaquias	Vasculitis, endocarditis, Still del adulto

En la estratificación de las exploraciones diagnósticas es obvio que ni se debe ni es posible el cumplimiento estricto del orden de las diferentes etapas, sino que serán las peculiaridades de cada enfermo quienes nos instarán a tomar las decisiones clínicas.

Epicrisis

Se condensa en la reflexión de Stendhal *"ver en lo que es"*, y en las palabras de Walter Álvarez: *"si no encuentras nada anormal en el enfermo, tu tarea no ha terminado. Por el contrario, entonces empieza"*.

Bibliografía

- Martínez Vázquez JM, Suárez Dono J. Fiebre de origen desconocido, En: Farreras Rozman, Medicina Interna, 14ª Ed. Madrid: Elsevier, 2000. p. 2928-2934.
- Mackowiak PA, Durack DT. Fiebre de origen desconocido, En: Mandell, Douglas y Bennett, enfermedades infecciosas. Ed. Panamericana, 6ª ed. Madrid: Ed. Elsevier, 2006. p. 719-729.
- Vázquez Rodríguez JJ. Fiebre de origen desconocido y conectivopatías. Gac Med Bilbao 1996;93:95-99.
- Vázquez Rodríguez JJ. Metodología diagnóstica de la fiebre no infecciosa. En: Fiebre de naturaleza no infecciosa. García Pinacho JL. Barcelona: Ed. Prous. 1992. p. 79-89.
- Vickery DH, Quinnell RK. Fever of unknown origin. An algorithmic approach. JAMA 1977;238:2183-2188.
- Curran A. Protocolo diagnóstico de los síndromes febriles prolongados sin focalidad. Medicine 2006;9:3310-3313.
- Guerrero Sánchez F, Brun Romero F, Rodríguez Leal C. Fiebre de origen incierto. Medicine 2002;8:3881-3886.
- Tudela Hita P, Urrutia de Diego A. Fiebre de origen desconocido, En: Farreras Rozman, Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Ed. Elsevier, 2004. p. 2539-2545.

- Petersdorf R.G., Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases *Medicine* (Baltimore) 1961;40:1-30.
- Gelfand JA, Callahan MV. Fiebre de origen desconocido. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. Barcelona: Ed. McGraw Hill, 2005. p. 134-140.
- Marañón G. El problema de las febrículas, Madrid: Ed. Ruiz, 1927.
- Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Vázquez Rodríguez JJ. El síndrome de fatiga crónica y su diagnóstico en Medicina Interna. *An Med Interna* (Madrid) 2006;23:238-244.
- Ramos Rincón JM, Ramos Guevara R, Herrero Huerta F. Fiebre de origen desconocido en Medicina Interna, Experiencia de autores españoles durante 20 años. *An Med Interna* (Madrid), 1997;14:585-592.
- Barbado Hernández FJ, Sánchez de Rivera JM. Fiebre de origen desconocido en la infección por el VIH. Nuevas facetas de un viejo problema. *Med Clín* (Barc) 1995;105:615-616.
- Beeson PB. Algunas enfermedades que han desaparecido, *Am J Medicina* (ed. Español) 1980;68:806-812.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
- Barbado FJ, Vázquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortiz Vázquez J, Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series *Postgrad Med J* 1992;68:884-887.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers JH. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1187-1192.
- Bosch J, Pagés M, Cid MC. Varón de 66 años con fiebre de 5 meses de evolución. *Med Clín* (Barc) 2000;114:107-112.
- Díaz Menéndez M, Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, Fabra Cadenas S, Zamora Vargas FX, López Diéguez M, Vázquez Rodríguez JJ. Fiebre de origen desconocido clásica: cambios en dos series asincrónicas en un hospital universitario. *Rev Clin Esp* 2007; 207:13-15.
- Barbado FJ, Gómez Cerezo J, Ríos JJ, Linares P, Arias N, Pacheco R, Suárez I, Vázquez JJ. Tuberculosis como causa de fiebre de origen desconocido clásica. Experiencia de tres décadas. *An Med Interna* (Madrid) 1998;15(Supl 1):39.
- Barbado Hernández FJ, Peña JM, San Martín P, Gil A, García Puig J, Arnalich F, Vázquez Rodríguez JJ. Vasculitis necrotizantes sistémicas como causa de fiebre de origen desconocido. *Cardiovascular Reviews and Reports* (ed. española) 1981;2:17-22.
- Barbado Hernández FJ. Vasculitis. Poliarteritis nudosa. Angéitis alérgica de Churg-Strauss. Síndrome vasculítico de solapamiento. En: Rodés Teixedor J, García Massó J, Medicina Interna. 2ª ed, Barcelona: Ed. Masson 2004. p. 3153-3158.
- Barbado FJ, Vázquez JJ, Peña JM, García Seoane J, Arnalich F, Gil A, García Puig J, Ortiz Vázquez J. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med* 1984;15:185-192.
- Garcés MC, Gómez Cerezo J, Barbado FJ, Usón J, Peña JM, Rigueiro MT, Ríos JJ, Vázquez JJ. Adult Still's disease presenting as fever of unknown origin, a form of the disease with better prognosis. *J Med* 2002;33:283-296.
- Solans Laqué R, Pérez López J. Utilidad del Doppler color en el diagnóstico de la arteritis de la temporal. *Med Clín* (Barc). 2007; 129:456-457.
- Roca Campaña V., Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos. *An Med Interna* (Madrid) 2007;24:531-534.
- Fernández Guerrero ML, Jiménez Rodríguez A, Julián Jiménez A, Gárgolas Hernández, Mora M, González Cajigal R. Fiebre recurrente como primera manifestación del cáncer de colon. *Rev Clin Esp* 2002;202:592-595.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* (Baltimore) 1993;72:284-196.
- Aróstegui JJ, Yagüe J. Enfermedades autoinflammatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica, *Med Clín* (Barc). 2007;267-277.
- Arnal Guimera C, Modesto Caballero C. Síndromes febriles periódicos hereditarios: nuevas perspectivas sobre su conocimiento clínico y genético. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:45-48.
- Estébanez Muñoz M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. El espectro de la fiebre mediterránea familiar. *Rev Clin Esp* 2007; 207:508-509.
- Moya Mir MS, López L, Lucero MJ, Quintela AG, Román FJ. Fiebre prolongada en personas de edad avanzada. Análisis de 127 casos. *Medicina Geriátrica* 1988;1:19-23.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Kleijn E, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine* (Baltimore) 2007; 86:26-38.
- Barbado Cano A, Barbado Hernández FJ. Manejo del síndrome febril: En Las competencias del médico en Atención Primaria. Gómez Cerezo J. Madrid: Ed. Argon, 1999. p. 243-247.
- López Rodríguez M, Vázquez Muñoz E, Gómez Cerezo J, Suárez García I, Ríos Blanco JJ, Atienza Saura M, Barbado Hernández FJ. Rentabilidad de la tomografía axial computarizada en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica. *Rev Clin Esp* 2005;19-23.
- Estébanez Muñoz M, Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Pagán Muñoz B, Vázquez Rodríguez JJ. Enfermedad de Crohn: ¿todavía hoy causa de fiebre de origen desconocido clásica? *An Med Interna* (Madrid) 2007;24:185-186.
- Barbado Hernández FJ. Protocolo diagnóstico del paciente con sospecha de vasculitis. *Medicine* 2005;9:2055-2058.

Aproximación básica al diagnóstico y tratamiento de la sepsis y el *shock* séptico

J.J. Ríos

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

No cabe duda que el conocimiento y manejo de las infecciones supone uno de los campos de trabajo más característico del internista. Desde esta perspectiva, la sepsis, por su carácter sistémico, constituye un apasionante reto en su dimensión patogénica, diagnóstica y terapéutica. Además, su conocimiento resulta fundamental para todo internista, dada la importancia que para el pronóstico tiene su identificación y tratamiento precoz.

Antecedentes históricos. Definiciones

Louis Pasteur en el año 1890 describió en la Academia de Ciencias y Medicina francesa el caso de una mujer que sobrevivió a una sepsis puerperal. Un año antes ya había demostrado la presencia de bacterias en la sangre de mujeres con septicemia puerperal, en lo que sería la primera identificación de un estreptococo y un estafilococo en sangre.

Diversos avances sobre el conocimiento de la sepsis y su patogenia se fueron produciendo posteriormente; sin embargo, apenas hace una década que se alcanzó un consenso sobre la definición de sepsis. Hasta entonces la terminología utilizada para definir la respuesta sistémica frente a la infección era muy variable.

Fue en el año 1992 cuando la Sociedad de Medicina Intensiva y el Colegio Americano de Médicos del Tórax establecieron una terminología estandarizada. Así se define la *bacteriemia* como la presencia de bacterias viables en sangre, detectadas mediante hemocultivo. Por ello el concepto de bacteriemia es fundamentalmente microbiológico, no clínico. Para poder definir el concepto de sepsis, es necesario establecer otro concepto adicional, el de SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica). Se entiende por tal la presencia de dos o más de los siguientes datos:

1. Temperatura > 38 o < 36°C.
2. Frecuencia cardíaca > 90 lpm.
3. Taquipnea expresada como una frecuencia respiratoria > 20 rpm o PCO₂ < 32 mmHg.
4. Leucocitosis (> 12.000/μl) o leucopenia (< 4.000/μl) o > 10% de cayados en la fórmula.

A partir de éste, se define la *sepsis* como aquel SRIS de causa infecciosa. Pero además la sepsis es un proceso dinámico con

una progresión a formas más graves. Así, hablamos de *sepsis grave* en aquellos pacientes que presentan además disfunción orgánica, o datos de fracaso hemodinámico: hipotensión o hipoperfusión. Y si además el paciente presenta hipotensión que no se recupera con la expansión de volumen y precisa de fármacos vasoactivos nos encontraremos ante un *shock séptico*. La importancia de estos conceptos no sólo radica en su definición, sino fundamentalmente en su valor pronóstico, así mientras la mortalidad en la sepsis se sitúa en torno al 20%, la sepsis grave del 20 - 40% y el *shock* séptico del 40 al 60%.

Aunque estas definiciones de consenso han permitido hacer estudios epidemiológicos y utilizar una misma terminología en los distintos estudios, se ha criticado también su capacidad de aplicación clínica y su poca especificidad para diferenciar distintos procesos. Así muchos de los pacientes hospitalizados y más del 70% de los pacientes ingresados en una UCI reúnen criterios de SRIS. Por todo ello una nueva conferencia de consenso celebrada en el año 2001, además de confirmar la utilidad de los conceptos definidos en 1992 propuso un sistema de estadificación de la sepsis basada en cuatro aspectos: predisposición (no sólo de aquellas enfermedades previas, también determinados polimorfismos, etc.); infección (origen, tipo, extensión, etc.); respuesta inflamatoria (marcadores de inflamación y su relación con la gravedad) y disfunción orgánica (considerando también su intensidad). Un proyecto que se ha venido en denominar con las siglas PIRO.

Epidemiología

La importancia de la sepsis radica tanto en su gravedad como en lo frecuente de su presentación. Se estima que en EEUU se producen 750.000 casos anuales, de los que un 40% evolucionan a *shock* séptico, con una mortalidad global de la sepsis del 35% (175.000 pacientes al año). Otros datos del CDC sitúan en 250.000 los fallecimientos anuales por sepsis en EEUU. Por lo que se refiere a Europa Occidental se ha estimado en 450.000 los casos de sepsis grave al año, de los cuales el 55% desarrollaría *shock* séptico, con aproximadamente 150.000 fallecimientos por sepsis al año. Otros estudios han establecido que en los países de la OCDE los casos anuales de sepsis alcanzarían el millón y medio con 500.000 muertes al año. En España, aunque se disponen de menos estudios, extrapolando los datos de otros países similares se ha calculado que se producirían 74.000 casos de sepsis al año de los que un 40% pre-

sentarían *shock séptico* con una mortalidad del 35% (26.000 casos). Datos más recientes aumentan la incidencia de sepsis en nuestro medio a 333 casos/100.000 habitantes/año y para la sepsis grave y 97 casos/100.000 habitantes/año para el *shock séptico*.

Por lo que se refiere a la evolución en los últimos años, hemos asistido a un aumento progresivo de la incidencia de sepsis con sólo un discreto descenso en la mortalidad, así de 82,7 casos por 100.000 habitantes en el año 79 en EEUU, pasamos a 240 casos por 100.000 habitantes en el año 2001, lo que supone un incremento anual del 8,7%; frente a ello en el mismo período la mortalidad sólo descendió un 10%.

Por tanto, la sepsis es una enfermedad no sólo frecuente, sino también grave, acompañada de una elevada mortalidad.

Fisiopatogenia

El avance en el conocimiento de algunos aspectos de la fisiopatología de la sepsis ha permitido en los últimos años establecer nuevas dianas terapéuticas. A continuación se exponen algunos conceptos básicos.

La creencia de que la inflamación era el factor predominante en la patogenia de la sepsis ha sido superada en función de los nuevos conocimientos obtenidos en los últimos años. Así la sepsis se concibe como una alteración conjunta tanto de la coagulación y la fibrinólisis como de la inflamación, que de forma dependiente interactúan entre sí. Por tanto, el nuevo paradigma en la patogenia de la sepsis sería la pérdida de equilibrio u homeostasis que conduce a una *cascada descontrolada de coagulación, fibrinólisis e inflamación*. En ella se produciría en cada paso un fenómeno de autoamplificación que contribuiría a acelerar este desequilibrio.

En cuanto a la *inflamación*, diversos componentes bacterianos, o de otros microorganismos con un patrón molecular característico, interaccionarían con determinados receptores denominados tipo toll (*toll-like*), que son moléculas de reconocimiento presentes en células inmunes, y que inducirían la expresión de citocinas pro-inflamatorias (TNF, IL1, IL6, etc.). Éstas acabarían condicionando una respuesta hiperinmune y finalmente un daño tisular. La respuesta inflamatoria condiciona también un estímulo de la síntesis inducible de óxido nítrico (NO), con la siguiente liberación de NO, relajación de la célula muscular lisa que condicionaría finalmente una vasodilatación sistémica. Esta respuesta inflamatoria a su vez estaría condicionada por diversos moduladores neuroendocrinos, como ACTH, norepinefrina, sustancia P, etc. Actualmente se considera que esta respuesta hiperinmune se seguiría de una fase de depresión inmunológica o parálisis inmune (mediada por ciertas interleucinas: IL4, IL10, etc.) que a su vez puede contribuir al desarrollo posterior de infecciones nosocomiales. Las condiciones de edad y comorbilidad de cada sujeto determinarán la influencia de la respuesta de estimulación y depresión inmune y condicionarán la supervivencia en cada caso.

En cuanto a la *coagulación*, las propias citoquinas proinflamatorias (IL1, TNF...) favorecen la expresión de factor tisular en las células endoteliales y en los monocitos activando la coagulación a través de la vía extrínseca. Asimismo la activación de

la coagulación induce daño tisular e hipoxia que de nuevo estimularía la producción de citoquinas inflamatorias. Estas mismas citoquinas estimulan la liberación del PAI - 1 (inhibidor del activador del plasminógeno) y reducen la expresión del tPA (activador del plasminógeno tisular), proteína C y plasminógeno, inhibiendo de esta forma la *fibrinólisis*.

Reconocimiento precoz

Debido a la repercusión que en el pronóstico tiene la instauración de un pronto tratamiento, no cabe duda que la identificación precoz de la sepsis resulta de capital importancia.

En primer lugar, dado que el SRIS puede ser de etiología infecciosa o no, se han realizado muchos esfuerzos para encontrar marcadores bioquímicos que permitan distinguir los cuadros infecciosos de los que no lo son, sin obtener mucho éxito por el momento. La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina han sido los más estudiados. Aunque la procalcitonina ha mostrado elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis en varios estudios, en otros trabajos los resultados son más controvertidos. Valores inferiores a 0,25 µg/L sí parecen tener un elevado valor predictivo negativo y permitirían incluso suspender la administración de antibióticos. La PCR, por otra parte, parece ser un buen marcador de fallo orgánico y mortalidad, y en general es la única disponible en la mayoría de los centros. En los últimos años parece cobrar importancia una molécula denominada TREM - 1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*). Este receptor se expresa en neutrófilos y macrófagos de tejidos infectados por bacterias u hongos y la determinación de su forma soluble en los fluidos permite sospechar infección. Se ha estimado que concentraciones en plasma superiores a 60 mg/l pueden indicar infección en pacientes con SRIS. Se ha preconizado también su utilización conjunta con otros marcadores, como la procalcitonina.

Evidencia de infección

A falta de mejores marcadores, uno de los primeros objetivos en el paciente en que sospechamos una sepsis será evidenciar la infección. Consideramos que existe una infección definida cuando disponemos de o bien un cultivo positivo, o bien presencia de leucocitos polimorfonucleados en un fluido habitualmente estéril (no sangre), o cuando existe un claro foco como una perforación visceral o neumonía. Las localizaciones más frecuentes de infección en la sepsis son el pulmón seguido de los órganos intraabdominales y el trato urinario.

La piedra angular del diagnóstico microbiológico es la obtención de hemocultivos, que han de extraerse siempre independientemente del foco infeccioso que se sospeche. No obstante, en los pacientes con sepsis los hemocultivos sólo son positivos en el 30 - 50% de los casos. Por ello se recomienda extraer muestras adicionales: respiratorias, si se sospecha un foco pulmonar; toxina para *C. difficile* o cultivo para enterobacterias si existe diarrea; orina (hay que recordar que éste suele ser el foco más frecuente en pacientes mayores de 65 años); catéteres o; punción lumbar si existe disminución del nivel de conciencia. No obstante, en el 30% de los casos tampoco logra evidenciarse un foco claro de infección. Por otra parte, debemos recordar que otras entidades pueden producir un SRIS y

simular una sepsis (IAM [infarto agudo de miocardio], pancreatitis, insuficiencia suprarrenal, tirotoxicosis...) y requerirán un diagnóstico diferencial.

Valoración de la disfunción orgánica

Un aspecto fundamental en la identificación del paciente con sepsis será la valoración del *fallo* o disfunción orgánica. Se estima que por cada órgano que fracase el riesgo de muerte aumenta un 15 - 20%. Los órganos y sistemas que más frecuentemente fracasan en este tipo de pacientes son el pulmón en primer lugar seguido del cardiovascular, renal y hematológico. Esta clara relación entre disfunción orgánica y mortalidad exige, especialmente a los internistas, y, por tanto, especialistas en enfermedades sistémicas, identificar de forma precoz la afectación orgánica. Para ello disponemos de una serie de herramientas:

- El fracaso *respiratorio* se determina en función de los resultados gasométricos y se define como tal al cociente entre la PO_2 y $FiO_2 \leq 250$. Hay que recordar que casi el 80% de los pacientes requieren ventilación mecánica de 7 - 14 días.
- El fracaso cardiovascular o *shock* se caracteriza por una PAS (presión arterial sistólica) < 90 mmHg o una PAM (presión arterial media) < 70 mmHg que no responde a la reposición de fluidos y requiere vasopresores.
- La insuficiencia o fracaso renal se manifiesta tanto por la disminución de la diuresis como por el aumento de las cifras de creatinina. En concreto, se define como tal la oliguria con una diuresis < 20 ml/h o menos de 0,5 ml/kg/hora a pesar de una adecuada reposición de volumen.
- Se considera que existe un fracaso hematológico cuando existen datos de CID (coagulación intravascular diseminada) y/o trombocitopenia, en concreto cuando la cifra de plaquetas sea inferior a 80 - 100.000 plaquetas o un descenso del 50% a lo largo de tres días.
- Otros datos como el íleo, la acidosis metabólica, o el aumento de las transaminasas son indicadores de afectación hepática o intestinal.
- La escala de Glasgow nos permitirá valorar la función del SNC (sistema nervioso central).

Por ello el mensaje a recordar sería que todo paciente que presente evidencia de infección, más dos signos de inflamación sistémica, más disfunción de un órgano o sistema, presenta sepsis grave. Su identificación permitirá establecer un tratamiento precoz que mejore el pronóstico.

Manejo terapéutico

Una vez identificado el paciente con sepsis y valorada la gravedad se iniciarán una serie de medidas terapéuticas y de forma precoz (preferiblemente en la primera hora, ya que la sepsis supone una auténtica emergencia).

Soporte hemodinámico

En primer lugar es prioritaria la estabilización hemodinámica. Y para ello la presión arterial va a ser la principal variable diagnóstica de alarma. La hipotensión que acompaña a la sepsis grave es responsable de la hipoperfusión tisular y celular, debe corregirse

tan pronto como este síndrome sea identificado, y nunca debe retrasarse porque el paciente esté pendiente de ingresar en UCI. Nuestro objetivo inicial será, por tanto, mantener una PAM aceptable para mantener una adecuada perfusión (cifras superiores o iguales a 65 mmHg) o una PAS ≥ 90 mmHg, FC 80 - 110 lpm, mantener una diuresis > 25 ml/h o si está disponible una saturación de O_2 venosa central $\geq 70\%$ (ya que este parámetro se correlaciona bien con la hipoxemia celular) y una presión venosa central (PVC) entre 8 - 12 mmHg.

Fluidoterapia

De forma general se debe considerar que todo paciente con sepsis presenta un importante defecto de volumen circulante y por ello la primera maniobra a realizar será una repleción precoz e intensiva. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre con qué realizarla y con qué intensidad. Un metaanálisis no demostró diferencias entre el uso de coloides (ya sean naturales o artificiales) o cristaloides. Respecto al ritmo de infusión se recomienda iniciar 500 - 1.000 ml de cristaloides o 300 - 500 ml de coloides en los primeros 15 - 30 minutos y repetir en función de la respuesta (aumento de la PA y diuresis) y tolerancia. Una recomendación válida podría ser utilizar tanto volumen como sea necesario y el paciente tolere. En general, puede ser necesario una agresiva rehidratación durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Vasopresores

Cuando una correcta fluidoterapia es incapaz de restaurar una adecuada presión arterial y perfusión tisular debe iniciarse tratamiento con agentes vasopresores. Así, aunque la dopamina se ha considerado la droga de primera elección, ha sido suplantada por la *noradrenalina* por su mayor eficacia en el *shock* refractario y por su mayor capacidad para aumentar el gasto cardíaco y el flujo renal. La *dopamina* es especialmente útil en pacientes con disminución de la función sistólica aunque causa más arritmias y taquicardia. Sin embargo, no se recomienda la utilización de dosis bajas de dopamina para mejorar la función renal en los pacientes con sepsis, ya que no hay ningún dato que avale dicha actuación.

En pacientes que requieran dosis progresivas para conseguir mantener la PAM, puede considerarse la utilización de *vasopresina* para vencer la resistencia vasopresora. Se ha descrito un descenso inapropiado de los niveles de vasopresina en la neurohipófisis y plasma de los pacientes con *shock* prolongado. Se recomienda utilizar dosis bajas (0,01 - 0,04 unidades/min) y no debe utilizarse en los pacientes con un índice cardíaco inferior a 2,5 l/min.

Por otra parte, los pacientes con un GC $< 2,5$ l/min/m² a pesar de volumen y terapia vasopresora se pueden beneficiar de la utilización de inotrópicos, a este respecto la *dobutamina* se recomienda como el agente de elección.

Tratamiento antibiótico

Tras la obtención de hemocultivos e iniciar las medidas de soporte hemodinámico debe iniciarse un tratamiento antibiótico de amplio espectro en la primera hora tras el diagnóstico de sepsis grave o *shock* séptico. Diversos estudios han demostrado que un tratamiento antibiótico inadecuado se asocia directamente con una mayor mortalidad. Así en función de que la

terapia antibiótica adecuada se administre en los primeros 30 minutos o entre las primeras 9 - 12 horas la mortalidad varía entre un 17 y un 74%.

Sin embargo, en el 45% de los pacientes con sepsis no se consigue identificar el microorganismo, y en la mayoría de las ocasiones es necesario iniciar un tratamiento empírico de amplio espectro antes de disponer de cultivos y sensibilidades. Aunque históricamente los gramnegativos han sido los principales responsables de la sepsis grave, su incidencia ha ido disminuyendo progresivamente hasta representar en el año 2000 el 25 - 30% de los casos. Por el contrario, los grampositivos representan el 30 - 50% y las infecciones polimicrobianas el 25% de los casos. Pero si nos ceñimos a nuestro medio los datos pueden ser matizados. Si consideramos únicamente las bacteriemias comunitarias, los gramnegativos como el *E. coli* constituyen la etiología más frecuente. Los datos cambian si consideramos las bacteriemias nosocomiales donde los cocos grampositivos son los más frecuentes.

Además a la hora de elegir un tratamiento empírico deberíamos considerar la posibilidad de resistencias según el entorno en que nos encontremos, los microorganismos más probables según el foco de infección, la historia previa de uso de antibióticos así como las posibles manipulaciones instrumentales o catéteres que porte el paciente. Además en el 5%, y según series más recientes, hasta en el 15% de los pacientes con sepsis, ésta es debida a una infección fúngica, siendo la *Candida* frecuente en el medio hospitalario, especialmente en los pacientes con cirugía abdominal y nutrición enteral, inmunosupresión o portadores de catéteres centrales. Finalmente debemos valorar la presencia de *S. aureus* meticilina-resistentes (SAMR) y aunque en nuestro entorno no es muy habitual, la existencia de enterococos resistentes a la vancomicina.

Son diversas las pautas que se recomiendan para el tratamiento empírico de la sepsis; en general, las guías recomiendan adaptar el tratamiento a las características de nuestro entorno y revalorar el tratamiento a las 48 - 72 h cuando se conozcan cultivos y resistencias. En general, se incluirá un tratamiento de amplio espectro con cobertura amplia para gramnegativos (carbapenems, cefalosporinas de tercera generación...) y cocos grampositivos incluyendo SAMR (vancomicina, linezolid...). Cuando se sospeche infección por *Pseudomonas* (como ocurre en la nosocomial) se prefiere la utilización de terapia combinada.

Por otra parte, no debemos olvidar que el uso del tratamiento empírico debe acompañarse de una serie de medidas destinadas al control del foco infeccioso y que incluyen el drenaje de abscesos y colecciones, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados y las retiradas de los dispositivos infectados.

Otras terapias complementarias

Proteína C activada

En los últimos años el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis ha conducido a la utilización de nuevos tratamientos, como ocurre con la *proteína C activada humana recombinante* o *Drotrecogin alfa*. Este fármaco interrumpe la cascada de la sepsis con un efecto antitrombótico al inhibir los factores Va y VIIa, presenta además efectos profibrinolíticos y antiinflamatorios. El estudio PROWESS demostró una reducción absoluta

de la mortalidad del 6%. La FDA aprobó la utilización de este fármaco en los pacientes con sepsis grave y alto riesgo de mortalidad según la escala APACHE o con disfunción multiorgánica, aunque debe evitarse en aquellos pacientes con riesgo de hemorragia. El estudio ADDRESS en pacientes con sepsis y bajo riesgo de mortalidad hubo de ser suspendido prematuramente por su ineficacia.

Esteroides

La insuficiencia suprarrenal es frecuente en los pacientes con enfermedades graves y especialmente en los pacientes con sepsis donde puede aparecer hasta en el 60% de los casos. Los pacientes con elevados niveles basales de cortisol y menor respuesta al test de estimulación con ACTH muestran una mortalidad superior frente aquellos con menores niveles de cortisol basal y una adecuada respuesta a la estimulación con ACTH. No obstante, dos metaanálisis publicados en 1995 no mostraron beneficios en la supervivencia con el tratamiento esteroideo a altas dosis. Por el contrario, un estudio publicado en JAMA en el año 2002 demostró que en pacientes con *shock* séptico e insuficiencia suprarrenal, definida por una ausencia de respuesta al test de estimulación con ACTH, el tratamiento combinado con hidrocortisona y fluorhidrocortisona a dosis bajas durante 7 días disminuyó significativamente la mortalidad a los 28 días. Un metaanálisis posterior de la base Cochrane demostró también una reducción en la mortalidad en UCI con el tratamiento prolongado con dosis bajas de corticoides. No obstante, los datos más novedosos aportan más confusión. Un ensayo clínico europeo con casi 500 pacientes publicado recientemente no demostró aumento de la supervivencia en los pacientes que recibieron hidrocortisona frente al grupo placebo. En este estudio tampoco se demostró la utilidad del test de estimulación de ACTH para determinar el uso de esteroides en estos pacientes. Aunque se trata de un tema aún no resuelto, las últimas guías internacionales de manejo de la sepsis grave y del *shock* séptico para 2008 recomiendan la administración de hidrocortisona 200 - 300 mg/día *iv* en aquellos pacientes con *shock* séptico que a pesar de una adecuada reposición de volumen requieren tratamiento vasopresor, desaconsejando la realización de la prueba de estímulo con ACTH.

Control glucémico

La hiperglucemia es frecuente en pacientes críticos independientemente de la existencia previa de diabetes. Produce una alteración en el balance hídrico, promueve la inflamación y disfunción del sistema inmune. Por el contrario, la insulina normaliza la función del sistema inmunológico, mejora la oxigenación del miocardio isquémico, la reparación tisular y previene la polineuropatía del enfermo crítico. Un estudio controlado, randomizado y prospectivo demostró que en los pacientes quirúrgicos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos la terapia insulínica intensiva disminuyó significativamente la mortalidad en UCI y hospitalaria. Además, la mayor reducción ocurrió en las muertes debidas a sepsis con fallo multiorgánico. Actualmente se recomienda, por tanto, que los pacientes con sepsis grave mantenga cifras de glucemia inferiores a 150 mg/dl. No obstante, un estudio reciente demostró que la terapia insulínica intensiva en pacientes con sepsis grave condicionó hipoglucemias graves que prolongaron la estancia en UCI sin conseguir un aumento de la supervivencia.

Conclusiones

De forma escueta se resumirían en tres puntos:

- La sepsis es una enfermedad frecuente en la práctica habitual de todo internista.
- La sepsis es una entidad grave, y es labor fundamental de un internista su reconocimiento precoz así como el inicio de las medidas de control y tratamiento que impidan su progresión y, por tanto, elevada mortalidad.
- La instauración de un tratamiento antibiótico adecuado y un soporte hemodinámico precoces son las medidas más importantes para mejorar la supervivencias de estos pacientes.

Bibliografía

- Septic shock. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. *Lancet* 2005; 365:63-78.
- Sepsis. O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. *Am J Med* 2007; 120:1012-22.
- Management of sepsis during the early "golden hours". Raghavan M, Marik PE. *J Emerg Med* 2006; 31:185-99.
- Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. Grupo de trabajo de sepsis. *Med Intensiva* 2007;31:375-87.
- Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.

Aproximación básica al paciente con infección intraabdominal

R. San Juan

Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis primaria, también peritonitis bacteriana espontánea (PBE), es en el adulto una complicación casi exclusiva del paciente cirrótico con ascitis. Se asume que alrededor de un 7 - 30% de los pacientes cirróticos presentan algún episodio de PBE, siendo la complicación infecciosa más frecuente en este grupo de pacientes.

Desde el punto de vista conceptual, se define la PBE como la infección del líquido ascítico comprobada con el crecimiento de bacterias en medios de cultivo y con el recuento leucocitario en dicho líquido $> 250/\text{mm}^3$ en la ausencia de un foco infeccioso intraabdominal susceptible de tratamiento quirúrgico.

Etiología de la PBE

En los pacientes adultos la información actual se basa en estudios de recopilación de casos previos a 1.990 en los que se describe que el 70% de los casos recogidos en una revisión de 1.987 son debidos a enterobacterias, fundamentalmente *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los gram positivos son menos frecuentes, siendo neumococo y enterococo los más frecuentemente implicados. Según las series clásicas, *Staphylococcus aureus* es responsable del 2 - 4% de los casos, y se ha implicado con puertas de entrada cutánea en el abdomen, como es el caso de hernia umbilical erosionada.

Es excepcional el papel de los anaerobios en la PBE, y en menos del 10% de los casos se trata de infecciones polimicrobianas. Cabe destacar que en más del 70% de los casos de PBE existe bacteriemia asociada.

Aspectos patogénicos

Se asume que, en la mayoría de los casos, los microorganismos acceden al líquido peritoneal por vía hematógica, linfática o por migración transmural a través de la pared intestinal desde la luz intestinal o desde la vagina a través de las trompas de Falopio en mujeres, fenómeno que se ha denominado como translocación bacteriana.

Este mecanismo patogénico se produce exclusivamente en los pacientes cirróticos con ascitis y requiere que se cumplan las siguientes circunstancias:

- Sobrecrecimiento bacteriano no sólo a nivel del colon, sino en intestino delgado que en el paciente cirrótico presenta una cantidad de flora bacteriana que puede llegar a ser de hasta el 50% de la flora en colon.
- Alteración en los mecanismos de defensa de la mucosa intestinal frente a la penetración de microorganismos procedentes de la luz intestinal.
- Alteración en la inmunidad humoral.
- Alteración en la funcionalidad del sistema retículo - endotelial.

Diagnóstico de la PBE

Datos clínicos: Las manifestaciones clínicas son bastante inespecíficas e incluyen fiebre (50 - 80%) y dolor abdominal (59%). La irritación peritoneal rara vez es objetivable y hasta un 10% de los pacientes pueden estar asintomáticos. Por lo tanto, el deterioro no explicado en un paciente con cirrosis nos debe llevar a descartar una PBE mediante una paracentesis.

Aunque algunos autores recomiendan descartar un foco infeccioso intraabdominal a otro nivel o peritonitis secundaria mediante pruebas de imagen o incluso laparotomía exploradora, si los datos clínicos no sugieren otro foco y la citobioquímica no es compatible es seguro esperar a la respuesta tras tratamiento antibiótico que apoyará el diagnóstico de PBE.

Estudio citobioquímico del líquido ascítico. El diagnóstico de PBE viene, en general, dado por el estudio del líquido ascítico tras la realización de una paracentesis. Como hemos comentado, para el diagnóstico presuntivo de PBE es suficiente un recuento de leucocitos $> 250/\text{mm}^3$, si bien en el 85% de los casos dicho recuento se encuentra por encima de $1.000/\text{mm}^3$, con un predominio de polimorfonucleares en un 80% de los casos. Otros datos que aumentan la especificidad del estudio del líquido ascítico para el diagnóstico de PBE son un $\text{PH} < 7,35$ y una concentración de lactato $> 25 \text{ mg/dl}$. El estudio del líquido ascítico en pacientes con sospecha de PBE también nos puede ayudar a distinguir una PBE de una peritonitis secundaria por perforación intestinal:

- El descenso exponencial de leucocitos a las 48 horas sugiere que se trata de PBE.
- Un recuento de proteínas $> 1 \text{ g/dl}$, glucosa $< 50 \text{ mg/dl}$ y LDH por encima del límite superior de la plasmática sugiere que se trata de una peritonitis secundaria, con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del

Tabla 1. Clasificación de la infección intraabdominal

<i>Peritonitis primaria</i>
- Espontánea de la infancia
- Espontánea del adulto comunitaria
- Espontánea del adulto nosocomial
- Diálisis peritoneal continua ambulatoria
- Peritonitis tuberculosa
<i>Peritonitis secundaria</i>
- Peritonitis por perforación (perforación del tubo digestivo o del tracto urinario, necrosis isquémica de la pared intestinal, pelviperitonitis, translocación bacteriana); peritonitis comunitaria
- Peritonitis postoperatoria (dehiscencia de sutura, perforación iatrogénica)
- Peritonitis postraumática (traumatismo abdominal cerrado, traumatismo penetrante)
<i>Peritonitis terciaria</i>
- Peritonitis sin agentes patógenos
- Peritonitis fúngica
- Peritonitis por bacterias de escaso poder patógeno
<i>Abscesos intra - abdominales</i>

50%, con lo que la ausencia de esos datos prácticamente excluye una peritonitis secundaria.

- Otros datos menos contrastados que apoyan el diagnóstico de peritonitis secundaria por perforación es el aumento del antígeno carcinoembrionario y de la fosfatasa alcalina en líquido ascítico.

Estudios microbiológicos

El procesamiento del líquido ascítico en los sistemas automatizados de hemocultivos actuales se recomienda dada la mejor rentabilidad que han demostrado respecto a los métodos tradicionales. No es necesaria, sin embargo, la inoculación del líquido ascítico directamente en los frascos de hemocultivos a la cabecera del paciente como se ha sugerido en algunos estudios. Es preferible mandar la muestra al laboratorio para que sea allí donde se inocule el líquido orgánico, ya que de esta forma no se disminuye el rendimiento como afirman estudios más recientes y sí se minimizan los riesgos de contaminación. Por otro lado, si hay disponible muestra no inoculada es posible la realización de una tinción de Gram.

La visión de microorganismos en la tinción de Gram de la muestra directa nos da el diagnóstico de seguridad de PBE, si bien la sensibilidad de esta técnica no supera el 20 - 30%. Dada la elevada frecuencia de bacteriemia secundaria en estos pacientes, está indicada la extracción de hemocultivos que puede ayudar en el diagnóstico.

Tratamiento de la PBE

En el momento actual, las cefalosporinas de tercera generación y, en concreto, cefotaxima (2 g cada 8 horas) o ceftriaxona (2 g cada 24 horas) se consideran como el tratamiento empírico de elección de la PBE de adquisición comunitaria que se continuará durante 5 a 14 días en los casos diagnosticados con aislamiento de cepas sensibles. Otros antibióticos parenterales que se han

mostrado igualmente eficaces son ceftazidima, amoxicilina - clavulánico. Las quinolonas orales también han mostrado eficacia adecuada en algunos estudios, si bien el uso de norfloxacino en descontaminación selectiva en estos pacientes limita su uso en el tratamiento de los episodios de PBE que, frecuentemente, son debidos a cepas resistentes. Teniendo en cuenta que los aminoglucósidos parecen menos eficaces que las cefalosporinas y la nefrotoxicidad que conlleva su uso especialmente en este grupo de pacientes no se recomiendan ni en monoterapia ni en combinación con beta - lactámico excepto en circunstancias especiales (p. ej., PBE por *P. aeruginosa*).

No hay estudios que evalúen la necesidad de incluir en el tratamiento empírico antibióticos eficaces frente a enterococo o estafilococo en los casos de PBE de adquisición hospitalaria, si bien algunas guías generales de tratamiento de la infección intraabdominal aconsejan ampliar el espectro antibiótico frente a Gram positivos en estos casos.

Se considera que se debe iniciar tratamiento empírico en espera de resultados microbiológicos en todo paciente con sospecha de PBE en base a un recuento leucocitario en líquido ascítico $> 250/\text{mm}^3$ y que hay que continuar con una pauta dirigida por antibiograma si se confirma crecimiento en los cultivos. Dadas las altas tasas de eficacia (por encima del 80%) que se describen con el uso de cualquiera de estos antibióticos, cuando la cepa es sensible, la ausencia de respuesta clínica en 48 horas, especialmente si se han aislado más de un microorganismo en el líquido ascítico, nos debe obligar a repetir la paracentesis diagnóstica y a considerar una peritonitis secundaria.

Prevención de la PBE

Los pacientes que se consideran de mayor riesgo para presentar un episodio de PBE son: aquellos que han presentado una hemorragia digestiva, la presencia de menos de 1 g/dl de proteínas en el líquido ascítico y haber presentado un episodio previo de PBE. Sobre estos grupos es sobre los que se han evaluado distintas pautas de profilaxis que consisten en la descontaminación intestinal selectiva de forma permanente con cotrimoxazol (un comprimido al día 5 días a la semana) o con norfloxacino (un comprimido de 400 mg al día). En un estudio retrospectivo reciente comparando ambas pautas de profilaxis se concluye que la eficacia de ambos antibióticos es similar.

Peritonitis secundaria

Aparece tras la contaminación de la cavidad abdominal por materia intestinal o del tracto génito - urinario tras la perforación en el tracto intestinal. Las peritonitis secundarias pueden ser de adquisición comunitaria (secundarias a perforación intestinal en apendicitis, diverticulitis, úlcus péptico, colecistitis gangrenosa, isquemia mesentérica o neoplasias) y también pueden ser postoperatorias (por dehiscencia de sutura o perforación iatrogénica) o pueden aparecer tras un traumatismo abdominal penetrante o cerrado (peritonitis postraumáticas).

Etiología

En general la peritonitis secundaria suele estar causada por una flora polimicrobiana mixta aerobia y anaerobia con predominio de enterobacterias, *Bacteroides fragilis* y estreptococos

Tabla 2. Distribución de microorganismos aislados en pacientes con infección intraabdominal

Microorganismo	Postoperatoria	Comunidad
<i>E. faecalis</i>	39%	40%
<i>Streptococcus</i>	12%	33%
<i>S. aureus</i>	1%	4%
<i>E. coli</i>	39%	42%
<i>K. pneumoniae</i>	20%	11%
<i>E. cloacae</i>	13%	2%
<i>P. aeruginosa</i>	17%	9%
<i>B. fragilis</i>	32%	24%
<i>Peptostreptococcus</i>	14%	7%
<i>Clostridium spp</i>	10%	7%
Hongos	15%	4%

anaerobios. Las infecciones exógenas por *S. aureus* o *P. aeruginosa* son poco frecuentes, aunque pueden presentarse en pacientes con infecciones secundarias a heridas penetrantes de la pared abdominal, ya sean traumáticas o quirúrgicas.

La distribución de los microorganismos implicados en la peritonitis varían según la localización de la mucosa intestinal afectada. La concentración de microorganismos aumenta globalmente a medida que progresamos distalmente, siendo máxima en las últimas porciones del intestino grueso, así como la proporción de bacterias anaerobias.

Alrededor del 60% de las infecciones son polimicrobianas: el 41% de las bacterias aisladas son anaerobias (fundamentalmente *Bacteroides fragilis*) y el 59% aerobias o facultativas (*E. coli* la más frecuente). Los enterococos se aíslan hasta en un 40% de los pacientes con infección intraabdominal mientras que *P. aeruginosa* se aísla entre un 4% y un 10% según la peritonitis sea de adquisición comunitaria o postoperatoria.

En la Tabla 2 se describen los microorganismos más frecuentemente aislados en infección intraabdominal.

Patogenia

Las defensas locales y generales del paciente son fundamentales para controlar la infección intraperitoneal.

Independientemente de la causa que produce la peritonitis, se desencadenan una serie de reacciones locales y sistémicas mediadas por la contaminación bacteriana y la acción irritante de las sustancias contenidas en la luz intestinal.

Las células mesoteliales segregan lisozima que tiene acción bactericida y los macrófagos producen citoquinas, factor de necrosis tumoral (TNF), inter - leuquinas (IL - 1, IL - 6) e interferón gamma. El exudado peritoneal contiene fibrinógeno y se forman placas de fibrina en las superficies inflamadas del peritoneo con adherencias de las asas intestinales y el epiplo que tienden a delimitar anatómicamente la infección con la formación de colecciones supuradas o abscesos. Cuando los mecanismos de defensa locales y sistémicos no pueden localizar la infección, ésta progresa a una peritonitis difusa. Algunos de los factores que favorecen esta diseminación son la mayor viru-

lencia de algunas bacterias, el grado de contaminación y su duración y alteraciones de las defensas del huésped.

A nivel sistémico, la presencia de bacterias y sus toxinas desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica con la activación y liberación de citoquinas y factores humorales con efectos citotóxicos. Este síndrome puede cursar con inestabilidad hemodinámica, disfunción multiorgánica y muerte.

Manifestaciones clínicas

Al inicio los síntomas clínicos se confunden con el proceso responsable de la peritonitis y pueden variar dependiendo de la edad del paciente, la afectación de su estado general y el grado de extensión de la infección.

El síntoma principal es el dolor abdominal intenso que inicialmente puede estar localizado pero que posteriormente se generaliza. La localización de dolor depende de la patología de base y de si la inflamación está localizada o generalizada. Los datos de irritación peritoneal son variables según la circunstancia de cada paciente. En general los pacientes presentan signos de gravedad con mal estado general, fiebre, taquicardia, taquipnea y ocasionalmente hipotensión, fallo multiorgánico y *shock*.

La fiebre es un síntoma frecuente pero que puede faltar en los ancianos o inmunodeprimidos, lo cual es un signo de gravedad y mal pronóstico.

Diagnóstico

Las radiografías abdominales en bipedestación, decúbito supino y decúbito lateral pueden mostrar dilatación de las asas intestinales y la presencia de aire libre si existe una perforación. En la peritonitis difusa el hallazgo más frecuente es el íleo paralítico con distensión de asas, niveles hidroaéreos intraluminales y separación de las asas por líquido peritoneal. La ecografía abdominal y la tomografía axial computarizada son útiles para visualizar abscesos y permiten la colocación de drenajes percutáneos guiados para drenar abscesos.

El diagnóstico microbiológico se basa en el cultivo del exudado peritoneal o del pus de las colecciones supuradas obtenidos en la laparotomía o por punción percutánea con control radiológico. El cultivo de los exudados de drenajes y fístulas tiene menos valor, ya que puede contaminarse de la flora cutánea. Las muestras deben remitirse rápidamente al laboratorio, donde deben ser procesadas para cultivo en medios aerobios y anaerobios. Los hemocultivos efectuados al inicio del cuadro y antes de iniciar antibióticos son positivos en el 25% de los casos.

Tratamiento

El tratamiento de la peritonitis secundaria requiere la corrección quirúrgica de la patología desencadenante combinado con el tratamiento de soporte y los antibióticos.

En primer lugar, se debe corregir la inestabilidad hemodinámica y los trastornos metabólicos y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano. El control quirúrgico del foco infeccioso es el requisito más importante para el éxito del tratamiento. La

Tabla 3. Recomendaciones para tratamiento antibiótico empírico de la peritonitis secundaria comunitaria y nosocomial

Tipo	Leve - Moderada	Grave
Secundaria comunitaria	Ceftriaxona + metronidazol	Ceftriaxona + metronidazol
	Ertapenem	Ertapenem
	Amoxicilina - clavulánico	Piperazilina - tazobactam
	Ciprofloxacino/levofloxacino + metronidazol	Imipenem o meropenem
	Moxifloxacino	
Secundaria nosocomial	Piperazilina - tazobactam	Piperazilina - tazobactam o
	Imipenem o Meropenem	Imipenem/meropenem o
	Ciprofloxacino/Levofloxacino + metronidazol	Ciprofloxacino/levofloxacino + metronidazol o
	Aminoglucósidos + metronidazol	Aminoglucósidos + metronidazol +
		vancomicina

Tabla 4. Indicaciones de drenaje percutáneo de absceso intraabdominal

	Drenaje percutáneo	Cirugía abierta
Interposición de órganos	Ausente	Presente
Apache II	< 15	> 15
Loculación	Uniloculado	Multiloculado
Necrosis	Ausente	Presente
Cuerpo extraño	Ausente	Presente
Extensión de la infección	Localizada	Generalizada

intervención quirúrgica debe realizarse lo más pronto posible, después que el paciente se haya estabilizado. Habitualmente se efectúa una laparotomía con cierre o resección de cualquier abertura del tubo digestivo, desbridamiento y drenaje de colecciones supuradas, limpieza de los esfacelos y lavado peritoneal con suero salino.

Los antibióticos, si se administran precozmente, controlan la bacteriemia, reducen las complicaciones sépticas y evitan la diseminación local de la infección.

El tratamiento antibiótico empírico de las peritonitis adquiridas en la comunidad debe ser activo contra las enterobacterias y las bacterias anaerobias intestinales. En la actualidad se recomienda utilizar la amoxicilina/ácido clavulánico, la asociación de una cefalosporina de 3ª generación y metronidazol o ertapenem en peritonitis secundaria de adquisición comunitaria. En los pacientes con alergias severas a los betalactámicos, se pueden utilizar las quinolonas asociadas a un antibiótico anaerobio.

La monoterapia con piperacilina - tazobactam o con carbapenems (imipenem o meropenem) se suele reservar para tratar infecciones nosocomiales o complicadas en pacientes evolucio-

nados o que ya han sido tratados previamente con otros antibióticos, aunque algunos autores recomiendan estos antibióticos de amplio espectro en cualquier paciente crítico con peritonitis.

La tigeciclina, representante de una nueva clase de antibióticos, las gliciliclinas, se ha comparado con imipenem con resultados similares. Aunque todavía existe poca experiencia, teóricamente este antibiótico podría utilizarse en infecciones abdominales polimicrobianas que incluyan microorganismos multirresistentes como *S. aureus* resistente a la metilina (MRSA), *Acinetobacter baumannii*, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado o *Sthenotrophomonas maltophilia* y como alternativa en cualquier paciente con peritonitis y alergia a beta - lactámicos.

El tratamiento de las supuraciones abdominales mixtas en las que se aíslan enterococo o *Candida* está controvertido. Parece claro que se deben tratar cuando se aíslan a partir de hemocultivos o como microorganismo único o predominante en pacientes con infecciones residuales o recurrentes. Los pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, tratados con quimioterapia, etc.) o los que tienen una estancia preoperatoria prolongada o que han recibido antibióticos preoperatorios tienen un mayor riesgo de fracaso terapéutico o recurrencias y requieren tratamiento empírico con antibióticos de más amplio espectro.

La duración del tratamiento es variable entre 7 y 10 días después de la cirugía, pero en general se recomienda continuarlo, sin exceder de los 15 días, hasta que el paciente permanezca estable, sin fiebre y sin leucocitosis.

En la Tabla 3 se describen las pautas empíricas recomendadas en infección intraabdominal.

Pronóstico

El pronóstico depende de varios factores, como la edad del paciente, las comorbilidades, la duración de la contaminación abdominal y los microorganismos responsables.

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos la mortalidad sigue siendo elevada (10 - 40%) particularmente en los ancianos y en los pacientes cuya peritonitis tenga una evolución superior a las 48 horas o que presenten fallo multiorgánico. Los factores de riesgo que se asocian a una mayor mortalidad de la infección abdominal son la edad avanzada, la desnutrición, la hipoalbuminemia, las enfermedades crónicas, las neoplasias y la corticoterapia. La evaluación y estratificación de los pacientes con la escala de gravedad APACHE II se correlaciona con la evolución y la mortalidad de la peritonitis.

Abscesos intraperitoneales

Los abscesos intraperitoneales suponen formas localizadas de peritonitis, en las que se ha delimitado una colección de material purulento, y conforman un tipo específico de infección intraabdominal. En general, se originan por la presencia de microorganismos de origen intestinal (aunque también pueden originarse en el aparato génito - urinario) en el interior del peritoneo. Aunque los abscesos intraperitoneales pueden complicar una peritonitis primaria, las causas más frecuentes de los abscesos intraperito-

neales son similares a las de las peritonitis secundarias. La formación del absceso es positiva en tanto en cuanto localiza el proceso, pero crea un microambiente que favorece el crecimiento de bacterias anaerobias e inhibe la actividad antibacteriana de los polimorfonucleares neutrófilos. Además, dificulta la penetración de los antimicrobianos al interior de los abscesos y su bajo pH puede inactivar la acción de algunos antimicrobianos, como los aminoglucósidos. La localización suele depender de la víscera afecta: los abscesos periapendiculares se localizan más frecuentemente en la fosa ilíaca derecha y región pélvica; los ocasionados por diverticulitis, en la fosa ilíaca izquierda y región pélvica; y los secundarios a pancreatitis, en el saco menor. Pero también pueden ocurrir a distancia del origen del problema, y en estos casos pueden encontrarse sobre todo en los espacios subfrénicos (debido a que el diafragma actúa como una bomba aspirante/impelente del fluido intraperitoneal) y en el saco de Douglas (debido a su situación declive).

La etiología de los abscesos intraperitoneales secundarios es superponible a la de la peritonitis secundaria (Tabla 2). En los abscesos intraperitoneales nosocomiales, que ocurren sobre todo como complicación de la cirugía, pueden encontrarse con mayor frecuencia microorganismos típicamente nosocomiales o seleccionados por la antibioterapia previa, como enterococos, *Enterobacter* o *P. aeruginosa*.

Las manifestaciones más habituales de los abscesos intraperitoneales son la fiebre y el dolor abdominal localizado. Además, pueden aparecer datos clínicos relacionados con complicaciones mecánicas locales en función de la localización y del tamaño del absceso, como distensión abdominal y cuadros pseudooclusivos. Los abscesos subfrénicos pueden acompañarse de molestia costal y derrame pleural. No es raro que, sobre todo en abscesos postquirúrgicos, y especialmente los de localización subfrénica el único dato clínico evidente sea la presencia de fiebre no explicada por otro motivo, que en algunos casos puede ser prolongada, debiendo considerarse como una causa potencial de fiebre de origen desconocido.

La TC es, dada su elevada sensibilidad, la técnica diagnóstica de imagen de elección.

La ecografía también puede ser de ayuda, aunque es menos sensible. La TC, además de proporcionar frecuentemente el diagnóstico, proporciona información de ayuda para el drenaje del absceso.

Para el diagnóstico etiológico, deben remitirse muestras del material drenado en un medio de transporte adecuado (la rapidez de transporte al laboratorio es importante, sobre todo para el aislamiento de microorganismos anaerobios), y realizar cultivo en aerobiosis y anaerobiosis. Una tinción de Gram puede ser de ayuda para orientar el tratamiento.

El tratamiento de los abscesos intraperitoneales es, por definición, mixto: se necesita el drenaje del absceso y la administración de antimicrobianos, además de las posibles medidas de soporte que puedan ser necesarias (en la Tabla 4 se muestran los criterios para realizar drenaje percutáneo vs cirugía abierta en los abscesos intraabdominales). El drenaje percutáneo se realiza mediante punción con control tomográfico o ecográfico, aspirando y colocando un catéter de drenaje para permitir la evacuación completa del contenido del absceso.

Es la técnica preferida por su menor morbilidad y riesgo en la mayoría de abscesos.

En cuanto al tratamiento antimicrobiano, los antibióticos indicados son similares a los que pueden plantearse en la peritonitis secundaria (Tabla 3).

La duración del tratamiento de un absceso drenado no ha sido bien establecida, y probablemente debe individualizarse. Aunque en casos no complicados puede ser razonable una duración de 48 ó 72 horas tras la realización de un drenaje efectivo, en general se aconseja una duración de 5 - 7 días para asegurar la erradicación bacteriana en los tejidos blandos adyacentes al absceso.

Abscesos viscerales

Absceso hepático

Las vías patogénicas más frecuentes de los abscesos hepáticos piogénicos son:

- Biliar, como consecuencia de una infección biliar ascendente. Es, en la actualidad, el origen más frecuente de los abscesos hepáticos.
- Infección por contigüidad de una estructura adyacente (como la extensión directa al hígado de una infección vesicular).
- Por vía hematógena, a través de la arteria hepática.
- Infección secundaria a un traumatismo hepático, penetrante o no.

Mucho menos frecuentes en el momento actual son los abscesos hepáticos secundarios a tromboflebitis séptica del sistema venoso portal secundaria a una infección intraabdominal no controlada. Hasta en un 25% de los casos, los abscesos son criptogénicos (de origen desconocido).

En cuanto a la etiología, los abscesos piogénicos son habitualmente polimicrobianos, encontrándose bacterias provenientes de la flora intestinal, como *E. coli* otras enterobacterias y microorganismos anaerobios. Los abscesos primarios de posible origen hematógeno suelen ser monomicrobianos y más frecuentemente debidos a estreptococos del grupo milleri. En los últimos años se ha descrito la emergencia de *Klebsiella pneumoniae* como patógeno causal emergente de abscesos hepáticos primarios, inicialmente en países asiáticos y más recientemente en EEUU y Europa.

El síntoma más frecuente es la fiebre, si bien en los abscesos localizados en la región más cercana al diafragma puede haber dolor pleurítico o referido al hombro derecho, y tos. El dato analítico más frecuente es la elevación de la fosfatasa alcalina.

El diagnóstico se hace habitualmente mediante ecografía o TC, técnicas altamente sensibles. En general, otras técnicas como las que utilizan radioisótopos o la RM no aportan ventajas. Para el diagnóstico etiológico deben realizarse hemocultivos, que pueden ser positivos hasta en el 50% de los pacientes con abscesos piogénicos, y además (también como medida terapéutica) debe realizarse una punción - aspiración guiada por ecografía o TC.

En general, y a pesar de que se ha comunicado la curación de algunos casos exclusivamente con tratamiento antimicrobiano,

el tratamiento estándar es combinado: administración de antimicrobianos y drenaje percutáneo del absceso. El tratamiento empírico puede hacerse siguiendo las recomendaciones realizadas para los abscesos intraperitoneales, debiendo ajustarse el mismo en función de los resultados de los cultivos. La duración será de al menos 4 semanas. En los pacientes en los que los drenajes no son eficaces, que no mejoran con drenaje percutáneo y antibioterapia tras dos semanas, o en los que requieren cirugía para resolver una obstrucción biliar se plantea el drenaje quirúrgico.

Absceso pancreático

Dado que la pancreatitis aguda puede cursar con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), habitualmente es muy difícil desde el punto de vista clínico conocer qué pacientes con pancreatitis y fiebre presentan una complicación infecciosa. Además, un porcentaje importante de pacientes con infección pueden no presentar datos clínicos evidentes de infección activa. La presencia de necrosis pancreática en la TC realizada con contraste es de ayuda, ya que estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.

Los microorganismos causantes de infección pancreática son, principalmente, aquellos que forman parte de la flora colónica, sin que se sepa bien cómo llegan al tejido pancreático. Además, pueden existir infecciones secundarias a la cirugía o drenajes.

Independientemente de la controversia sobre la conveniencia de, en los casos de pancreatitis con necrosis, realizar profilaxis con antimicrobianos, debe realizarse seguimiento clínico y radiológico de los pacientes con pancreatitis con necrosis, y ante la existencia de datos clínicos, valorar la realización de aspirado del tejido necrótico con control de TC para tinción de Gram y cultivos en aerobiosis y anaerobiosis; la aspiración para drenaje y cultivo está obviamente indicada ante imágenes sugestivas de absceso pancreático y en pacientes con pseudoquiste pancreático con sospecha de infección.

Los antimicrobianos indicados para el tratamiento de la peritonitis secundaria son útiles para el tratamiento de los abscesos pancreáticos, que deben ser drenados, bien percutáneamente con control de TC, o bien quirúrgicamente. Aunque es razonable intentar el drenaje percutáneo, no es raro que en muchos casos de absceso pancreático se necesite drenaje quirúrgico.

Bibliografía

- Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):669-74; quiz 675-6.
- Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Infect Dis* 1997;24(6): 1035-45; quiz 1046-7.
- Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98(1):127-33.
- Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001;34(2):215-21.
- Blondeau JM, Pylypchuk GB, Kappel JE, Pilkey B, Lawler C. Comparison of bedside -and laboratory- inoculated Bactec high- and low-volume resin bottles for the recovery of microorganisms causing peritonitis in CAPD patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31(1):281-7.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39(3):841-56.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37(8):997-1005.
- Soriano G, Guarner C, Teixidó M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100(2):477-81.
- Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-24.
- Lontos S, Gow PJ, Vaughan RB, Angus PW. Norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007.
- Levison MA, Bush LM. Peritonitis and intraperitoneal abscesses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. 2005. Elsevier Churchill Livingstone. Philadelphia 927-951.
- Mc Lean KI, Sheehan GH, Harding GK. Intrabdominal infection: a review. *Clin Infect Dis* 1994; 19:100-116.
- Nathens AB, Rotstein OD. Antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *Am J Surg* 1996; 172(6A):1S-6S.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S354-S367.
- Graman PS, Betts F. Gastrointestinal and intraabdominal infections. En: Reese and Betts' A practical approach to infectious diseases, 5th edition. Betts RF, Chapman SW, Penn RL editores. Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2003.
- Sitges-Serra A, Santos Durantez M. Peritonitis y otras infecciones intraabdominales. En: Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Auxina V, Moreno S, editores. Ed. Panamericana, Madrid, 2006.
- Malangoni MA. Contributions to the management of intraabdominal infections. *Am J Surg* 2005; 190: 255-9.
- Men S, Akhan O, Koroglu M. Percutaneous drainage of abdominal abscess. *Eur J Radiol* 2002; 43: 204-18.
- Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on Klebsiella pneumoniae as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 322-31.

Protocolo de endocarditis infecciosa

B. Pinilla, S. Gordo

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad consistente en la infección de la cara endocárdica del corazón. Puede ocasionar numerosas complicaciones tanto locales como a distancia, por afectación embólica de otros órganos y por su asociación a fenómenos inmunológicos que producen disfunción de distintos órganos y sistemas. Es una enfermedad compleja cuya historia natural puede ser modificada en función de múltiples factores dependientes del paciente (edad, comorbilidad, colaboración), dependientes del microorganismo (virulencia, sensibilidad o resistencia a los distintos antibióticos), dependientes del facultativo responsable (diagnóstico precoz y tratamiento correcto en función de las características del paciente, la presentación de la enfermedad y el aislamiento del microorganismo en las muestras biológicas). Los criterios diagnósticos se han modificado en los últimos años, ya que ha variado de forma importante la prevalencia de los factores predisponentes de EI y las técnicas diagnósticas, generalizándose el uso de la ecografía transesofágica (ETE). La antibioterapia es fundamental en el tratamiento de EI y el aumento de resistencias de los distintos microorganismos ha tenido gran repercusión en el manejo de la enfermedad. El abordaje del paciente con sospecha de EI debe ser multidisciplinar, ya que es una enfermedad sistémica y multiforme, su incidencia es relativamente baja por lo que la experiencia de un único facultativo puede ser limitada y su manejo terapéutico puede ser tanto médico como quirúrgico. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas la mortalidad apenas ha variado en los últimos años, algunas formas de EI tienen tasa de mortalidad que oscilan entre el 30 - 50%.

Epidemiología y factores predisponentes

La epidemiología de la EI en los países desarrollados se ha modificado en las últimas décadas, como consecuencia de una mayor longevidad de la población, el aumento de las infecciones de origen nosocomial y la aparición de nuevos factores predisponentes. Se ha constatado un aumento de la edad media de los pacientes con EI. Por otra parte, los estafilococos, especialmente el *S. aureus*, han superado a los estreptococos como causa más común de EI. La incidencia de EI varía de unos países a otros, siendo de 3 - 10 episodios por cada 100.000 habitantes y año, con una incidencia muy baja en

pacientes jóvenes y un incremento muy importante con la edad, de hasta 14,5 episodios por 100.000 habitantes y año en pacientes entre 70 y 80 años de edad. Es más frecuente en varones que en mujeres con un ratio de 2:1.

En la actualidad hay mayor número de EI en ancianos. Los pacientes jóvenes con EI suelen ser adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) e infectados por el VIH. Ha aumentado la EI de origen nosocomial y en relación con procedimientos invasivos. En cuanto a cardiopatía predisponente, ha aumentado la frecuencia de EI sobre válvula degenerativa, protésica y en pacientes sin enfermedad cardíaca predisponente y ha disminuido la frecuencia de EI sobre válvula reumática. Los microorganismos aislados en una cohorte de 1.779 pacientes fueron *S. aureus* (31%), *S. viridans* (18%), otros estreptococos (12%), *Enterococcus* (11%), estafilococos coagulasa negativo (10%), cultivos negativos (8%), otros (3%), GRAM negativos (2%), HACEK (2%), hongos (2%), polimicrobiana (2%).

Endocarditis sobre válvula natural (EIVN)

Los factores de riesgo clásicos de EI sobre válvula natural como la cardiopatía congénita y la fiebre reumática que siguen siendo la causa más frecuente de EI en países en vías de desarrollo son ahora menos frecuentes. El aumento de la longevidad de la población general ha hecho que la valvulopatía degenerativa sea en la actualidad uno de los factores de riesgo más frecuentemente encontrados. Suele afectar a las válvulas mitral y aórtica, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados en la EIVN adquirida en la comunidad las distintas especies de estreptococos. Otros factores de riesgo de EI son una mala higiene dental y la diabetes mellitus. La infección por el VIH es un factor de riesgo independiente de EI y su mortalidad se relaciona de manera inversamente proporcional con el recuento de CD4.

Endocarditis sobre válvula protésica (EIVP)

Su incidencia ha aumentado en los últimos años. El riesgo de desarrollar EI es mayor en las prótesis mecánicas que en las biológicas durante el primer año igualándose después del primer año. Desde el punto de vista práctico resulta útil clasificar las EIVP en precoz (producida antes de que haya transcurrido un año de la intervención), donde los microorganismos más frecuentemente aislados son *S. aureus* y *S. epidermidis*; y tar-

día (después del primer año de la intervención), aislándose en este caso más frecuente microorganismos menos virulentos como estreptococos y bacterias del grupo HACEK. En la EI que se produce después del año de la cirugía los microorganismos aislados son los mismos que en la EIVN.

Además de la EI sobre prótesis puede ocurrir también EI Relacionada con Dispositivos, como marcapasos permanente o desfibrilador (DAI).

El en adictos a drogas vía parenteral (ADVP)

Los **ADVP** constituyen un subgrupo especial donde la incidencia de EI está aumentada. Afecta fundamentalmente a personas más jóvenes sin valvulopatía previa. La válvula más frecuentemente infectada es la tricúspide y los microorganismos aislados suelen ser patógenos de la piel como *S. aureus*. También en este grupo aumenta la frecuencia de *Pseudomonas sp.* y hongos que producen EI muy graves.

El nosocomial

Se considera EI nosocomial aquella que sucede en pacientes hospitalizados durante más de 48 horas antes del comienzo de los signos o síntomas consistentes con EI. La incidencia de EI de origen nosocomial ha aumentado siendo los microorganismos predominantemente aislados los estafilococos, enterococos y en menor proporción los hongos. La importancia de este subgrupo radica en que típicamente los microorganismos aislados tienen mayor resistencia a antibióticos que los adquiridos en la comunidad. La infección de dispositivos intravasculares suelen ser la causa más frecuente de EI de origen nosocomial pero también se puede producir tras procedimientos que afectan la continuidad de la mucosa gastrointestinal o genitourinaria o tras infección de una herida quirúrgica. En general tiene mayor mortalidad que la EI adquirida en la comunidad.

El relacionada con cuidados sanitarios (Health Care Associated EI)

Es la endocarditis que ocurre en pacientes con tratamiento intravenoso en domicilio, sometidos a hemodiálisis o quimioterapia intravenosa < 30 días antes del comienzo de la EI; o en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados agudos < 90 días antes del comienzo de la EI; o en pacientes que residen en residencias o centros de larga estancia. La EI en estos pacientes puede ser Nosocomial o no Nosocomial, cuando los signos o síntomas comienzan en menos de 48 horas después del ingreso (Tabla 1).

El con hemocultivos negativos

Suponen el 2,5 - 31% de las EI en las distintas series y la causa más frecuente es el tratamiento antibiótico previo a la obtención de los cultivos. En la EI la bacteriemia es continua, por lo que la rentabilidad de los cultivos no aumenta en los picos febriles. El estudio serológico es útil en las EI por *Chlamydia sp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Aspergillus sp*, *Rickettsia sp*, *Thropheryma whipplei*, *Coxiella burnetti* y *Bartonella sp*. Otros microorganismos requieren un medio de cultivo especial o un período de incubación más prolongado del habitual como los microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacte-*

rium, *Eikenella*, *Kingella*), *Neisseria sp*, *Brucella*, *Abiotrophia sp*, *Propionibacterium sp* y *Camphilobacter sp*. La ausencia de aislamiento microbiológico en los hemocultivos convencionales suele demorar el diagnóstico y puede empeorar el pronóstico de la EI.

Clínica

Como se ha mencionado en la introducción, la EI es una enfermedad infecciosa compleja que puede dar manifestaciones locales y a distancia. La **fiebre** es el síntoma más frecuente aunque puede no aparecer si es producida por un microorganismo poco agresivo, si el paciente está recibiendo tratamiento antibiótico, en enfermos con enfermedad terminal, sea cual sea el origen o en pacientes muy ancianos. El **soplo cardíaco** es otro hallazgo típico, se presenta en la mayoría de los pacientes con EI pero es un dato inespecífico. Además en la EI se pueden observar una serie de síntomas inespecíficos, como anorexia, pérdida de peso, debilidad y sudores nocturnos. También pueden aparecer petequias en piel y mucosas así como esplenomegalia. En las endocarditis sobre válvulas derechas no se observan tantas manifestaciones sistémicas y predominan los síntomas pulmonares. La EI de origen nosocomial suele ser aguda y pueden no aparecer los signos típicos de EI, lo que dificulta el diagnóstico precoz.

Complicaciones locales

- Insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco, IAM, pericarditis, miocarditis.

Complicaciones a distancia

- Embolismos sépticos. Es una complicación común, pueden afectar a SNC (principalmente la arteria cerebral media) produciendo focalidad neurológica. También es frecuente que afecten al bazo pudiendo producir esplenomegalia y dolor en hipocondrio izquierdo. A nivel de las arterias coronarias producen infarto transmural y también pueden producir insuficiencia renal aguda (IRA) por infarto renal o isquemia aguda de miembros.
- Manifestaciones neurológicas. La más frecuente es la embolia. También puede ocurrir hemorragia intracraneal por rotura de un aneurisma micótico, producido por angéitis séptica. La EI por *S. aureus* se asocia más frecuentemente con la aparición de síntomas neurológicos, pudiendo producir también encefalitis por microabscesos cerebrales.
- Aneurismas micóticos. Se producen por embolismo séptico de los vasa vasorum con difusión de la infección a través de la íntima de los vasos y de la pared. Los aneurismas micóticos extracraneales son frecuentemente asintomáticos y los intracraneales pueden producir hemorragia cerebral.
- Lesiones de Janeway. Son hemorragias pequeñas no dolorosas que aparecen en las palmas de las manos y en las plantas de los pies producidas por émbolos sépticos.
- Hemorragias subungüales en astilla y nódulos de Osler.
- Manchas de Roth (hemorragias retinianas ovaladas).
- Abscesos viscerales.
- Insuficiencia renal aguda. La aparición de IRA en pacientes con EI puede deberse a múltiples causas (glomerulonefritis por inmunocomplejos, *shock* cardiogénico, infartos renales, uso de fármacos nefrotóxicos, etc.).

Tabla 1. Clasificación y definiciones de endocarditis infecciosa

1- Según la localización y la presencia o no de material intracardiaco

- El sobre válvula natural izquierda
- El sobre válvula protésica izquierda:
 - Precoz: < 1 año del recambio valvular
 - Tardía: > 1 año del recambio valvular
- El derecha
- El relacionada con dispositivos (marcapasos permanente o desfibrilador)

2- Según el modo de adquisición:

- El relacionada con cuidados sanitarios (*Health care - associated EI*)
 - Nosocomial: EI en paciente hospitalizado > 48 horas antes del comienzo de los signos o síntomas
 - No - nosocomial: Signos o síntomas de EI comienzan < 48 horas después del ingreso en pacientes con cuidados sanitarios, definidos como:
 - 1) Cuidados de enfermería o tratamiento intravenoso domiciliario, hemodiálisis o quimioterapia intravenosa < 30 días antes del comienzo de EI; o
 - 2) Hospitalización en unidades de cuidados agudos < 90 días antes del comienzo de EI; o
 - 3) Residentes en residencias o centros de larga estancia
- El adquirida en la Comunidad. Signos y/o síntomas de EI que comienzan < 48 horas después del ingreso en pacientes que no cumplen los criterios de infección asociada a cuidados sanitarios
- El en Adictos a Drogas por vía iv

3- El activa

- El con fiebre persistente y hemocultivos positivos o
- Actividad inflamatoria morfológica en la cirugía o
- Pacientes todavía con tratamiento antibiótico o
- Evidencia histológica de EI activa

4- Recurrencia

- Recaída. Episodios repetidos de EI causada por el mismo microorganismo < 6 meses después del episodio inicial
- Reinfeción. Infección con diferente microorganismo
- Episodio repetido de EI causada por el mismo microorganismo > 6 meses después del episodio inicial

Diagnóstico

La EI es potencialmente letal si no se instaura un tratamiento antibiótico precoz por lo que un falso negativo sería una catástrofe y, por otro lado, el diagnóstico de EI a un paciente que no padezca la enfermedad supone un tratamiento prolongado, potencialmente tóxico y muy costoso para el sistema sanitario. En 1994 se propusieron los Criterios de Duke para el diagnóstico de EI. Se basaban en una serie de criterios clínicos, microbiológicos y de imagen (ecocardiográficos) y estratificaba a los pacientes con sospecha de EI en 3 categorías (definitiva/probable/descartada) en función de la presencia de criterios mayores y menores. Posteriormente, basándose en la publicación de nuevos estudios estos criterios fueron modificados estando ampliamente extendidos en la actualidad. Se proponen como una guía para el diagnóstico y no deberían sustituir el juicio clínico y un manejo individualizado del paciente.

Criterios de Duke modificados**Criterios anatomopatológicos**

- Microorganismos demostrados por cultivo o histología en vegetación, émbolos o endocardio.

- Vegetaciones o abscesos intracardiacos confirmados histológicamente.

Criterios mayores

- Hemocultivos positivos (HC):
 - Hay microorganismos "típicos" en dos o más HC (*Streptococcus* grupo viridans, *S. bovis*, grupo HACEK, *S. aureus* o *Enterococcus* spp. si se presenta como bacteriemia comunitaria y primaria).
 - 2 o más HC con microorganismos compatibles con EI (2 cultivos positivos separados por al menos 12 horas o más de 3 cultivos positivos extraídos con al menos 1 hora de diferencia) o
 - HC positivo para *C. burnetti* o anticuerpos IgG frente a fase I > 1/800.
- Ecocardiografía positiva para EI (se recomienda ETE) definida como:
 - Vegetación o masa implantada sin explicación alternativa.
 - Absceso.
 - Nueva dehiscencia parcial de prótesis.
 - Nueva regurgitación valvular.

Criterios menores

- Cardiopatía predisponente: endocarditis previa, prótesis cardíaca, prolapso mitral, cardiopatía congénita cianótica u otras valvulopatías y adicción a drogas parenterales.

- Temperatura mayor o igual de 38° C.
- Fenómenos vasculares sistémicos: émbolos sistémicos o pulmonares, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, manchas de Roth, panadizos de Osler, factor reumatoide.
- Ecocardiograma compatible sin criterio mayor.
- Evidencias microbiológicas distintas a las que constituyen criterios mayores.

Diagnóstico de EI en función de los criterios de Duke

El probada

Deben cumplirse una o más de las siguientes situaciones:

- Uno o más criterios anatomopatológicos.
- Dos o más criterios clínicos mayores o
- Uno mayor y 3 menores o
- Cinco criterios clínicos menores.

El posible

Deben cumplirse una o más de las siguientes situaciones:

- Un criterio clínico mayor y un criterio menor o
- Tres criterios clínicos menores.

El descartada

Deben cumplirse una o más de las siguientes situaciones:

- No se cumplen los criterios de EI probada o posible.
- Evidencia de un diagnóstico alternativo claro.
- Resolución del cuadro clínico sospechoso de EI con tratamiento antibiótico durante 4 días o menos.
- Ausencia de afectación endocárdica en los hallazgos de cirugía o autopsia tras menos de 4 días de tratamiento antibiótico.

Abordaje de un paciente con sospecha de EI

¿En qué pacientes debemos sospechar EI?

Se deberá sospechar EI en los pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones:

- Auscultación de un nuevo soplo de regurgitación
- Fenómenos embólicos de origen desconocido
- Sepsis de origen desconocido (especialmente si se asocia con microorganismos causantes de EI)
- Fiebre, que es el signo más frecuente de EI, (aunque puede estar ausente en ancianos, tratamiento previo con antibióticos, en pacientes inmunodeprimidos y en los casos de EI por microorganismos menos virulentos o atípicos). Debería sospecharse EI si la fiebre se asocia con:
 - Material protésico intracardiaco (válvulas protésicas, marcapasos, desfibriladores implantados). Historia previa de EI. Enfermedad cardíaca valvular o congénita previa
 - Otros predisponentes de EI, como inmunodepresión
 - Predisposición e intervenciones recientes que se asocien con bacteriemia
 - Paciente con focalidad neurológica o con signos y síntomas neurológicos inespecíficos
 - Manifestaciones cardíacas no explicables, como insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco nuevo o soplo cardíaco de reciente aparición sin datos de cardiopatía isquémica.
 - Infiltrados/embolismos pulmonares múltiples.
 - Fenómenos vasculares o inmunológicos: infartos/abscesos

periféricos en bazo, riñón, columna, manifestaciones cutáneas o retinianas "típicas".

- Pacientes con bacteriemia por microorganismo potencialmente productor de endocarditis aunque tenga un foco claro.

Anamnesis y exploración física

Ante la sospecha de EI debe hacerse una historia clínica dirigida tratando de investigar los antecedentes epidemiológicos (ADVP, factores de riesgo para infección por VIH, extracción molar reciente, historia de cardiopatía previa, ingresos hospitalarios previos, etc). Debemos conocer el curso de la enfermedad (agudo, subagudo), ya que nos puede orientar hacia una etiología en concreto. Interrogar sobre síntomas asociados, como disnea, cefalea, dolor abdominal, hematuria. Es fundamental explorar al paciente diariamente para constatar la presencia de soplos cardíacos nuevos, lesiones cutáneas, defectos en el campo visual, esplenomegalia, etc.

Pruebas complementarias

- 1. Datos de laboratorio.** En la EI se elevan los reactantes de fase aguda, como fibrinógeno, PCR, VSG (siendo la PCR mejor que la VSG para monitorizar la enfermedad), ferritina. Suele haber leucocitosis y puede aparecer anemia normocítica y trombopenia. Otras alteraciones que se pueden observar son hipergammaglobulinemia, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes, factor reumatoide, ANA positivo, falso positivo de la serología luética, proteinuria, hematuria e insuficiencia renal.
- 2. Electrocardiograma.** Se recomienda la realización de ECG diario, ya que pueden aparecer bloqueos cardíacos (por afectación del sistema de conducción), signos de sobrecarga de cavidades (por disfunción valvular), alteraciones de la repolarización (por isquemia).
- 3. Radiografía de tórax.** Permite ver signos de insuficiencia cardíaca, crecimiento de cavidades y émbolos sépticos en la EI derechas.
- 4. Pruebas microbiológicas**

Hemocultivos

La toma adecuada de los cultivos es fundamental para realizar el diagnóstico etiológico y poner el tratamiento adecuado en función de la CMI (concentración mínima inhibitoria). Se deben sacar 3 tandas de hemocultivos en las primeras 24 horas separadas en el tiempo y de distintos sitios de venopunción. Si el paciente está hemodinámicamente inestable o impresiona de gravedad se deben obtener 3 hemocultivos de sitios distintos en 1 hora, antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico. Si el paciente está tomando antibiótico y está estable se debe suspender tratamiento antibiótico durante al menos 24 horas y extraer los hemocultivos después.

Tras 4 - 6 días de tratamiento se deben obtener hemocultivos de control para evaluar la eficacia del tratamiento y descartar la presencia de bacteriemia persistente, prestando especial atención a pacientes con tratamientos subóptimos por alergia, insuficiencia renal y en caso de diagnóstico de EI por microorganismos resistentes (SARM, enterococo resistente, *Pseudomona* sp.).

Hay que obtener nuevos hemocultivos en cualquier momento de la infección si:

- Aparecen complicaciones locales o a distancia.
- Persistencia o reaparición de fiebre.
- Al finalizar el tratamiento en EI con evolución tórpida, EIVP, cuando se ha realizado tratamiento subóptimo y cuando se ha aislado un microorganismo de difícil control.

Hay que tener en cuenta que en el 2 - 31% de las EI los hemocultivos son negativos y ello se debe a la toma de antibióticos previos en casi la mitad de los casos. Pero no hay que olvidar que la EI puede ser producida por microorganismos que requieren incubación prolongada o medios especiales (HACEK, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Bartonella* sp., *Granulicatella* sp., *Abiotrophia* sp.) o que no son cultivables (*Chlamydia* sp., *Rickettsia* sp., *Coxiella burnetii*, *Thropheryma whipplei*) donde una correcta anamnesis y la serología tienen un papel relevante.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas son el primer paso para el diagnóstico etiológico en las EI con hemocultivos negativos.

Hay serologías disponibles para *Coxiella burnetii*, *Bartonella* sp., *Brucella melitensis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* sp., *Aspergillus* sp.

Papel de la biología molecular

Los cultivos de las válvulas obtenidas por cirugía tienen una alta tasa de falsos positivos por lo que los resultados pueden ser engañosos. Sin embargo, el análisis de la válvula mediante PCR permite obtener resultados microbiológicos más fiables. Se recomienda, si es posible, realizar estudio de biología molecular sobre todas las válvulas extraídas.

5. Otras pruebas de imagen. Dado que hasta el 20% de los fenómenos embólicos pueden ser silentes, se recomienda realizar un TC craneal y una ecografía abdominal o TC abdominal en los pacientes con EI.

6. Ecocardiografía. La realización de un ecocardiograma es fundamental para el diagnóstico de EI. Se puede realizar ecocardiograma transtorácico (ETT) o transesofágico (ETE). El ETT tiene una sensibilidad (S) para diagnóstico de EI de 70% y un valor predictivo negativo (VPN) de 85%. La S del ETE es 90% y VPN de 98%, siendo 100% la especificidad de la prueba para detectar EI.

Actualmente la ETE se considera la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de EI.

¿A qué pacientes debemos solicitar estudio ecográfico?

Se debe realizar estudio ecográfico con ETE ante la sospecha clínica fundada de EI. La ETT se realizará en aquellos pacientes en los que la ETE esté contraindicada (mala situación respiratoria, patología del tracto digestivo superior, etc.) y puede ser suficiente en los pacientes con EI derechas.

¿Qué es un ecocardiograma sugerente de EI?

La **verruca** o vegetación es la lesión fundamental. Es una masa de ecogenidad intermedia, morfología variable y de rápida oscilación. Se localizan en el lado auricular de las válvulas auriculoventriculares o ventricular de las sigmoideas; en el trayecto marcado por la regurgitación, donde el chorro de alta velocidad impacta en la válvula.

Los abscesos se visualizan como áreas de baja ecodensidad o cavidades ecolucentes que al no estar en contacto con la circulación no poseen flujo en su interior. Se producen hasta en un 30% de los casos, siendo más frecuentes en los casos de EI protésica y cuando se haya implicada la válvula aórtica.

Cuando un absceso se rompe puede entrar en contacto con la luz vascular produciendo la formación de pseudoaneurismas. Son cavidades ecolucentes que se caracterizan por poseer flujo en su interior, presentando una característica expansión sistólica.

La afectación de la válvula puede ocasionar la formación de aneurismas que eventualmente pueden producir una perforación posterior.

En un número elevado de pacientes con EI protésica no se hallan vegetaciones, aunque sí abscesos/aneurismas o dehiscencia, lo que permite establecer el diagnóstico.

¿Excluye el diagnóstico un ETE sin signos de EI?

Aunque el ETE tiene un valor predictivo positivo muy elevado (VPP) > 95% hasta un 7% de los pacientes con ETE negativo pueden tener EI. Por ello, ante un resultado negativo, si la sospecha clínica es alta se debe repetir la exploración en 7 - 10 días, especialmente si se trata de un paciente con prótesis valvular, e incluso antes en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*.

La identificación de vegetaciones puede ser difícil en presencia de lesiones severas preexistentes, como prolapso de la válvula mitral, lesiones degenerativas calcificadas, o prótesis valvulares, si las vegetaciones son muy pequeñas (menores de 2 mm), aún no presentes o embolizadas o en EI sin vegetación.

Igualmente los abscesos de pequeño tamaño pueden ser difíciles de identificar, especialmente en estadios precoces, en el período postoperatorio y en presencia de prótesis.

Se recomienda repetir el Ecocardiograma en el seguimiento de la EI:

- Ante la sospecha de complicaciones, como aparición de nuevos soplos, embolismos, fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, abscesos, bloqueo aurículo - ventricular.
- Endocarditis complicada o prótesis con contraindicación quirúrgica.
- HC positivo a pesar de tratamiento correcto.

Además se recomienda un nuevo Ecocardiograma al completar el tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y función cardíaca y valvular.

7. Otras pruebas de imagen. El papel de Eco tridimensional y otras alternativas de imagen como la tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética nuclear (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y técnicas de radioisótopos están siendo evaluadas en la EI. Recientemente el TC multicorte ha demostrado buenos resultados en la valoración de EI asociada a alteraciones valvulares, comparada con el Eco TE, especialmente en la extensión de abscesos perivalvulares y pseudoaneurismas.

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico de EI

Presentación	Microorganismos	Tratamiento
EIVN	<i>S. grupo viridans</i> <i>S. aureus</i> Enterococo <i>S. Bovis</i> <i>S. coagulasa negativo</i>	Cloxacilina 2 g/4 h (iv)* + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (im/iv) en 2 ó 3 dosis + Ampicilina 2 g/4 h (iv)
	En centros de alta prevalencia de SAMR o alérgicos a β - lactámicos	Vancomicina 15 mg/kg/12 h (iv) + Aminoglucósido
ADVP	<i>S. aureus</i> <i>S. grupo viridans</i> <i>S. coagulasa negativo</i> Enterococo Bacilos GRAM negativo	Cloxacilina 2 g/4 h (iv) + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (im/iv) en 2 ó 3 dosis
EIVP precoz (< 12 meses) cable de marcapasos DAI	<i>S. coagulasa negativo</i> <i>S. aureus</i> <i>S. grupo viridans</i> Bacilo GRAM negativo	Vancomicina 15 mg/kg/12 h (iv) + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (im/iv) en 2 ó 3 dosis + Rifampicina 300 mg/8 h (vo/iv)
EIVP TARDÍA (> 12 meses)	(Mismos microorganismos que en EIVN)	Cloxacilina 2 g/4 h (iv) + Ampicilina 2 g/4 h (iv) + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (im/iv) en 2 ó 3 dosis

* Se recomienda tratar de forma empírica con la combinación Cloxacilina y Vancomicina a los pacientes con sospecha de EI por *S. aureus*, hasta conocer resultado del antibiograma. Como alternativa podría utilizarse como antibiótico empírico inicial Daptomicina.

Tratamiento

El tratamiento de EI debe ser inicialmente médico, pero hay que tener en cuenta que la EI puede tener criterios de cirugía desde el inicio o presentarlos a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por ello, se recomienda consultar siempre con el Servicio de Cirugía Cardiovascular en los pacientes con EI probadas.

Tratamiento médico

Tratamiento antibiótico empírico (Tabla 2)

El tratamiento antibiótico de la EI debe iniciarse de forma empírica si hay inestabilidad clínica o si la enfermedad asienta sobre una válvula protésica y posteriormente debe ser dirigido en función del aislamiento microbiológico y la CMI. La duración del tratamiento de EI varía en función del tipo de válvula afectada, de las posibles complicaciones presentadas y del microorganismo aislado. En general:

- EIVN: tratamiento durante 4 - 6 semanas.
- EIVP: tratamiento durante 6 semanas. Tras cirugía valvular se CULTIVA o realiza PCR de la válvula.

- Resultados positivos: el día de la cirugía se considera el día 0.
- Resultados negativos: se completa tratamiento.

- EI por SAMR: tratamiento durante 6 semanas.
- EI complicada (embolias, osteítis, absceso hepático): tratamiento durante 6 - 8 semanas.

Tratamiento antibiótico específico (Tablas 3 - 7)

En función de los microorganismos aislados en los hemocultivos, su sensibilidad a los distintos antibióticos y las características del paciente se debe instaurar en cuanto sea posible un tratamiento antibiótico dirigido.

Tratamiento domiciliario

Se puede considerar la posibilidad de completar antibioterapia intravenosa mediante Hospitalización a Domicilio (HAD) en:

- Pacientes sin complicaciones tras dos semanas de tratamiento hospitalario (una semana en caso de EI sobre válvula natural por *S. viridans*).
- Pacientes apiréticos con hemocultivos negativos y estables desde el punto de vista hemodinámico.

Tabla 3. Tratamiento de la EI por *S. grupo viridans* y *S. bovis*

Microorganismos	Situaciones especiales		Tratamiento
<i>S. grupo viridans</i> sensible a penicilina (CMI $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$) y <i>S. bovis</i>	Mayores de 65 años Daño previo del VIII par craneal Insuficiencia renal		Penicilina G sódica 12 - 18 millones U/24 h <i>iv</i> en 4 - 6 dosis o Ceftriaxona 2 g/24 horas (<i>im/iv</i>) durante 4 semanas
	En algunos casos de EI no complicada sobre válvula natural en menores de 65 años sin insuficiencia renal y sin afectación de VIII par craneal se podría usar un régimen recortado de 2 semanas		Penicilina G sódica 12 - 18 millones U/24 h <i>iv</i> en 4 - 6 dosis o Ceftriaxona 2 g/24 h (<i>im/iv</i>) + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (monodosis <i>iv</i> o <i>im</i>) durante 2 semanas
	EIVP EI de más de 3 meses de evolución EI complicada		Penicilina G sódica 24 millones U/24 h en 4 - 6 dosis <i>iv</i> o Ceftriaxona 2 g/24 h (<i>im/iv</i>) durante 6 semanas ± Gentamicina 3 mg/kg/24 h (monodosis <i>im/iv</i>) durante 2 semanas
<i>S. grupo viridans</i> y <i>S. bovis</i> con CMI de penicilina $> 0,125$ $\mu\text{g/l}$ y $\leq 0,5$ $\mu\text{g/l}$	EIVN		Penicilina G sódica 24 millones U/24 h en 4 - 6 dosis <i>iv</i> o Ceftriaxona 2 g/24 h (<i>im/iv</i>) durante 4 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (monodosis <i>im/iv</i>) durante 2 semanas
	EIVP		Penicilina G sódica 24 millones U/24 h en 4 - 6 dosis <i>iv</i> o Ceftriaxona 2 g/24 h (<i>im/iv</i>) + Gentamicina 3 mg/kg/24 h (monodosis <i>im/iv</i>) durante 6 semanas
<i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella sp.</i> , <i>Gemella sp.</i> y <i>S. grupo viridans</i> con CMI de penicilina $> 0,5$ $\mu\text{g/l}$	Tratar con las pautas antibióticas recomendadas para EI producida por enterococos (Tabla 5)	EIVN (excepto mitral) El menor de 3 meses El sin complicaciones	Ampicilina 2 g/4 h (<i>iv</i>) + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividida en 2 - 3 dosis <i>im/iv</i>) durante 4 semanas
	Cuando es necesario el uso de Vancomicina la adición de Gentamicina no es necesaria	EIVP El mayor de 3 meses EI complicada	Ampicilina 2 g/4 h (<i>iv</i>) + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividida en 2 - 3 dosis <i>im/iv</i>) durante 6 semanas

Concentración mínima inhibitoria (CMI).

- La Gentamicina es un fármaco potencialmente nefrotóxico cuya posología debe ajustarse en función de los niveles plasmáticos (pico - valle).
- En pacientes que no toleran betalactámicos la Vancomicina es la terapia alternativa recomendada. Dosis de 30 mg/kg/24 h, dividido en 2 dosis iguales *iv*, y ajustando la dosis en función de los niveles pico - valle (pico debe ser de 30 - 65 $\mu\text{g/ml}$ y el valle 10 - 15 $\mu\text{g/ml}$) durante 4 semanas en EI sobre válvula nativa y durante 6 semanas sobre válvula protésica.

Tratamiento anticoagulante

La anticoagulación no disminuye el riesgo de embolias en pacientes con EI y aumenta el riesgo de hemorragia, por ello, no se

deben anticoagular pacientes con EI sobre válvula natural, salvo que tengan una indicación clara de anticoagulación. Si se trata de una EI sobre válvula protésica aórtica se recomienda retirar la

Tabla 4. Tratamiento de la EI por *Staphylococcus*

Microorganismos	Situaciones especiales	Tratamiento
<i>Staphylococcus</i> con CMI a Metilicina < 8 mg/l	Válvula natural EI derecha EI no complicada	Cloxacilina 2 g/4 h (iv) durante 2 semanas +/- Gentamicina 3 mg/kg/d (dividida en 2 - 3 dosis iv/im) durante 3 - 5 días o Ciprofloxacino 750 mg/12 h (vo o iv) o Levofloxacino 500 mg/d (vo) + Rifampicina 300 mg/12 h (vo) durante 4 semanas (régimen aceptado para pacientes que no toleran vía parenteral)
	Válvula natural EI izquierda EI complicada	Cloxacilina 2 g/4 h (iv) durante 6 semanas +/- Gentamicina 3 mg/kg/d (dividida en 2 - 3 dosis iv/im) durante 3 - 5 días
	Válvula protésica	Cloxacilina 2 g/4 h (iv) + *Rifampicina 300 mg/8 h (vo) durante 6 - 8 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividida en 2 - 3 dosis im/iv) durante 2 semanas
<i>Staphylococcus</i> con CMI de Metilicina ≥ 8 mg/l	Válvula natural	Vancomicina 30 mg/kg/24 h (dividido en 2 dosis iv) durante 6 semanas o Daptomicina 6 - 10 mg/kg/24 h*
	Válvula protésica	Vancomicina 30 mg/kg/24 h (dividido en 2 dosis iv) + Rifampicina 300 mg/8h (vo) durante 6 - 8 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/d (iv) durante 2 semanas

- En pacientes con hipersensibilidad inmediata a la Penicilina la Cloxacilina se debe sustituir por Vancomicina (30 mg/kg/24 h dividido en 2 dosis iv, ajustando la dosis en función de los niveles pico - valle). La Daptomicina se puede usar como alternativa en pacientes con alergia a Penicilina (30 mg/kg/24 h iv) si la EI afecta a válvulas derechas monitorizando los niveles de CPK semanalmente.
- Se recomienda utilizar Daptomicina en EI derecha por SAMR con una CMI a Vancomicina de 2 mg/l a dosis de 6 - 8 mg/kg/24h iv (C - III), monitorizando los niveles de CPK semanalmente) dejando a la Vancomicina como fármaco recomendado cuando la CMI sea ≤ de 1 mg/l.
- En la EI izquierda por SAMR se recomienda usar Vancomicina sólo con una CMI ≤ de 1mg/l (C - III). Si la CMI es ≥ de 1,5 mg/l se recomendaría utilizar Daptomicina a dosis de 8 - 12 mg/kg/24h (C - III). Asociar gentamicina 3mg/Kg/día 5 - 7 días. Hay poca información de Daptomicina en la EI protésica. La daptomicina puede ser alternativa de vancomicina si FG < 50 ml/min
- Estudios preliminares justificarían el uso de Fosfomicina e Imipenem en EI por SAMR que fracasaron con Vancomicina, o Linezolid si fracaso o intolerancia a vancomicina o daptomicina (C - III)
- Las dosis recomendadas de Rifampicina se han elevado de 900 mg/día a 1.200 mg/día en las Guidelins de la Sociedad Europea de Cardiología de 2009

anticoagulación las primeras 24 horas, si fuese sobre válvula mitral se individualiza en función de las características del paciente. En caso de estar indicada la anticoagulación se recomienda heparina sódica (iv) cuyo efecto se puede revertir rápidamente ante la aparición de una complicación hemorrágica.

SI se produce un evento isquémico cerebral sin hemorragia la anticoagulación oral debe ser sustituida por heparina no

fraccionada durante 2 semanas. Si ocurre hemorragia intracranial se recomienda la interrupción de toda la anticoagulación. En el caso de que el paciente sea portador de prótesis mecánica, se debe iniciar heparina sódica iv lo antes que sea posible, con un estricto control de la anticoagulación. En pacientes con EI por *S. aureus*, aún en ausencia de infarto puede considerarse sustituir la anticoagulación oral por heparina iv durante 2 semanas.

Tabla 5. Tratamiento de la EI producida por Enterococos

Microorganismos	Situaciones especiales	Tratamiento
Enterococo sensible a Penicilina, Aminoglucósidos y Vancomicina	Válvula natural El menor de 3 meses de evolución	Ampicilina 2 g/4 h (iv) o Penicilina G 18 - 30 millones UI/24 h (dividido en 6 dosis equivalentes iv) + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividido en 2 - 3 dosis im/iv) durante 4 semanas
	Válvula protésica Válvula natural de más de 3 meses de evolución	Ampicilina 2 g/4 h (iv) o Penicilina G 18 - 30 millones UI/24 h (dividido en 6 dosis equivalentes iv) + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividido en 2 - 3 dosis im/iv) durante 6 semanas
	Alérgicos a penicilina (Este régimen tiene alto riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad)	Vancomicina 30 mg/kg/24 h (dividido en 2 dosis iv) + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividido en 2 - 3 dosis im/iv) durante 6 semanas
Enterococo sensible a Penicilina, Estreptomicina y Vancomicina y resistente a Gentamicina	Válvula natural El menor de 3 meses de evolución	Ampicilina 2 g/4 h (iv) o Penicilina G 24 millones UI/24 h (en 6 dosis iv) + Estreptomicina 15 mg/kg/24 h (en 2 dosis im/iv) durante 4 semanas
	Válvula protésica El válvula natural mayor de 3 meses de evolución	Ampicilina 2 g/4 h (iv) o Penicilina G 24 millones UI/24 h (en 6 dosis iv) + Estreptomicina 15 mg/kg/24 h (en 2 dosis im/iv) durante 6 semanas
	Alérgicos a penicilinas	Vancomicina 30 mg/kg/24 h (en 2 dosis iv) + Estreptomicina 15 mg/kg/24 h (en 2 dosis im/iv) durante 6 semanas
Enterococo resistente a Penicilina y sensible a Aminoglucósidos y Vancomicina	Especies de enterococo productoras de betalactamasa Válvula protésica y válvula natural	Ampicilina - Sulbactam 3 g/6 h (iv) + Gentamicina 3 mg/kg/d (en 3 dosis im/iv) durante 6 semanas
	Especies de enterococo con resistencia intrínseca a penicilina Válvula protésica y válvula natural	Vancomicina 30 mg/kg/24 h (en 2 dosis iv) + Gentamicina 3 mg/kg/d (en 3 dosis im/iv) durante 6 semanas
Enterococo resistente a Penicilina, Aminoglucósidos y Vancomicina	<i>E. faecium</i>	Linezolid 1.200 mg/24 h (en 2 dosis vo/iv) o Quinupristina/dalfopristina 7,5 mg/Kg/8 h (iv) durante 8 semanas o más
	<i>E. faecalis</i>	Imipenem 500 mg/6 h + Ampicilina 2 g/4 h (iv) o Ceftriaxona 2 g/12 h (im/iv) + Ampicilina 2 g/4 h (iv) durante 8 semanas o más

Tabla 6. El por microorganismos del grupo HACEK, Enterobacterias, Pseudomona, Brucella, fiebre Q y hongos

Microorganismos	Situaciones especiales	Tratamiento
HACEK <i>Haemophilus</i> <i>Actinobacillus</i> <i>Cardiobacterium</i> <i>Eikenella</i> <i>Kingella</i> Recomendado consultar experto	Válvula natural	Ceftriaxona 2 g/24 h (im/iv) o Ampicilina - Sulbactam 3 g/6 h (iv) durante 4 semanas
	Válvula protésica	Ceftriaxona 2 g/24 h (iv) o Ampicilina - Sulbactam 3 g/6 h (iv) durante 6 semanas
	Intolerancia a cefalosporinas y ampicilina	Ciprofloxacino 500 mg/12 h (vo) o Ciprofloxacino 400 mg/12 h (iv)
Enterobacterias (<i>Salmonella</i> es la más común)	Válvula natural y protésica Suelen precisar cirugía Se recomienda consultar a un experto	Cefotaxima 2 g/4 h (iv) + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividido en 2 - 3 dosis im/iv) durante 6 o más semanas
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Válvula natural y protésica Suelen precisar cirugía precoz si afecta a válvulas izquierdas Se recomienda consultar a un experto La posología de la Tobramicina se debe ajustar en función de los niveles pico - valle	Ceftazidima 2 g/8 h (iv) o Cefepime 2 g/8 h (iv) + Tobramicina 8 mg/kg/d (im/iv) durante 6 o más semanas
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)	Casi siempre quirúrgico Se recomienda consultar a un experto	Doxiciclina 200 mg/24 h (vo) + Hidroxicloroquina 200 - 600 mg/24 h (vo) durante al menos 18 meses
<i>Brucella spp</i>	Casi siempre quirúrgico Se recomienda consultar a un experto	Doxiciclina 200 mg/24 h (vo) + Rifampicina 300 - 600 mg/24 h (vo) + Estreptomina 15 mg/kg/24 h (dividido en 2 dosis equivalentes im/iv) (opcional) o Cotrimoxazol (960 mg/12 h) durante más de 3 meses
Hongos <i>Cándida sp.</i> y <i>Aspergillus sp.</i> (menos común) Mortalidad altísima	Primera fase: Control de la infección	Anfotericina B 1 mg/kg/d (iv) durante al menos 6 semanas + Cirugía (sustitución valvular)
	Segunda fase: Mantenimiento (por alto riesgo de recidiva tardía)	Fluconazol 200 mg/24 h vo o Voriconazol 200 mg/24 h vo Durante más de 12 meses
Otros agentes <i>S. pneumoniae</i> <i>Neisseria sp.</i> Anaerobios	Se recomienda consultar a un experto	
<i>Tropheryma whipplei</i> (Enfermedad de Whipple)		Penicilina G 1,2 millones/24 h + Estreptomina 1 g/24 h iv durante 2 semanas. Después continuar con Cotrimoxazol oral durante 1 año o Doxiciclina 200 mg/24 h + Hidroxicloroquina 200 - 600 mg/24 h oral durante más de 18 meses

Tabla 7. Tratamiento de EI con hemocultivos negativos, sospecha de Bartonella y tratamiento empírico de EI clínicamente inestable sin aislamiento microbiológico

Tipo	Situaciones	Antibiótico	Evidencia
Válvula nativa	Todos los casos	Ampicilina - Sulbactam 3 g/6 h (iv) o Amoxicilina - Clavulánico 12 g/día iv en 4 dosis + Gentamicina 1 mg/kg/8 h (im/iv) durante 4 - 6 semanas	IIbC
	Alérgicos a Penicilinas	Vancomicina 15 mg/kg/12 h (iv) + Gentamicina 3 mg/día en 2 - 3 dosis (im/iv) + Ciprofloxacino 1.000 mg/24 h (vo) en 2 dosis o 400 mg/12 h (iv) durante 4 - 6 semanas	IIbC
Válvula protésica	Precoz (< 12 meses)	Vancomicina 15 mg/kg/12 h (iv) + Rifampicina 300 mg/8 h (vo/iv) durante 6 semanas + Gentamicina 3 mg/día en 2 - 3 dosis (im/iv) durante 2 semanas	IIbC
Sospecha de Bartonella	Tardía (> 12 meses)	Igual que en válvula natural	IIbC
	Cultivos negativos	Ceftriaxona 2 g/24 h (iv) durante 6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividido en 2 - 3 dosis im/iv) durante 3 semanas ± Doxiciclina 100 mg/kg/12 h (vo/iv) durante 6 semanas	IIaB
Bartonella documentada	Cultivos positivos	Doxiciclina 100 mg/kg/12 h (vo) durante 6 semanas + Gentamicina 3 mg/kg/d (dividido en 2 - 3 dosis im/iv) durante 3 semanas *Gentamicina puede ser sustituida por Rifampicina 300 mg/12 h (iv/vo) si su administración está contraindicada	IIaB

La interrupción de tratamiento antiplaquetario sólo estaría recomendada ante la existencia de sangrado mayor.

No existe evidencia clara del beneficio del tratamiento con Aspirina sobre el riesgo de eventos embólicos en la EI, especialmente en EI por *S. aureus*. Actualmente no está recomendado el tratamiento con ácido acetil salicílico en la EI.

Tratamiento quirúrgico

Un alto porcentaje de pacientes con EI (15 - 47% en distintas series) precisan tratamiento quirúrgico urgente (Tabla 8) o de forma diferida (Tabla 9). Se recomienda avisar al servicio de cirugía cardíaca ante un paciente con diagnóstico de EIVN complicada y ante todos los casos de EIVP para planificar una posible cirugía electiva, estar preparados en caso de aparición de una complicación que requiera cirugía urgente.

Profilaxis

Recientemente se han modificado las indicaciones de profilaxis de EI. Hay que asumir que sólo un pequeño porcentaje de la enfermedad se evita con la profilaxis antibiótica, ya que la causa más frecuente de EI son las bacteriemias de la vida diaria; debido a esto, una correcta higiene bucal es la mejor medida profiláctica para evitar la enfermedad.

Actualmente se indica profilaxis antibiótica en pacientes que cumplen al menos uno de los criterios expuestos en la Tabla 10 cuando van a ser sometidos a los procedimientos que se reflejan en la Tabla 11. En los procedimientos del tracto gastrointestinal no se recomienda profilaxis salvo si existen procesos infecciosos o cirugía. En los del tracto genitourinario no se recomienda profilaxis de EI en procedimientos electivos (tratar previamente colonización o infec-

Tabla 8. Indicaciones de cirugía urgente

Situaciones clínicas	Grado de evidencia
Insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral agudas con insuficiencia cardíaca	A
Obstrucción valvular significativa	A
Prótesis inestable	A
Perforación del septo	A
Rotura del seno de Valsalva en cavidades derechas	A
Absceso anular o aórtico, fistulas, alteraciones de la conducción	A
Embolia + vegetación móvil (> 10 mm) + tratamiento adecuado < 7 - 10 días	B
Vegetación móvil (> 15 mm) + tratamiento adecuado < 7 - 10 días	C
No disponibilidad de tratamiento antibiótico adecuado	A

Tabla 9. Indicaciones de cirugía electiva

Situaciones clínicas	Grado de evidencia
El por <i>S. aureus</i> sobre prótesis	B
EIVP precoz (menos de 12 meses de intervención) sobre prótesis	B
Dehiscencia perivalvular progresiva	A
Disfunción valvular e infección persistente tras 7 - 10 días de tratamiento	A
Endocarditis por hongo filamentosos	A
Endocarditis por hongo levaduriforme	B
Endocarditis por microorganismos con difícil tratamiento médico	B
Vegetaciones que crecen a pesar de tratamiento médico > 7 días	C

Tabla 10. Profilaxis en EI. Tipo de cardiopatía

• Pacientes con endocarditis previas • Pacientes con prótesis valvulares, incluyendo homoinjertos • Cardiopatías congénitas cianóticas sin reparar, incluyendo shunts paliativos • Cardiopatías congénitas totalmente reparadas, sólo durante los 6 meses siguientes a la cirugía • Cardiopatías congénitas con defectos residuales que dificultan la epitización (parches o material protésico) • Trasplantes cardíacos

Tabla 11. Procedimientos en los que está indicada profilaxis

Procedimiento	
Dental	Todos los procedimientos dentales que implican manipulación gingival o perforación de la mucosa oral, sangren o no.
Respiratorio	Sólo en los procedimientos con incisión o biopsia. Empiema o drenaje de abscesos.
Gastrointestinal	No se recomienda profilaxis sólo por el riesgo de endocarditis.
Genitourinario	
Genital femenino	

Tabla 12. Pautas de profilaxis

Vía	Antibiótico	Dosis
Oral	Amoxicilina	2 g
No posibilidad de vía oral	Ampicilina o Ceftriaxona	2 g (im/iv)
En caso de alergia a Penicilina oral	Clindamicina o Clarithromicina o Azitromicina	600 mg 500 mg 500 mg
No posibilidad de vía oral	Clindamicina	600 mg (im/iv)

Las pautas de profilaxis están expuestas en la Tabla 12. Todas ellas se administran en dosis única 1 hora antes del procedimiento si se administra vía oral y 30 minutos antes del procedimiento si se administra vía parenteral.

Bibliografía

- Larry M. Baddour. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 2005; 111:3167-3184.
- Eleftherios Mylonakis. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*, Vol. 345.

ción). Deberá administrarse profilaxis antibiótica en procedimientos urgentes si se sospecha infección urinaria por enterococo.

- Patricia Dandache. Clinical update on the diagnosis and treatment of bacterial endocarditis. *COMP THER*. 2007;33(4).
- Vivian H. Chu. Use of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2007 Jul; 9(4):283-90.
- Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:453-475.
- Wilson W et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007;116(15):1736-1754.
- Gilbert Habib et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal* 2009.
- Gudiol F, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009. doi:10.1016/j.eimc.09.003.
- David R. Murdoch et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective Endocarditis in the 21 st century. *Arch Intern Med* 2009;169:463-374.
- Natividad Benito, José Miró et al. Health Care-Associated native valve endocarditis: importance of Non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586-594.

Manejo de las infecciones del tracto urinario

J.E. Losa

Servicio de Medicina Interna.
Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid

Definición y clasificación

La infección del tracto urinario (ITU) es la infección bacteriana más frecuente, la segunda infección más habitual en la comunidad después de la respiratoria y constituye la infección nosocomial más común. Aunque globalmente su mortalidad no es elevada, sí es una causa importante de morbilidad y de absentismo laboral. La prevalencia aumenta con la edad, de manera que casi la mitad de las personas han padecido una ITU a lo largo de su vida. Son más frecuentes en mujeres y en los hombres son raras antes de los 50 años.

Según la localización anatómica, puede clasificarse en infección de la vía urinaria inferior o superior. La cistitis, la prostatitis, la uretritis no venérea y la orquiepididimitis son ITUs inferiores, mientras que la pielonefritis sería una ITU superior. En ausencia de una alteración específica local previa, las orquiepididimitis (excluyendo las venéreas, las de la brucelosis y las del virus de la parotiditis) suelen asociarse a prostatitis, por lo que a efectos prácticos estos pacientes deben manejarse como si tuvieran una prostatitis. Desde la perspectiva de la práctica clínica tiene más utilidad hablar de ITU complicada o no complicada. En general, se puede afirmar que una ITU es complicada cuando aparece en un paciente con factores de riesgo de colonización bacteriana de la pelvis o del parénquima renal (Tabla 1) o cuando cursa con cuadro de sepsis grave (Tabla 2).

Etiología

La mayoría de las ITU están producidas por bacterias, aunque ocasionalmente están implicados hongos o virus. La infección es monomicrobiana en más del 95% de los casos, pero puede ser polimicrobiana (Tabla 3). En el resto de casos, el aislamiento de más de un microorganismo suele corresponder a contaminación. *Escherichia coli* es el microorganismo causal más frecuente (Tabla 4). En las ITU no complicadas representa más del 80% de los casos y en las complicadas, aunque el porcentaje desciende, sigue siendo el microorganismo causal más habitual. En el caso de las infecciones complicadas la probabilidad de que *E. coli* sea resistente o de que estén producidas por otros microorganismos más resistentes es mayor; dentro de este grupo los más frecuentes son enterobacterias, como *Proteus* o *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* y *S. aureus*. Otras enterobacterias, como *Providencia*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella* y

Shigella son más raras. El hongo que produce ITU de forma más habitual es *Candida spp.*

Algunos microorganismos tienen peculiaridades. Por ejemplo, *Staphylococcus saprophyticus* produce cistitis especialmente en mujeres jóvenes durante el verano. *Proteus spp* y *Corynebacterium urealyticum* producen una ureasa que facilita la aparición de cistitis incrustada o de litiasis coraliforme. El mecanismo habitual por el que los microorganismos alcanzan la vía urinaria es ascendiendo a través de la uretra. La invasión de los parénquimas de la vía urinaria (riñón y próstata) por diseminación hematógena es muy rara, pero característica de algunas bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella spp*, *Candida spp* y otros hongos sistémicos u oportunistas (*Aspergillus*, *Cryptococcus*). *Salmonella* debe tenerse en cuenta como causa de ITU en los pacientes que están tomando corticoides, especialmente si tienen lupus eritematoso sistémico o están transplantados; las ITU fúngicas de origen hematógeno aparecen en pacientes con neutropenia prolongada, nutrición parenteral o tratamiento con corticoides.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de las ITU nos permiten sospechar su existencia y las pruebas complementarias confirmarlas o establecer el diagnóstico diferencial. La ITU puede ser asintomática, manifestándose sólo por bacteriuria significativa en el urocultivo ($> 10^5$ UFC/ml). La cistitis se caracteriza por la presencia de síndrome miccional (micción frecuente –polaquiuria–, urgente y dolorosa –disuria–, sensación permanente de ganas de orinar –tenesmo– y molestias suprapúbicas) y eliminación de una pequeña cantidad de orina turbia. El síndrome miccional no es exclusivo de la infección urinaria y puede observarse en cistitis de causa no infecciosa. Alrededor del 40 - 50% de las mujeres con cistitis presentan hematuria, hecho que no se considera predictivo de ITU complicada. La cistitis cursa sin fiebre y sin criterios de sepsis grave (Tabla 2), por lo que en caso de aparecer éstos debe pensarse en una complicación o en la presencia añadida de infección en cualquier otra localización de las vías urinarias.

En las ITU complicadas la fiebre suele aparecer de forma brusca y precederse de tiritona franca. En la pielonefritis el dolor lumbar generalmente es unilateral y a veces se irradia a fosa

Tabla 1. Factores de riesgo de colonización bacteriana asintomática de la pelvis o del parénquima renal (pielonefritis subclínica)

- Varón de cualquier edad
- Mujer:
 - a) Edad inferior a 5 años
 - b) Gestación
 - c) Cistitis simple de más de una semana de evolución o asociada a utilización de diafragma o cremas espermicidas
 - d) Infección por *Proteus spp.*
 - e) Factores de riesgo de ITU por microorganismos diferentes de *E. coli* o multirresistentes:
 1. Sondaje vesical
 2. Uropatía (litiasis y cualquier anomalía anatómica o funcional de las vías urinarias)
 3. Antibioterapia reciente
 4. Infección adquirida en el hospital
 5. Hospitalización reciente
 6. Manipulación urológica reciente
 7. Otros procedimientos invasivos
 8. ITU previa en el último mes o recurrente (> 3 episodios/año o > 2/semestre)
 9. Institucionalización en residencia
 10. Diabetes mellitus
 11. Insuficiencia renal crónica
 12. Inmunodepresión grave
 13. Edad superior a 65 años

Tabla 2. Criterios diagnósticos de sepsis urinaria grave

Criterios diagnósticos de sepsis urinaria: presencia de al menos 2 de las siguientes manifestaciones en un paciente con ITU:

- Temperatura > 38°C o < 36°C.
- Frecuencia cardíaca > 90 lpm.
- Taquipnea (definida por una frecuencia respiratoria > 20 rpm) o hiperventilación (definida por una PaCO_2 < 32 mmHg).
- Alteración del recuento leucocitario: > 12.000/ μL , < 4.000/ μL o > 10% de cayados.

Criterios diagnósticos de sepsis urinaria grave: sepsis urinaria que se asocia a una de las siguientes manifestaciones:

- Disfunción de un órgano.
- Hipoperfusión: acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.
- Hipotensión inducida por sepsis: presión arterial sistólica < 90 mmHg o disminución ≥ 40 mmHg de la habitual, en ausencia de otras causas de hipotensión.

ilíaca ipsilateral y más raramente a epigastrio. La percusión lumbar suele ser muy dolorosa. A menudo existen náuseas, vómitos y afectación del estado general. La pielonefritis frecuentemente se asocia a síndrome miccional, que puede preceder a la fiebre y al dolor lumbar en 1 - 2 días. El dolor intenso irradiado a la ingle sugiere la presencia de cálculos renales; de hecho el principal diagnóstico diferencial de la pielonefritis es la crisis renoureteral, aunque la pielonefritis también puede confundirse con una apendicitis, una colecistitis o un infarto renal. Además de fiebre y síndrome miccional, la prostatitis aguda se caracteriza por la presencia de síndrome obstructivo inferior (dificultad para iniciar la micción, chorro intermitente y goteo postmiccional), dolor perianal y suprapúbico y, al tacto rectal, próstata agrandada y dolorosa. La fiebre y el dolor y la tumefacción testiculares constituyen las principales manifestaciones de la orquiepididimitis mientras que el exudado y el prurito uretral junto al síndrome miccional, caracterizan a la uretritis (Tabla 5).

El análisis de orina, mediante tira reactiva o sistemático, es la única prueba indicada **siempre** ante la sospecha de cualquier tipo de infección urinaria, de manera que la detección de piuria (> 10 leucocitos/ μL o > 5 leucocitos/campo) es la prueba fundamental en la evaluación de cualquier ITU. En la Tabla 6 se recogen las situaciones en las que puede ser falsamente

negativa o positiva. Además no debemos olvidar que la piuria estéril es muy característica de la tuberculosis y de los ancianos. Por consiguiente, la piuria no es suficiente por sí misma para diagnosticar bacteriuria ni para diferenciar entre ITU sintomática y asintomática. La detección de nitritos es bastante específica de la ITU aunque puede ser negativa (Tabla 6). También es útil la determinación del pH urinario, ya que si es > 7,5 sugiere infección por un microorganismo productor de ureasa. Por último, en el análisis de orina podemos observar la existencia de hematuria, presente hasta en un 50% de todas las ITU, y de las propias bacterias, que incluso se pueden teñir (Gram).

El urocultivo es imprescindible para el diagnóstico de certeza de ITU, para identificar su agente causal y la sensibilidad de éste a los antibióticos y para confirmar la curación. Por estas razones, salvo en la cistitis no complicada, su realización es obligada ante cualquier ITU. En más del 80% de los casos es positivo, aunque puede ser falsamente negativo (Tabla 6). En la envejecida sociedad española tiene interés mencionar que la probabilidad de que un anciano con fiebre tenga bacteriuria es alta, y de hecho, sólo el 10% de los ancianos con fiebre y bacteriuria tiene infección sintomática de orina. Los *hemocultivos* están indicados en toda ITU que curse con fiebre o sepsis grave, resultando positivos en un 20% de los pacientes. El *cul-*

Tabla 3. Circunstancias en las que la infección urinaria puede ser polimicrobiana

- Sonda vesical permanente
- Manipulación urológica reciente
- Vejiga neurógena
- Fístula vésico - intestinal o vésico - vaginal

tivo de la secreción uretral y de la prostática obtenida por masaje prostático transrectal (junto a urocultivo antes y después del masaje) está indicado cuando existe uretritis o prostatitis crónica respectivamente (el masaje prostático está contraindicado en la prostatitis aguda por el riesgo de que se produzca bacteriemia). Excepto en las cistitis, en la evaluación inicial de una ITU está indicado un análisis de sangre que incluya hemograma, glicemia, ionograma, función renal y proteína C reactiva. Según algunos autores, la determinación de antígeno prostático específico (PSA) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de las prostatitis agudas, ya que parece elevarse más en esta ITU.

El objetivo principal de las pruebas de imagen y funcionales es diagnosticar complicaciones y uropatías, razón por la que su realización sólo está indicada en determinadas situaciones (Tabla 7). La ecografía de las vías urinarias es la prueba de imagen más utilizada y puede ser necesario su realización urgente (Tabla 8). La TC con contraste es más sensible que la ecografía para identificar abscesos de pequeño tamaño (menos de 2 cm de diámetro) y áreas de nefritis focal aguda. En determinadas situaciones puede estar indicada la realización de otras pruebas como: radiografía simple de abdomen, urografía intravenosa con placa postmiccional, cistouretrografía retrógrada (miccional seriada), cistoscopia y endoscopia uretral, estudio urodinámico, gammagrafía con galio o indio marcados, eco - Doppler color o gammagrafía con tecnecio de testículos o biopsia prostática.

Tratamiento

La cistitis se maneja de forma ambulatoria y, por lo tanto, no precisa derivarse a un servicio de urgencias hospitalario. En el resto de ITU está indicado el ingreso hospitalario, aunque en las mujeres < 50 años no gestantes y sin ITUs recurrentes y en los varones < 65 años, puede evitarse la hospitalización siempre que no tengan una enfermedad de base (incluida la uropatía) ni cumplan criterios de sepsis grave. Si se dan estas condiciones, los pacientes pueden vigilarse durante 12 - 24 horas en el servicio de urgencias, tras recibir la primera dosis parenteral de antibiótico. Si, transcurrido este tiempo, la presión arterial y la diuresis permanecen normales, el tratamiento puede realizarse en régimen domiciliario, siempre que no existan dudas y la situación social permita asegurar el cumplimiento.

La elección del tratamiento antibiótico empírico está supeditada al perfil local de resistencias de *E. coli* (Tabla 9). En España cerca del 50% de cepas de *E. coli* y *Proteus* y el 30% de *Klebsiella* son resistentes a cotrimoxazol, un 20 - 30% de *Klebsiella* y todos los *Proteus* son resistentes a nitrofurantoína, alrededor de un 20% de las cepas de *E. coli* son resistentes a fluoroquinolonas y en algunas áreas la prevalencia de resis-

Tabla 4. Microorganismos causales de infección urinaria (por orden decreciente aproximado de frecuencia)

- *Escherichia coli*
- *Proteus spp*
- *Klebsiella spp*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterococcus spp*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Enterobacter spp*
- *Citrobacter spp*
- *Providencia spp*
- *Morganella morganii*
- *Candida spp*
- *Serratia spp*
- *Corynebacterium urealyticum*

cia a la asociación de amoxicilina - clavulánico ya se sitúa en un 10% y la de cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en un 6%.

Desde el punto de vista de la antibioterapia empírica de las ITU podemos distinguir 5 grupos de pacientes:

- 1) Cistitis aguda simple o no complicada.** El tratamiento de elección es la fosfomicina trometamol en dosis única de 3 g *po*. Como alternativas estarían por orden decreciente de preferencia: a) Fluoroquinolona oral (norfloxacino, ciprofloxacino u ofloxacino) durante 3 días; b) Cefixima o cefpodoxima durante 3 días; c) Amoxicilina - clavulánico *po* u otras cefalosporinas orales (cefuroxima, ceftibuteno) durante 5 días; la duración es mayor porque parece que las recidivas son mayores si se administran sólo 3 días; d) Nitrofurantoína 7 días; e) Cotrimoxazol oral durante 3 días.
- 2) Cistitis aguda complicada.** En estos casos el tratamiento empírico más recomendable sería 3 g *po* de fosfomicina trometamol los días 1 y 4 o un betalactámico oral durante 7 - 10 días (cefalosporinas de 2ª o 3ª generación o amoxicilina - clavulánico). No se recomiendan las pautas cortas de 1 - 5 días con betalactámicos, ya que se ha observado un elevado índice de fracasos bacteriológicos. En este grupo de pacientes se recomienda ajustar el tratamiento al resultado del urocultivo.
- 3) Pielonefritis aguda sin criterios de ingreso hospitalario.** El tratamiento empírico de elección son las cefalosporinas orales de tercera generación (cefixima o ceftibuteno). Es conveniente administrar la primera dosis por vía parenteral en el mismo servicio de urgencias. Puede emplearse ceftriaxona o cefonicid 1 g *im* o *iv*. Las alternativas pueden ser amoxicilina - clavulánico, gentamicina o aztreonam.
- 4) Pielonefritis aguda con criterios de ingreso o prostatitis aguda, sin factores de riesgo de infección por microorganismos resistentes.** El tratamiento de elección son las cefalosporinas de 3ª generación por vía *iv* o *im* (ceftriaxona por su fácil posología) y las alternativas serán gentamicina o aztreonam.
- 5) ITU en paciente con sondaje vesical prolongado o pielonefritis aguda con criterios de ingreso o prostatitis aguda, con factores de riesgo de infección por microorganismos resistentes.** Las pautas de elección

Tabla 5. Diagnóstico diferencial del síndrome uretral agudo

	Cistitis	Uretritis	Vaginitis
Dolor suprapúbico y hematuria	Sí	No	No
Polaquiuria y disuria	Sí	Ocasional	No
Prurito	No	Ocasional	Intenso
Comienzo	Agudo	Gradual	Gradual
Piuria	Sí	Probable	Infrecuente
Leucorrea	No	Sí	Sí
Urocultivo	+	-	-

Tabla 6. Falsos resultados del análisis y del cultivo de orina en la ITU

Piuria falsamente negativa
a) proteinuria
b) presencia de cefalexina o gentamicina en orina
c) obstrucción de las vías urinarias
d) leucopenia
e) pH de la orina alcalino
Piuria falsamente positiva
a) presencia de fenazopiridina en orina
b) nefropatía intersticial
c) litiasis urinaria
Nitritos falsamente negativos
a) densidad de gérmenes es baja ($< 10^3$ UFC/ml)
b) tiempo de permanencia en la orina corto (< 4 horas, p.e., micción previa reciente)
c) ITU producida por microorganismos que no producen nitrato - reductasa: cocos grampositivos, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> y <i>Candida</i>
Urocultivo falsamente negativo
a) tratamiento antibiótico
b) micción reciente, a menudo secundaria al síndrome cistítico
c) obstrucción uretral
d) pH urinario muy bajo
e) infección por un microorganismo de crecimiento exigente o lento

serían: monoterapia con piperacilina/tazobactam o asociación de ceftacídima con ampicilina. En las áreas con elevada prevalencia de *E. coli* productor de BLEE el tratamiento empírico de este grupo de pacientes debe ser un carbapenem del grupo 2 (imipenem o meropenem). La alternativa sería la asociación de aztreonam o amikacina con un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o con linezolid. En caso de *shock* séptico debe añadirse aminoglucósido a cualquiera de las pautas recomendadas. Sólo si se dispone de la tinción de Gram de orina y no se ven cocos grampositivos, podría prescindirse de la ampicilina, de los glucopéptidos o del linezolid en las indicaciones señaladas.

El tratamiento de las ITUs se inicia empíricamente pero se completa de forma específica, con la excepción de las cistitis no complicadas en las que el tratamiento siempre es empírico

y de la prostatitis crónica en la que la elección del antibiótico debe hacerse siempre de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado. Cuando en una ITU se haya iniciado antibioterapia parenteral, a partir de la defervescencia el tratamiento empírico se sustituirá, hasta completar la duración del tratamiento, por un antibiótico oral elegido de acuerdo con el resultado de los cultivos y del antibiograma. Al pasar de la terapia empírica a la específica se cambiará al antibiótico de menor espectro, menor toxicidad, más fácil posología y mejor relación coste - beneficio. Hay que dar preferencia al cotrimoxazol y al ciprofloxacino (por este orden) porque difunden mejor a la secreción prostática y porque se siguen de tasas de recurrencia de ITU más bajas por ser más efectivos que los betalactámicos para erradicar los uropatógenos presentes en el intestino y en la vagina (probablemente porque su espectro es más selectivo frente a bacilos gramnegativos aerobios). Otra opción de desescalado es completar el ciclo de antibioterapia con fosfomicina - trometamol (p.e., 3 g cada 72 h, 4 dosis). Estos principios también son aplicables a las ITU en las que se haya iniciado tratamiento empírico oral y se haya recogido urocultivo en el que se aísle un uropatógeno. Si hay alternativas que cumplan mejor los criterios anteriormente señalados, el antibiograma nunca debe utilizarse para justificar el mantenimiento del antibiótico empírico cuando el uropatógeno sea sensible. Deberíamos desterrar la práctica no infrecuente en la que en una pielonefritis cubierta empíricamente con amoxicilina - clavulánico se aísla *E. coli* sensible y decidimos mantenerlo porque es sensible sin fijarnos que si es sensible es mejor opción cotrimoxazol o ciprofloxacino. Ertapenem es el tratamiento de elección de la sepsis urinaria grave por *E. coli* productor de BLEE y la alternativa a este betalactámico en esta situación podría ser la tigeciclina, preferiblemente asociada a un aminoglucósido con sensibilidad frente al aislado. En lo que respecta a la duración del tratamiento, ya se han comentado las pautas cortas de 1 - 5 días en la cistitis no complicada y las largas de 7 - 10 días en las complicadas. La pielonefritis debe tratarse entre 7 y 14 días, la nefritis focal 3 semanas y las prostatitis 4 - 6 semanas. Cuando una ITU recurre por recidiva precoz la recomendación general es realizar un tratamiento más prolongado que el anterior.

En toda ITU, es fundamental mantener un adecuado estado de hidratación, administrar analgésicos y antipiréticos cuando sea preciso y controlar la presión arterial y la diuresis, sobre todo en las primeras 24 h de evolución. En el caso de la infección asociada a cateterización uretral prolongada, tras la administración de la primera dosis de antibiótico, debe procederse a su retirada. Si persiste la indicación se sustituye por otra

Tabla 7. Indicaciones para realizar pruebas de imagen y funcionales en la ITU

- 1) Niños o niñas < de 5 años con más de un episodio de ITU.
- 2) Mujeres con infección urinaria recurrente (> 3 episodios/año o > 2 episodios/semestre).
- 3) Mujeres con sospecha de uropatía: hematuria macroscópica, dolor cólico, dificultad para la micción, litiasis o infección por *Proteus*.
- 4) Cualquier varón excepto en los jóvenes con: fimosis, pareja sexual con ITU recurrente por bacilos gramnegativos, práctica del coito anal o infección VIH con CD4 < 200/μl.

Tabla 8. Indicaciones para realizar una ecografía urgente en la ITU

- 1) Shock séptico.
- 2) Insuficiencia renal aguda.
- 3) Dolor cólico.
- 4) Hematuria.
- 5) Masa renal.
- 6) Persistencia de fiebre a las 72 h de antibioterapia activa frente a microorganismo aislado.

Tabla 9. Sensibilidad de *Escherichia coli* en España en ITU no complicada

Fosfomicina	98%
Ampicilina	45%
Amoxicilina - clavulánico	93%
Cefuroxima	96%
Cefixima	91%
Cotrimoxazol	70%
Nitrofurantoína	95%
Pipemídico	67%
Ciprofloxacino	80%

nueva, o si es posible, se plantea una alternativa (pañales o condón colector); en el caso de presentar una complicación uretral (obstrucción o absceso) la alternativa es la cateterización suprapúbica.

En las pielonefritis y en las prostatitis agudas es conveniente practicar un segundo análisis de orina y un urocultivo a las 72 horas de tratamiento, sobre todo si persiste la fiebre, existe insuficiencia renal avanzada o se trata de una infección complicada. Habitualmente el cultivo se negativiza en 2 - 3 días y la piuria desaparece en 2 - 5 días. Si la evolución es favorable, en la cistitis simple no es necesario realizar un urocultivo tras finalizar el tratamiento, pero sí en las complicadas y en las pielonefritis en las que debe hacerse un urocultivo de control al cabo de 2 - 4 semanas de haber finalizado el tratamiento. En las prostatitis debe hacerse un urocultivo de control a los 15 días, al mes y a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento. En las gestantes que hayan presentado cualquier tipo de ITU es necesario realizar urocultivos seriados hasta el parto.

La persistencia de la fiebre a las 72 h de tratamiento de una ITU, o agravación clínica en cualquier momento antes, puede deberse a que el microorganismo sea, o se haya hecho, resistente al tratamiento administrado o al desarrollo de una complicación. La complicación más frecuente consiste en la aparición de una colección supurada (absceso perinefrítico o intrarenal, prostático, epididimario, periuretral, quiste infectado,

Tabla 10. Dosis de los antibióticos en el tratamiento de las ITU

Amikacina	15 mg/kg/24 h <i>iv</i>
Amoxicilina - clavulánico	500 mg <i>vo</i> /8 h 1 g <i>iv</i> /8 h
Ampicilina	1 g <i>iv</i> /4 h
Aztreonam	1 g <i>iv</i> /8 h
Cefixima	400 mg <i>vo</i> /24 h
Cefonicid	1 g <i>iv</i> o <i>im</i> /24 h
Cefpodoxima	200 mg <i>vo</i> /12 h
Ceftacídima	1 g <i>iv</i> /8 h
Ceftibuteno	400 mg <i>vo</i> /24 h
Ceftriaxona	1 g <i>iv</i> o <i>im</i> /24 h
Cefuroxima	500 mg <i>vo</i> /12 h
Ciprofloxacino	500 mg <i>vo</i> /12 h
Cotrimoxazol	800/160 mg <i>vo</i> /12 h
Ertapenem	1 g <i>iv</i> /24 h
Fosfomicina - trometamol	3 g <i>vo</i> en dosis única
Gentamicina	5 mg/kg/24 h <i>im</i> o <i>iv</i>
Imipenem	500 mg <i>iv</i> /6 h
Linezolid	600 mg <i>vo</i> o <i>iv</i> /12 h
Meropenem	1 g <i>iv</i> /8 h
Nitrofurantoína	50 mg <i>vo</i> /6 h
Norfloxacino	400 mg <i>vo</i> /12 h
Ofloxacino	200 mg <i>vo</i> /12 h
Piperacilina/tazobactam	4 g <i>iv</i> /8 h
Teicoplanina	400 mg <i>iv</i> /24 h
Tigeciclina	1ª dosis 100 mg <i>iv</i> , luego 50 mg <i>iv</i> /12 h
Vancomicina	1 g <i>iv</i> /12 h

hidronefrosis o pionefrosis), que pueden precisar drenaje por punción o intervención quirúrgica. Si existe obstrucción uretral con pionefrosis debe drenarse de inmediato mediante cateterización uretral retrógrada o nefrostomía percutánea.

En la Tabla 10 se especifican las dosis de los antibióticos que se utilizan en el tratamiento de las ITU y en la Figura 1 se representa el algoritmo para el manejo práctico de la ITU.

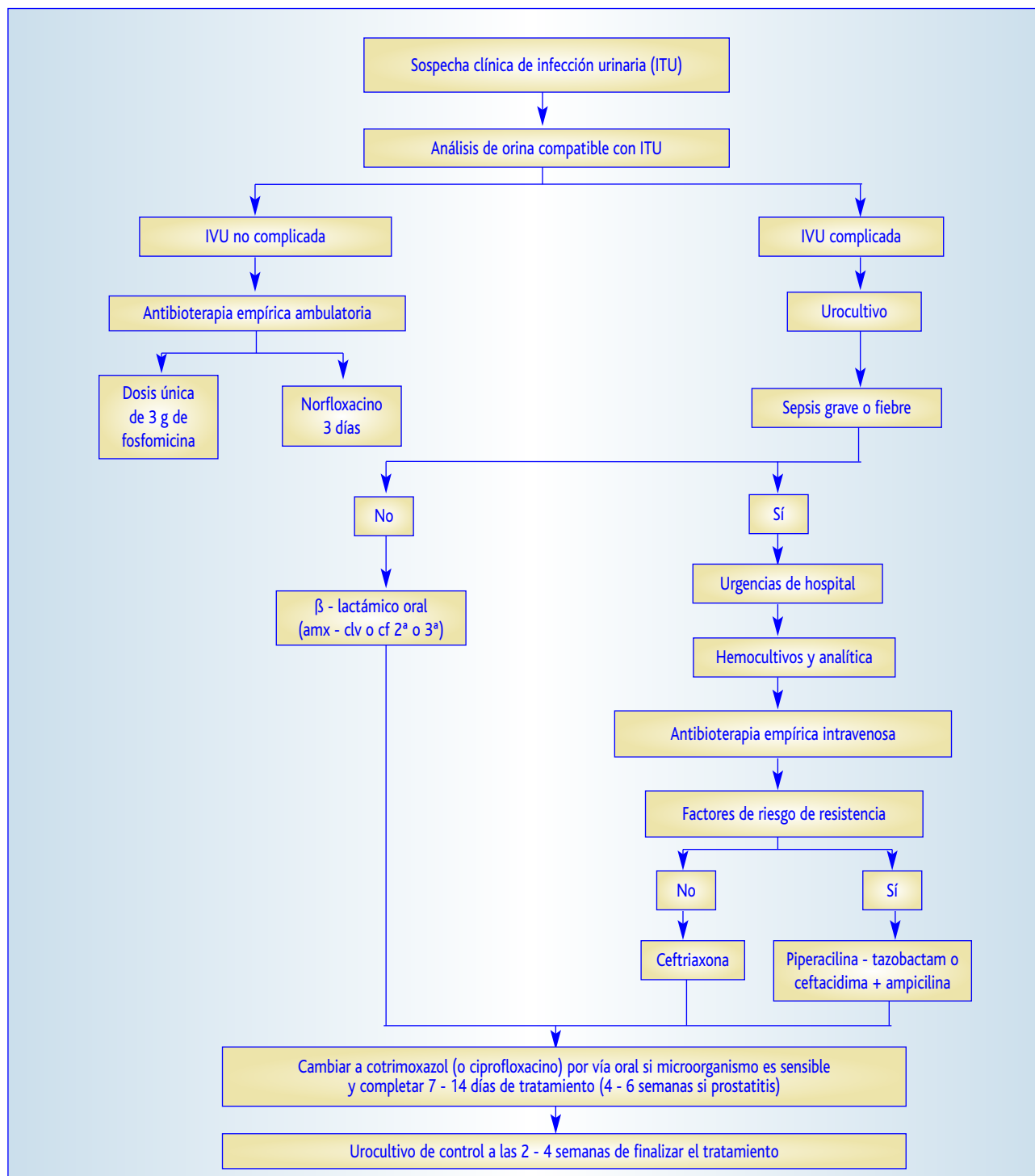


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico - terapéutico de la ITU.

La **prevención** de las ITU se contempla en tres escenarios clínicos:

Bacteriuria asintomática

La administración de antibióticos sólo está indicada en situaciones muy concretas (Tabla 11). En estos casos se debe elegir un antibiótico de acuerdo con el resultado del antibiograma y recomendar tratamiento durante 10 - 14 días. En embarazadas y niños deben efectuarse urocultivos de control 1 - 2 semanas

después de finalizar el tratamiento y luego mensualmente hasta el parto o hasta que el niño cumpla 5 años.

ITU recurrente (> 3 episodios anuales o > 2/semestrales) en mujer sin anomalía urológica demostrable

Está indicada la administración de antibióticos en todos los casos. La elección también se realizará de acuerdo con la sen-

Tabla 11. Indicaciones de la profilaxis antibiótica en ITU

1) Bacteriuria asintomática:

- a) gestantes
- b) niños/as menores de 5 años
- c) paciente al que se le ha de practicar una endoscopia urinaria, una litotricia extracorpórea o va a ser sometido a cirugía genitourinaria
- d) paciente con reflujo vésico - ureteral, obstrucción de la vía urinaria superior o portador de un catéter ureteral
- e) inmunodepresión grave
- f) bacteriuria por *Proteus*
- g) bacteriuria persistente a los 3 - 5 días de haber retirado una sonda vesical

2) ITU recurrente en mujer sin uropatía**3) Recambio de sonda vesical permanente:**

- a) factores de riesgo de endocarditis
- b) neutropenia o inmunodepresión grave
- c) trasplantes, sobre todo renales
- d) diabetes mellitus
- e) cirrosis hepática
- f) recambio traumático (hematuria)
- g) antecedentes de ITU sintomática relacionada con recambios previos

sibilidad del uropatógeno aislado en el último episodio, dando preferencia al cotrimoxazol (400 mg) en primer lugar y a las fluorquinolonas en segundo lugar (400 mg de norfloxacin, 200 mg de ofloxacin o 250 mg de ciprofloxacina), todos en dosis única nocturna a días alternos durante al menos 6 meses. También puede plantearse la administración de 3 gramos de fosfomicina - trometamol cada 7 - 10 días. Otras alternativas son las cefalosporinas de primera generación (cefalexina, 250 mg), nitrofurantoína (50 mg) o trimetoprim (100 mg), en dosis única nocturna. Es aconsejable mantener una ingesta abundante de agua y realizar micciones frecuentes. Si los episodios de cistitis tienen relación con el coito, además de realizar micciones después de los mismos, puede administrarse 1 comprimido de cotrimoxazol, quinolona, cefalexina o

nitrofurantoína después de éste. En el momento actual la evidencia sustenta la utilización de los arándanos en cápsulas o en zumo concentrado en la prevención de las ITUs recurrentes. Otra alternativa para la profilaxis es el autotratamiento de las pacientes.

Sondaje vesical

La principal medida para prevenir la aparición de una infección asociada al sondaje vesical es evitarlo, recurriendo a alternativas si es posible. En caso de no existir alternativa es prioritario mantener el sistema cerrado y retirar la sonda tan pronto como sea posible. Se recomienda realizar un urocultivo de control a los 3 - 5 días de retirar la sonda y tratar a los pacientes que presenten bacteriuria. Como norma general, el paciente con sonda vesical permanente y bacteriuria, tenga o no piuria, no requiere tratamiento antibiótico. La administración profiláctica de antibióticos en el recambio de la sonda vesical sólo se recomienda en las circunstancias que se indican en la Tabla 11. En estas situaciones, si el recambio es electivo, se intentará practicar un urocultivo unos días antes de la manipulación y se administrará, unas horas antes del recambio, un antibiótico elegido en función del microorganismo aislado y su antibiograma. Si no se dispone de urocultivo y el paciente no ha recibido tratamiento antibiótico previo puede utilizarse una monodosis de 3 g *po* de fosfomicina - trometamol, o bien una monodosis de aminoglucósido (p.e., gentamicina 5 - 7 mg/kg *iv* o *im*).

Bibliografía

- Losa García JE, Velasco Arribas M, Moreno Núñez L, Martín de Cabo MR, Espinosa Gimeno A. Infecciones de las vías urinarias. En: Serrano-Heranz R, Barberán López J, eds. SEMI. Protocolos Enfermedades Infecciosas. 2ª ed. Madrid: IMC 2006;95-109.
- Caro Narros MR, Hernando Real S, Carrero González P, García Carbajosa S. Estudio de multirresistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos. *Med Clin (Barc)* 2007;129:409-11.
- Gómez Gómez J. Infección urinaria por *Escherichia coli* multirresistente: impacto clínico y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 2007;129:412-3.
- Hernández-Burruezo JJ, Mohamed-Balghata MO, Aliaga Martínez L, Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Infecciones del aparato urinario. *Med Clin (Barc)* 2007;129:707-15.

Manejo de infecciones más prevalentes del sistema nervioso central

G. Pérez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

Introducción

Las infecciones víricas, bacterianas, fúngicas o parasitarias que afectan al sistema nervioso central pueden producir una inflamación leptomeníngea (meningitis) y/o parenquimatosa (encefalitis y abscesos cerebrales) que pueden cursar de forma aguda o insidiosa. Para un mejor manejo de las mismas debemos considerarlas en las siguientes situaciones clínicas:

Meningitis bacteriana aguda

Es un cuadro clínico fulminante con una mortalidad global actual cercana al 25% y una morbilidad entre un 20 - 30%, que cursa con cefalea, rigidez de nuca y fotofobia.

Epidemiología y Etiología

La etiología depende de la edad y de la presencia de ciertos factores predisponentes tal y como se muestra en la Tabla 1. En España, los gérmenes responsables más frecuentemente son:

Meningococo

Es un diplococo gram negativo que coloniza la nasofaringe y penetra en el epitelio de la vía aérea facilitado por micoplasmas o virus. En nuestro medio tiene una incidencia de 2,3/100.000 hab./año, con un aumento gradual del serogrupo B frente al serogrupo C. Con la instauración de las vacunas conjugadas ha disminuido la mortalidad hasta en un 36% (7%) y existe una tendencia a afectar a individuos más mayores (20 años). Su tasa de resistencia a penicilina se sitúa en un 38 - 65%. Debemos siempre considerarlo en personas con factores predisponentes como déficits de C5 - C9, defectos de properdina, infección viral previa, hacinamiento, corticoides y tabaquismo y recordar que en casos muy graves (sepsis meningocócica o púrpura fulminans) tienen una mortalidad cercana al 50%.

Neumococo

Es un coco gram positivo que coloniza la nasofaringe y produce meningitis por diseminación hematológica o por contigüidad. La incidencia actual es de 1,2/100.000 hab./año. Produce una mortalidad del 6,5 - 15% y morbilidad del 40 - 45%. La resistencia a la penicilina se sitúa en el 48% de las cepas. En

noviembre del 2006 se incluyó en el calendario vacunal la vacuna heptavalente observándose una disminución del 58 al 25% de la prevalencia de cepas resistentes. Son factores predisponentes el hipoesplenismo, déficits de C1 - C4, VIH, diabetes, insuficiencia renal, alcoholismo, malnutrición y hepatopatía. Tenemos que recordar que es la causa de meningitis bacteriana aguda más frecuente en adultos.

H. influenzae

Es un cocobacilo pleomórfico gram negativo (tipo B encapsulado). En adultos generalmente se asocia a hipoesplenía, hipogammaglobulinemia, alcoholismo, fístula LCR, otitis media o sinusitis.

L. monocytogenes

Es un bacilo gram positivo que produce contaminación alimentaria, siendo las poblaciones en riesgo de infección: las embarazadas, neonatos, mayores de 50 años, inmunodeprimidos (hemocromatosis). Su mortalidad se acerca al 25%.

S. agalactiae

El estreptococo B es un coco gram positivo que coloniza el tracto gastrointestinal bajo y aparato genital femenino, con alto riesgo de infectividad en neonatos, ancianos e inmunodeprimidos.

Es importante recordar, en la tabla 1, la distribución de los gérmenes que con más frecuencia afectan a determinados grupos poblacionales, ayudándonos a elegir un tratamiento antibiótico empírico sin demora.

Diagnóstico

Debemos intentar llegar a un diagnóstico rápido con los hallazgos clínicos y el examen del líquido cefalorraquídeo:

Manifestaciones clínicas

Debemos sospecharla en pacientes febriles con irritabilidad meníngea (cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, signo de Kerning y Brudzinski), afectación del SNC (alteración del nivel de conciencia, confusión, irritabilidad, delirio, somnolencia, náuseas y vómitos), aunque sólo un tercio de los pacientes tendrán la tríada completa.

Punción Lumbar

Daremos prioridad a realizar un TAC cerebral si objetivamos

focalidad neurológica, edema de papila o presenta crisis comiciales y también si el paciente está inmunodeprimido.

- Las características habituales de LCR en esta situación son:

Leucocitos/ μ l 100 - 5.000 (PMN)
Glucosa mg/dl < 40
Proteínas mg/dl > 100
Gram + (60%)
Cultivo + (80%)

- Podemos solicitar técnicas de aglutinación de antígenos de H.I. B, Neumococo, Meningococo, *S. agalactiae*, aunque su sensibilidad no es superior al gram o el cultivo.
- También se deberá reservar una muestra del LCR para PCR de virus encefalotropos.

No olvidar que se trata de una emergencia médica, y la extracción simultánea de hemocultivos, analítica básica y coagulación es también prioritaria.

Las pruebas de imagen (TAC/RMN cerebral) están indicadas para:

- Evaluar la puerta de entrada y si existe un foco parameningeo.
- Detectar complicaciones como: hidrocefalia, infarto cerebral, absceso, empiema subdural o trombosis de senos venosos.

Tratamiento

Antibiótico

El inicio de la administración de los antibióticos debe ser inmediato y empírico teniendo en cuenta la edad, los factores de riesgo y posibles puertas de entrada (Tabla 2).

Modificaremos la pauta inicial en función de los resultados de la tinción Gram (Tabla 3).

Las dosis que pautaremos son analizadas en la Tabla 4.

Cuando conozcamos el germen específico y su antibiograma estableceremos el régimen antibiótico recomendado (Tabla 5).

Tratamientos adyuvantes:

- En casos graves, con disminución de nivel de conciencia o signos de hipertensión intracraneal podemos poner Dexametasona (antes o a la vez que la primera dosis de antibiótico) 10 mg cada 6 horas durante 4 días.
- Sólo usaremos anticomiciales si el paciente presenta convulsiones (valproico, fenitoína).
- Avisaremos a UCI si observamos disminución importante del nivel de conciencia, convulsión no controlable o sepsis grave.
- Debemos consultar con ORL o Neurocirugía cuando sospechamos una infección paranasal que requiera drenaje, presencia de fractura craneal o el sujeto es portador de una derivación ventrículo - peritoneal.

Quimioprofilaxis

La profilaxis está indicada tras el contacto estrecho con un caso comprobado de meningococo y podemos usar:

Tabla 1. Patógenos más frecuentes en función de la edad y factores predisponentes

0 - 4 semanas	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>
4 - 12 semanas	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , H.I., Neumococo, Meningococo, Listeria
3 m - 18 años	Meningococo, Neumococo, H.I.
18 - 50 años	Neumococo, Meningococo, H.I.
> 50 años	Neumococo, Meningococo, Listeria, BGN
Inmunocomprometidos	Neumococo, Meningococo, Listeria, BGN
Neurocirugía	<i>S. aureus</i> , <i>S. coag. negativo</i> , BGN (pseudomona)
Fx base del cráneo	Neumococo, H.I., Strep. grupo A
Derivación de LCR	<i>S. coag. negativo</i> , <i>S. aureus</i> , BGN, <i>Propionibacterium acnes</i>

- Ciprofloxacino o Levofloxacino 500 mg en dosis única o
- Rifampicina 600 mg cada 12 h dos días (niños 5 - 10 mg/kg)
- Ceftriaxona 250 mg *im* dosis única (gestante).

Meningitis aséptica aguda

Es un cuadro clínico agudo caracterizado por inflamación meníngea con cultivos microbiológicos negativos, y en general con mucha menos expresividad clínica. La causa más frecuente son las infecciones víricas, sin olvidar un amplio espectro etiológico:

Infecciosos

- Virus:
 - Frecuentes: enterovirus (Echo, coxsackie A, B), herpes simples 2, VIH, Coriomeningitis linfocítico, arbovirus, parotiditis, poliomavirus.
 - Infrecuentes: CMV, E. Barr, VZV, HS 1, adenovirus, sarampión, rubéola.
- Bacterias:
 - Frecuentes: infección parameningea, meningitis bacteriana parcialmente tratada, leptospira, lyme, endocarditis bacteriana, tuberculosis.
 - Infrecuentes: sífilis, mycoplasma, rickettsia, brucela, clamidia.
- Hongos: Criptococo, cándida.
- Parásitos: Toxo, neurocisticercosis.

No infeccioso

- Postinfecciosa inflamatoria.
- Fármacos: AINES, septrim, amoxicilina, citotóxicos, alopurinol, carbamazepina, sulfasalazina.
- Enfermedades Sistémicas:
 - Colágeno - vasculares: LES, Wegener, vasculitis SNC, AR, Kawasaki, AR.
 - Sarcoidosis.
 - Béchet.
- Neoplásicas:
 - Leucemia, linfoma.

Tabla 2. Inmediato empírico

0-3 m	Ampicilina + Cefotaxima + Vancomicina
>3 m-50ª	Cefotaxima/Ceftriaxona + Vancomicina
>50ª	Ampicilina + Cefotaxima/Ceftriaxona + Vancomicina
Alt. inmunidad celular	Ampicilina + Cefepime/Ceftazidima + Vancomicina
Nq o fistula LCR o TCE	Cefepime/Ceftazidima + Vancomicina

Tabla 3. Tinción Gram

Coco Gram- (Meningococo)	Cefotaxima/Ceftriaxona
Coco Gram+ (Neumococo)	Cefotaxima/Ceftriaxona + Vancomicina
Bacilo Gram+ (Listeria)	Ampicilina + Aminoglucósido
Bacilos Gram- (Enterobacteria, Pseudomona)	Cefepime/Ceftazidima + Aminoglucósido

Tabla 4. Dosis

Ceftriaxona	2 g cada 12 h
Cefotaxima	2 g cada 6 h
Penicilina G	4 mill. cada 4 h
Vancomicina	1 g cada 12 h
Ampicilina	2 g cada 4 h

- Carcinomatosis meníngea (mama, pulmón, melanoma, gastrointestinal).

Entre los virus que más tenemos que considerar se encuentran:

Enterovirus

Es un virus RNA, de transmisión fecal - oral con predominio estacional. En las primeras 12 horas en 2/3 de los casos el examen del LCR muestra una celularidad de predominio polimorfonuclear. En Madrid se ha descrito una incidencia de 7/10.000 habitantes/año.

VIH

Es un virus RNA en el seno de la primoinfección, que acompaña a un síndrome mononucleósico en pacientes con conductas de riesgo.

Herpes simple genital

Es un virus DNA que puede producir meningitis benigna recurrente (de Mollaret). En pacientes con SIDA se ha asociado a una mielopatía aguda ascendente.

Coriomeningitis linfocítica

Este virus descrito clásicamente, hoy es una rareza. Es transmitido por roedores. Produce meningitis con glucorraquia muy baja.

Diagnóstico

En el examen del LCR solemos encontrar:

Células 10 - 300 (MN)
Glucosa normal
Proteína normal o leve aumento
Gram y cultivo negativos

- También podemos solicitar técnicas de PCR en LCR para Enterovirus y Herpesvirus.
- Si sospechamos primoinfección por VIH pediremos carga viral.
- Si el paciente no mejora en 24 horas:
 - Repetiremos la punción lumbar para ampliar nuestras peticiones: citología, cultivos de mycobacterias, Ag criptocócico, cultivos para hongos y serología luética.
 - Buscaremos focos parameníngeos (absceso epidural, subdural)

Tratamiento

El tratamiento es sintomático, antipiréticos, analgésicos e hidratación adecuada.

Meningitis crónica

Se caracteriza por una inflamación leptomeníngea de evolución subaguda (semanas) que cursa con fiebre, debilidad, pérdida de peso, cefalea, meningismo y alteración del nivel de conciencia. En este contexto siempre tendremos que considerar un espectro etiológico más extenso:

Infecciones

Meningitis bacterianas inadecuadamente tratadas, focos parameníngeos, infecciones crónicas primarias:

- Frecuentes: Tuberculosis, Brucelosis, Borreliosis, Criptococosis.
- Menos frecuentes: Toxoplasmosis, Sífilis, Cisticercosis, Nocardia, Candida, CMV.

No infecciosas

- Neoplásica
- Sarcoidosis
- Sjögren
- Behçet
- LES
- Angiitis granulomatosa.

En caso de meningitis recurrentes siempre tenemos que descartar la presencia de una fístula postraumáticas, absceso o tumor parameníngeo sin olvidarnos de posibles tratamientos con fármacos neurotóxicos.

Manejo general

- Debemos hacer una búsqueda sistemática y exhaustiva, considerando factores epidemiológicos, alteraciones inmunitarias y antecedentes médicos.
- Realizar en todos los pacientes preferiblemente una RMN cerebral ya que puede sugerir el diagnóstico, detectar hidrocefalia, focos parameníngeos o lesiones focales.

Tabla 5. Tratamiento antibiótico específico

Meningococo	CMI P < 0,12 CMI P > 0,12	Penicilina G o Ampicilina Cefotaxima/Ceftriaxona Alergia: Cloranfenicol	7 días
Neumococo	CMI P < 0,1 mg/l CMI P 0,1-1 CMI P > 2 CMI Cf > 0,5	Penicilina G Cefotaxima/Ceftriaxona Cefotaxima/Ceftriaxona Cefotaxima + Vancomicina o Rifampicina	10 - 14 días
<i>H. influenzae</i>	B - lactamasa- B - lactamasa+	Ampicilina Cefotaxima/Ceftriaxona	7 - 10 días
<i>L. monocytogenes</i>		Ampicilina + Aminoglucósido o Cotrimoxazol	14 - 21 días
<i>S. agalactiae</i>		Penicilina G + Aminoglucósido	14 - 21 días
Enterobacterias		Cefotaxima/Ceftriaxona + Aminoglucósido	21 días
<i>P. aeruginosa</i>		Ceftaz/Cefepime + Aminoglucósido	21 días
<i>S. aureus</i>	Meticilin S Meticilin R	Cloxacilina Vancomicina + Rifampicina	
<i>S. coagulasa</i> negativo		Vancomicina + Rifampicina	

- Obtendremos un LCR caracterizado por anormalidad celular, hipoglucorraquia e hiperproteínorraquia.
- Si el paciente tiene síntomas leves, el examen del LCR muestra normoglucorraquia o ADA no elevada, podemos continuar con el estudio antes de iniciar un tratamiento empírico; pero si la clínica progresa, en ausencia de otro diagnóstico, iniciaremos tratamiento tuberculostático empírico. Hasta en un 30% puede que no lleguemos a un diagnóstico específico.
- Algoritmos de actuación en meningitis insidiosa (Fig. 1).

Neurotuberculosis

Es la causa más frecuente de meningitis crónica en el adulto. Constituye el 1% de todos los casos de tuberculosis. Puede presentarse como complicación postprimaria en jóvenes, o como una reactivación de bacilemia en adultos predispuestos. El 50% de los casos tienen Rx tórax anormal. Sin tratamiento, la mayoría mueren en 5 - 8 semanas del inicio de los síntomas.

El examen del LCR presenta característicamente:

Pleocitosis MN (100 - 500)
Glucosa < 40 mg/dl
Proteínas > 100 mg/dl (bloqueo aracnoideo)
ADA > 10, BAAR (58%), cultivo (70%), PCR (S 56%, E 98%)

El tratamiento se realiza por vía oral:

- Durante 2 meses 4 fármacos (isoniazida (5 mg/k/d) + (piridoxina) + rifampicina (10 mg/k/d) + pirazinamida (25 mg/k/d) + etambutol (15 - 25 mg/k/d)], seguido de 7 - 10 meses de consolidación con isoniazida + rifampicina.

- Usaremos corticoides: (12 mg/día 3 semanas con descenso progresivo en 3 - 4 semanas) si:
 - Progresión clínica tras inicio del tratamiento.
 - Presión de apertura > 40 cmH₂O.
 - Edema cerebral en prueba de imagen.
 - Bloqueo aracnoideo: prot > 500 mg/dl, captación basilar, hidrocefalia incipiente.

Meningitis criptocócica

El criptococo *neoformans* localizado habitualmente en excrementos de palomas se puede inhalar y tiene gran afinidad por el LCR (donde no existe producción de factores de complemento ni inmunoglobulinas), afectando a pacientes con alteración de la inmunidad celular: infectados por VIH, tratados con corticoides, diabéticos, con tumores, trasplantados, o con linfopenia.

Se presenta con cefalea intensa severa (hipertensión intracraneal, trombosis de senos venosos), con o sin fiebre y escaso meningismo.

En la RMN en ocasiones se ven densidades no captantes en espacios de Virchow - Robins.

El LCR que obtenemos tiene una presión de apertura muy elevada. Y se caracteriza por:

Células 10 - 200 (MN)
Glucosa disminuida
Proteínas 50 - 100 mg/dl
Tinción (50 - 90%); Ag criptocócico (90% S, E); Cultivo (100%)

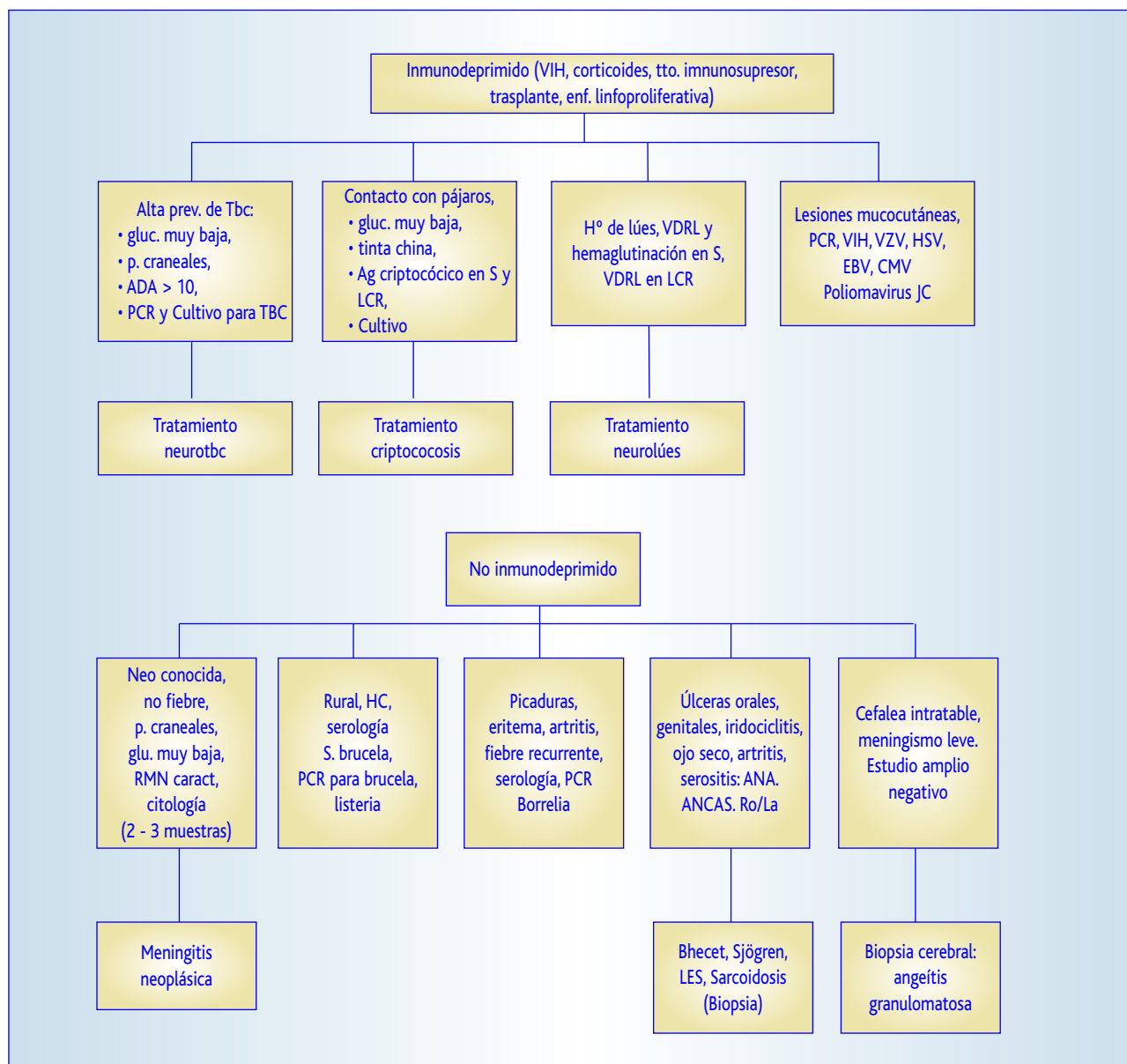


Fig. 1. Algoritmos de actuación en meningitis insidiosa.

El tratamiento consiste en :

- Anfotericina B 0,7 - 1 mg/k/d + 5 - flucitosina 100 mg/k/d 2 semanas + fluconazol 400 mg/d 10 s + fluconazol 200 mg/d durante 6 - 12 m o de por vida.
- Realizaremos punciones lumbares repetidas para evitar la hipertensión intracraneal.

Tiene una mortalidad elevada (del 10%) y son factores de mal pronóstico: la presencia de: Alteración del nivel de conciencia, papiledema, parálisis del VI par, Hidrocefalia, Presión de apertura > 25 cmH₂O, glucorraquia muy baja, Ag. criptocócico > 1024, cultivos positivos extracerebrales.

Neurobrucelosis

La infección se adquiere por la ingestión de lácteos sin pasteurizar, infectados por bacilos gramnegativos de crecimiento lento intracelular. Un 1% de los pacientes enfermos desarrolla-

rán afectación neurológica en forma de meningitis, mielopatía, o lesiones meningovasculares. Debemos sospecharla ante enfermedad neurológica no explicada con serología de Brucela en sangre > 1/160, pleocitosis en LCR y mejoría con antibióticos. El diagnóstico es generalmente serológico en LCR (75 - 100%), y menos frecuente con el cultivo (35 - 50%). Se trata con combinación de 2 ó 3 de los siguiente fármacos: rifampicina, trimetoprim - sulfametoxazol, doxiciclina, estreptomina, prolongadamente, hasta la normalización del LCR con un mínimo de 3 meses.

Neuroborreliosis (Lyme)

Tras la picadura de la garrapata infectada puede aparecer junto con el eritema migrans, meningitis, parálisis de pares craneales o radiculopatía (lyme precoz diseminada) o meses - años después en forma de deterioro cognitivo (lyme tardía). Ocurre en el 10% de los casos de borreliosis. El diagnóstico se

suele hacer detectando en el LCR anticuerpos anti borrelia PCR y rara vez mediante cultivo, junto con serología positiva sangre. La debemos tratar con ceftriaxona 2 g/d durante 3 - 4 semanas.

Neurocisticercosis

Producida por la ingestión de la *tenia solium*, endémica en Suramérica y América Central, África Sub - Sahariana, India y Asia. Los cisticercos viables no suelen dar síntomas, dan clínica cuando se produce inflamación ante su degeneración. Si se calcifican pueden quedar asintomáticos, aunque son la causa más frecuente de epilepsia e hidrocefalia en áreas endémicas. Tiene una radiología característica con lesiones localizadas en cisterna basal y posterior; anulares, calcificadas, con captación periférica de contraste. El diagnóstico se basa en los hallazgos radiológicos, epidemiología compatible y serología en sangre positiva para (Inmunoblot) cisticercos (S 83%, E 98%). Se trata con albendazol 15 mg/kg/d, 4 semanas + dexametasona (como antiinflamatorio).

Neurolúes

El espectro clínico de la infección luética del SNC es muy variado: desde pacientes asintomáticos, meningitis linfocítica, afectación pares craneales, infartos cerebrales, hasta deterioro cognitivo. El 15% de los pacientes VIH tiene serología positiva en sangre, de los cuáles un 1% tienen neurosífilis.

Llegamos a su diagnóstico si en sangre detectamos VDRL/RPR + Hemoaglutinación o Ig G/Ig M y además tiene clínica neurológica, VDRL/RPR > 1:32, No disminución de 4 veces el título de test no treponémico en los 12 meses siguientes al tratamiento, hacemos una punción lumbar y obtenemos un LCR con pleocitosis linfocítica y/o VDRL positivo.

Tratamiento indicado es penicilina G: 18 - 24 millones/d iv 10 - 14 días o ceftriaxona 2 g/iv/im día durante 10 - 14 días.

Toxoplasmosis Cerebral

El toxoplasma es un protozoo con alta seroprevalencia en población general. Produce enfermedad en inmunodeprimidos: SIDA, trasplantes, neoplasias en tratamiento citotóxico. Clínicamente puede producir: meningoencefalitis, encefalitis o masas cerebrales (múltiples, con refuerzo periférico y edema perilesional).

Indicaremos tratamiento en pacientes con factores predisponentes (VIH), serología positiva e imagen radiológica sugestiva. El SPECT puede diferenciarlas de los linfomas. Utilizamos pirimetamina 100 mg seguido de 50 mg/d + sulfadiazina 1 - 1,6 g/6 h + ácido fólico 4 - 8 s. (alternativa a sulfadiazina, clindamicina).

Encefalopatía asociada a infección

Cuando una infección produce deterioro rápido de las funciones corticales, en relación con inflamación del parénquima

cerebral; caracterizada por afectación predominante de sustancia gris, inflamación perivascular, destrucción neuronal y necrosis, consideramos que el paciente tiene una encefalitis y podemos distinguirla de causas no infecciosas.

Causas frecuentes de encefalopatía en adultos se muestran en la Tabla 6.

Las infecciones pueden producir encefalitis por:

- Invasión directa del parénquima cerebral:
 - Encefalitis víricas agudas: Virus herpes simplex tipo 1.
 - Vasculitis infecciosa: Angiitis de células gigantes por virus varicela Zoster.
 - Absceso cerebral o empiema subdural.
- Reacción inmunomediada o multifactorial:
 - Encefalopatía para infecciosa inflamatoria.
 - Encefalopatía aguda tóxica: Síndrome de Reye.
 - Encefalopatía séptica.

El diagnóstico, como en las meningitis, lo haremos en función de los hallazgos clínicos, examen del LCR y pruebas de imagen:

- Aparece fiebre (90%), meningismo y alteración del nivel de conciencia con o sin focalidad neurológica, convulsiones o alteración extrapiramidal.
- LCR:
 - Pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia.
 - Debemos solicitar: PCR para virus neurotrópicos: VHS, VEB, CMV, VVZ y Enterovirus. Cultivos bacterianos y citología para descartar células neoplásicas
- TAC y si es posible RMN que nos mostrará áreas focales inflamatorias.
- El EEG nos puede diferenciar lesiones focales y difusas y mostrar patrones de actividad eléctrica cerebral característicos de determinadas infecciones.

En el tratamiento inicial debemos incluir:

- Control de Hemodinámica, Ventilación e Hipertensión intracraneal
- Empírico: Aciclovir 10 mg/kg/8 h iv (el tratamiento precoz ha disminuido la mortalidad de la encefalitis por VHS1 del 70 al 20%).
- Si el paciente mejora mantendremos el tratamiento 14 - 21 días.
- Si no objetivamos mejoría en 72 horas: debemos repetir la punción lumbar, y procesar muestras, si no se ha hecho antes, para micobacterias, Ag. criptocócico, nuevos cultivos y citología.

Encefalitis por virus herpes simplex tipo I (VHS I)

Se describen incidencias de dos millones de habitantes/año. Generalmente cursa con fiebre, meningismo, confusión, cambio de personalidad, agitación, alucinaciones y convulsiones (Sd. de Klüver - Bucy: hipersexualidad, cambios emocionales por afectación bitemporal y límbica). En < 10% se objetivan vesículas periorales. El LCR muestra pleocitosis linfocítica, hiperproteinorraquia y glucosa normal. En el EEG, TAC, RMN generalmente se detectan lesiones asimétricas fronto - temporales.

Tabla 6. Causas frecuentes de encefalopatías en adultos

Hipoxia	Hipertensiva
Metabólicas	Post parada cardíaca
Tóxica	Disfunción endocrina, hepática, renal
Vascular	Sobredosis
Neoplásica	Hemorragia subaracnoidea
Déficit nutricional	Astrocitomas, metástasis
Traumatismo craneal	Wernicke
Estatus epiléptico	

El diagnóstico se basa en la detección mediante ELISA de Anticuerpos o PCR positiva en LCR para VHS y se apoya con un aumento de 4 veces el título de anticuerpos específicos en sangre periférica en el curso de la enfermedad. Se trata con aciclovir 30 mg/kg/día en 3 dosis *iv* 10 - 14 días. Puede dejar secuelas en hasta un 30% de los casos, sobre todo amnesia y trastornos conductuales.

Encefalitis por virus Epstein - Barr

Cursa con fiebre, erupción cutánea, amigdalitis, disfunción hepática y linfocitosis atípica. A nivel de SNC lo más frecuente que produce es: encefalitis, ataxia cerebelosa aguda, aunque también encefalitis recurrente.

Encefalitis aguda parainfecciosa inflamatoria

Entidad muy poco frecuente con dos formas patológicas descritas: encefalomielitis aguda diseminada y leucoencefalopatía hemorrágica aguda. Puede estar producida por un amplio espectro de agentes etiológicos: 1/1000 sarampión, faringitis por *Streptococcus A* beta hemolítico (trastorno del movimiento), *Mycoplasma pneumoniae*.

Suele aparecer entre 4 - 21 días de una infección respiratoria, en forma de encefalitis, neuritis óptica, mielitis, etc...

La RMN muestra lesiones difusas en sustancia blanca, con captación de meninges, en el EEG se observan datos de encefalo-

patía no específica y el LCR suele tener pleocitosis linfocítica y ocasionales bandas oligoclonales IgG.

Se trata sin evidencia científica con 1 g *iv* de metilprednisolona al día 3 - 5 días. Si no mejoría se han descrito intentos con plasmaféresis (7 sesiones en 14 días) o Ig *iv* 2 g/kg/d durante 5 días. Tiene una mortalidad de hasta el 70%.

Absceso cerebral

Es una entidad de difícil diagnóstico y con una etiología muy variable en función de la edad, de las áreas geográficas y de los factores predisponentes del paciente.

El 60% de los abscesos piógenos son polimicrobianos incluyendo: 60 - 80% estreptococos (*milleri*), BGN 20 - 30%, 10 - 15% *S. aureus*, 20% anaerobios (*Bacteroides*).

La incidencia de abscesos fúngicos va en aumento debido a un mayor número de pacientes inmunodeprimidos: *Aspergillus* 40% con enfermedad diseminada, *Mucormycosis* (el 70% de los pacientes son diabéticos), *Candida*.

La mayor parte de los pacientes adquieren la infección o bien por drenaje venoso retrógrado desde un foco contiguo y son únicos, o bien por diseminación hematógena (endocarditis. Infecciones crónicas, como empiemas, abscesos cutáneos, intraabdominales) y son múltiples.

La clínica suele ser insidiosa por:

- Lesiones ocupantes de espacio: cefalea (70%), vómitos (50%), convulsión, papiledema, meningismo (50%), fiebre (40 - 50%).
- Según la localización puede detectarse:
 - Frontal: cefalea, somnolencia, disfasia motora.
 - Temporal: afasia sensitiva, alteración visual.
 - Cerebelo: náuseas, vómitos, ataxia, nistagmus, dismetría.
 - Tronco cerebral: disfagia, afectación de pares craneales.

El diagnóstico clínico se confirma con una prueba de imagen

Tabla 7. Tratamiento empírico del absceso cerebral

Otitis media/Mastoiditis	<i>Streptococo, Bacteroides f., Enterobacterias</i>	Cf3 ^a + Metronidazol
Sinusitis	<i>Streptococo, Bacteroides, Enterobacterias, S. aureus, H.I.</i>	Cf3 ^a + Metronidazol + Vancomicina
Sepsis dental	<i>Fusobacterium, Bacteroides, Streptococo</i>	Penicilina + Metronidazol
TCE o Neurocirugía	<i>S. aureus, Streptococo, Enterobacterias, Clostridium</i>	Vancomicina + Cf3 ^a
Cardiopatía congénita	<i>Streptococo, H.I.</i>	Penicilina + Cf3 ^a
Absceso pulmonar, bronquiectasias, Empiema	<i>Fusobacterias, Actinomicetes, Bacteroides, Streptococo, Nocardia</i>	Penicilina + Metronidazol + TMP - SMX
Endocarditis bacteriana	<i>S. aureus, Streptococo</i>	Vancomicina + Gentamicina

(RMN/TAC) que muestra una o varias lesiones hipodensas con captación de contraste periférica, uniforme y en anillo con más o menos edema perilesional.

El diagnóstico definitivo lo realizamos con biopsia cerebral obteniendo muestras para: Gram y cultivo, BAAR y cultivo, Nocardia, y cultivos para hongos.

El tratamiento empírico inicial debe estar basado en el contexto clínico del paciente y en el posible origen primario (Tabla 7).

Como abordaje terapéutico más esquemático que la Tabla anterior podemos optar por tratar empíricamente con:

- Relacionado con foco bucodental, ORL, Pulmonar o Criptogénico:
 - Cefotaxima 200 mg/k día + metronidazol 30 mg/K/día.
- Relacionado con Neurocirugía, TCE, Endocarditis, ADVP, Cardiopatía congénita:
 - Meropenem 2 g/8 h iv + vancomicina/cloxacina o
 - Cefepime 2 g/8 + metronidazol + vancomicina/cloxacina

Debemos considerar el tratamiento quirúrgico en las siguientes circunstancias:

- En todos aquellos mayores de 2,5 cm.
- Capsulados.
- Con presencia de gas.
- Localizados en cerebelo, parieto occipitales muy profundos.
- Fúngicos (aspergillus, mucormicosis) o producidos por Nocardia.

Mantendremos el tratamiento entre 6 - 8 semanas parenteral, y si existe un agente apropiado oral posterior hasta resolución de la clínica y probablemente de la imagen; en algunos casos, como los abscesos por Nocardia hasta 12 meses e incluso indefinidamente si persiste inmunodepresión severa por su tendencia a recaer.

Bibliografía

- Tzanakaki G, et al. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Inter Journal Antimicrob A* 2007;29:621-629.
- Fitch MT. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:191-200.
- Tunkel AR et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *CID* 2004;39:1267-1284. (IDSA GUIDELINES).
- Greenwood BM. Corticoids for acute bacterial meningitis. *NEJM* 2007;357:24:2507-2509.
- BE Lee BE, et al. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20: 272-277.
- Hildebrand J. Chronic meningitis: still a diagnostic challenge. *J Neurol* 2003;250:653-660.
- Thwaites GE. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-170.
- Satishchandra P, et al. Cryptococcal meningitis: Clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurology India* 2007;55:226-232.
- Saag MS, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *CID* 2000;30:710-717.
- Adeva-Bartolomé MT, et al. Neurobrucellosis: presentación de cuatro casos. *Rev Neurol* 2005;11:664-666.
- Holperin JJ, et al. Practice parameter: treatment of nervous Lyme disease (an evidence-based review) *Neurology* 2007;69:1-12.
- García HH, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;747-756.
- Pradon S, et al. Toxoplasma meningoencephalitis in HIV seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome. *Royal Society of Tropical Medicine e Higiene* 2007;102: 25-33.
- Davies NWS. Infection-associated encephalopathies-their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2006;253:833-845.
- Kennedy PGE. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005;252:268-272.
- Shoji H, et al. Acute viral encephalitis: the recent progress. *Internal Medicine* 2002;41:420-428.
- Tunkel AR and Scheld WM. Central nervous system infections. Capítulo 6: 173-221. Rees and Betts'. A practical approach to infectious diseases. Fifth Edition 2003.
- Palencia E y Sánchez B. Infecciones del sistema nervioso central. Capítulo 1. Protocolos de enfermedades Infecciosas. 2004.

Evaluación y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, intrahospitalaria y en el paciente inmunodeprimido

J.C. Martín, M.P. Fidalgo, R. Serrano

Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Henares. Madrid

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía, definida como la inflamación aguda del parénquima pulmonar, y originada por el crecimiento de microorganismos (bacterias, hongos, micobacterias) dentro de las vías respiratorias inferiores, es una enfermedad frecuente (3% - 4% de todos los ingresos hospitalarios), pero su aparición depende de variables como la edad, la época del año analizada, la comorbilidad del paciente y el lugar donde se realice el diagnóstico (domicilio, hospital, unidad de cuidados intensivos [UCI]). Se asocia con una elevada morbilidad, y una nada despreciable mortalidad, y es generadora de un importante consumo de recursos.

El término neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se refiere a la infección pulmonar acaecida fuera del hospital, exceptuando los pacientes que han estado ingresados hace menos de 10 días, o cuando el diagnóstico se hace dentro de los tres primeros días de hospitalización. Dentro de este término se excluye, en la actualidad, la neumonía relacionada con los sistemas socio - sanitarios, pues sus características especiales le acercan más a la neumonía intrahospitalaria o nosocomial.

Epidemiología

En España, la prevalencia de NAC alcanza 1,6 casos por 1.000 habitantes adultos/año (puede ser 20 veces superior en personas mayores). Es la primera causa de muerte por una infección y la sexta en el mundo occidental (6,6% de todos los fallecimientos). La mortalidad es variable, oscilando entre menos del 1% para personas jóvenes que reciben tratamiento ambulatorio y 30% - 50% en personas que ingresan en una UCI.

Patogenia

Para que aparezca una NAC, los microorganismos (Fig. 1), pueden llegar al pulmón por a) vía inhalatoria o microaspiración de las secreciones orofaríngeas (la causa más frecuente), b) diseminación hematógena desde un foco infeccioso diferente del pulmón, y c) extensión directa (raro), deben sobrepasar los mecanismos de defensa pulmonar como son la barrera mucociliar nasofaríngea, la glotis (reflejo tusígeno), el sistema mucociliar del tracto respiratorio inferior y las vías aéreas terminales (surfactante, inmunoglobulinas, macrófagos).

Etiología

La etiología de la NAC dependerá de la edad del paciente (niño, adulto, anciano) y de la existencia de enfermedades debilitantes, del área geográfica estudiada, factores epidemiológicos, de que estemos ante un brote epidémico, de los métodos diagnósticos empleados y del lugar donde se establezca el diagnóstico (domicilio, hospital, UCI). En la actualidad, aun aplicando todos los métodos a nuestro alcance, no es posible establecer la etiología de la NAC en aproximadamente el 50% de los casos (Fig. 2).

Ahora bien, podemos asegurar que *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el principal microorganismo productor de NAC, seguido por *Haemophilus influenzae*, y en menor frecuencia por *Staphylococcus aureus* (después de una gripe, émbolos sépticos pulmonares en usuarios de drogas intravenosas), bacilos Gram negativo (EPOC, ancianos), *Mycoplasma pneumoniae* (en niños y jóvenes), *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* (brotes epidémicos, frecuentes en cuenca mediterránea), o virus respiratorios (adenovirus, coronavirus, influenza A y B, parainfluenza), entre otros.

En los últimos años se ha visto que la etiología mixta o poli-microbiana alcanza al 10% - 30% de las NAC, mayoritariamente *S. pneumoniae* más otro agente patógeno como *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* o virus respiratorios (influenza A/B y parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial).

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas clínicos que hacen sospechar una neumonía (fiebre, dolor torácico pleurítico, tos, expectoración purulenta, disnea) pueden ser inespecíficos o estar alterados (sobre todo en ancianos), por lo que para emitir un diagnóstico definitivo es necesario demostrar la existencia de un infiltrado en la radiografía de tórax.

Dado que ni la sintomatología ni los hallazgos exploratorios o radiológicos permiten adivinar la etiología, en la actualidad apenas se emplea la clasificación de NAC en típica y atípica, debido al solapamiento entre ambos tipos de neumonía.

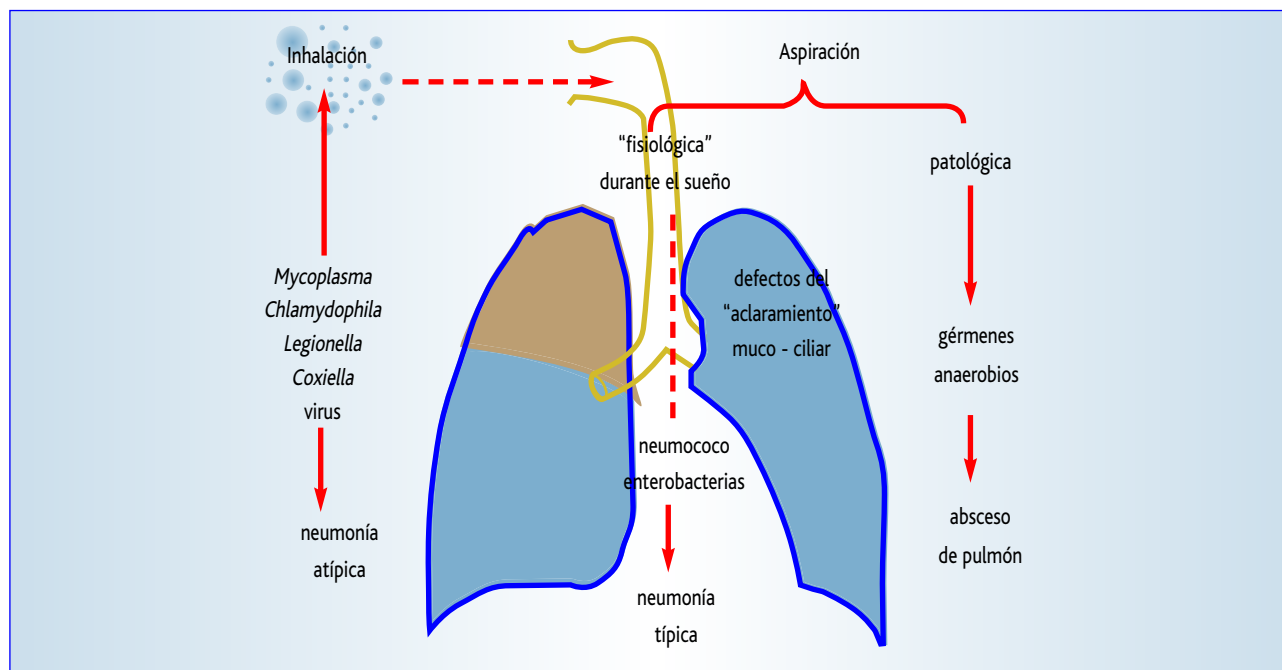


Fig.1.

Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad			
Microorganismos (%)	Ambulatorio	Hospital	U.C.I.
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella spp</i>	1,9	4,9	7,9
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	
BGN	0,4	2,7	7,5
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2
<i>C. pneumoniae</i>	8	7	
<i>C. psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>C. burnetti</i>	0,9	0,8	0,2
Virus	11,7	10,9	5,1
Otros microorganismos	1,6	2,2	7,4
Patógeno no identificado	49,8	43,8	41,5

41 estudios prospectivos. Woodhead M. *Eur Respir J* 2002;20(suppl. 36):20S-27S

Fig. 2.

Diagnóstico

Como se ha indicado, la radiografía de tórax es imprescindible para diagnosticar una NAC (sensibilidad 85%); permite, además, valorar la existencia de complicaciones (derrame pleural, cavitación), realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos no infecciosos y ratificar la curación (el infiltrado puede tardar en desaparecer 6 - 8 semanas).

Las pruebas de laboratorio deben incluir un hemograma, una bioquímica general (glucosa, perfil renal, hepático e ionograma) y una gasometría (puede sustituirse por una pulsioximetría). Son importantes para establecer la gravedad de la NAC y decidir el mejor lugar donde debe ser tratado el paciente.

Diagnóstico microbiológico

En el paciente con NAC sólo se aconsejan los estudios microbiológicos (Tabla 1) si va a ser hospitalizado.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas recomendadas en una NAC

Lugar del tratamiento	Pruebas complementarias	
	Diagnósticas	Evaluación
Domicilio	Ninguna técnica, excepto ¹ Rx de tórax PA y L	En la mayoría de casos no son necesarias
Vigilancia en Urgencias o Unidad de Corta Estancia (≤ 24 h)	Espuito: Tinción de Gram y Cultivo	
	Hemocultivos (x2) Antígeno de Neumococo ² y <i>Legionella</i> en orina ¿Serología ³ ?	Analítica general Gasometría (o pulsioximetría)
Hospitalización en Planta	Espuito: Tinción de Gram y Cultivo	Analítica general Gasometría (o pulsioximetría)
	Hemocultivos (x2) Antígeno de Neumococo y <i>Legionella</i> en orina	Serología del VIH ⁴ (opcional) Otras pruebas ⁵
Hospitalización en UCI ^{5,7}	¿Serología ³ ? Toracocentesis (líquido pleural) ⁶	Otras pruebas ⁵

¹Antígenuria para neumococo y *Legionella* opcional.
²Si la antigenuria para neumococo es positiva, podría obviarse el Ag. de *Legionella*.
³La serología para "microorganismos atípicos" sólo está indicada en estudios epidemiológicos.
⁴Considerar en pacientes con neumonía neumocócica o por *H. influenzae* bacteriémicas, en neumonía recurrente o si la cifra de linfocitos totales es < 1.000/mm³.
⁵En NAC con fracaso terapéutico se recomienda obtener muestras respiratorias no contaminadas (broncoscopia con catéter protegido, lavado broncoalveolar, punción pulmonar transtorácica). Investigar *Pneumocystis*, micobacterias, *Nocardia*, virus y hongos.
⁶Analizar células, bioquímica (pH, glucosa, proteínas, LDH, ADA), tinción de Gram y Cultivo, y antígeno neumocócico.
⁷Si ingresa en UCI, valorar IFD en esputo y cultivo en medio selectivo para *Legionella*.

Salvo que podamos obtener una muestra válida de esputo (más de 25 neutrófilos y menos de 10 células de descamación epitelial por campo), en general no se recomienda hacer rutinariamente una tinción de Gram (sensibilidad de 85% - 90% para *S. pneumoniae* y 58% para *H. influenzae*) ni un cultivo de esputo, sólo estaría indicado en pacientes con neumonía que ingresan en una UCI, en NAC necrosante, en pacientes inmunodeprimidos o cuando la respuesta al tratamiento antibiótico empírico sea lenta o nula.

La determinación de la antigenuria frente a *S. pneumoniae* (sensibilidad > 80%; especificidad > 90%) y *L. pneumophila* tipo 1 (sensibilidad 70 - 90%; especificidad > 99%) debería solicitarse a todos los pacientes con NAC que ingresan en el hospital, más aún si lo hacen en una UCI (Fig. 3). La serología para microorganismos "atípicos" sólo estaría justificada para la realización de estudios epidemiológicos, dado su nulo valor inicial a la hora de plantear el tratamiento antibiótico empírico.

Los hemocultivos, a pesar de su escasa sensibilidad (positivo en 25% - 50% de las neumonías neumocócicas, 20% si es por BGN, 12% - 13% en las estafilocócicas y 5% - 6% en las producidas por *H. influenzae*) estarían indicados en pacientes graves, con comorbilidad importante (alcoholismo, asplenia anatómica o funcional, enfermedad debilitante crónica), leucopenia y con complicaciones radiológicas como derrame pleural o cavitación.

NAC - Pruebas complementarias				
	RX tórax Hemograma/Bioquímica Gasometría - Sat. O ₂ Espuito: Gram y cultivo Hemocultivos (x2) ANTÍGENOS			
	Demora	Muestra	S(%)	E(%)
<i>S. pneumoniae</i>	< 1 h	Orina	> 80	> 90
<i>Legionella</i>	< 1 h	Orina	70 - 90	> 99

Fig. 3.

Tabla 2. Clasificación de los pacientes con NAC, según la Escala de Fine: sistema de puntuación y lugar del tratamiento.

Variable	Puntuación
Factores demográficos	
Edad: Hombres	Número de años
Mujeres	Número de años - 10
Asilo o residencia de ancianos	+ 10
Comorbilidad	
Enfermedad neoplásica	+ 30
Enfermedad hepática	+ 20
Enfermedad cardíaca congestiva	+ 10
Enfermedad cerebrovascular	+ 10
Enfermedad renal	+ 10
Exploración física	
Estado mental alterado	+ 20
Frecuencia respiratoria ≥ 30/minuto	+ 20
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	+ 20
Temperatura < 35°C o ≥ 40°C	+ 15
Pulso ≥ 125/minuto	+ 10
Pruebas complementarias	
pH arterial < 7,35	+ 30
Nitrógeno ureico ≥ 30 mg/dl	+ 20
Sodio < 130 mmol/l	+ 20
Glucosa ≥ 250 mg/dl	+ 10
Hematocrito < 30%	+ 10
PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10
Derrame pleural	+ 10

Mortalidad y Lugar de Ingreso, según Clase de Riesgo				
Clase de Riesgo (PSI)	Puntuación	Mortalidad (%)	Riesgo	Lugar de Ingreso
I	< 51	0,1	Bajo	Domicilio
II	51 – 70	0,6	Bajo	Domicilio
III	71 – 90	2,8	Bajo	Hospitalización breve (UCE)
IV	91 – 130	8,2	Moderado	Hospital
V	> 130	29,2	Elevado	Hospital-UCI

PSI: *Pneumonia Severity Index*. UCE: Unidad de Corta Estancia, u observación en el Servicio de Urgencias, durante 12 - 24 horas.

Tabla 3. Clasificación de los pacientes con NAC, según el Índice CURB65 de gravedad (Sociedad Británica de Neumología: Thorax 2001; 56 (suppl.4):1-64)

Variable	Puntuación
Confusión mental	+ 1
Urea > 7 mmol/l	+ 1
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto	+ 1
Presión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg o diastólica ≤ 60 mm Hg	+ 1
Edad ≥ 65 años	+ 1
Puntuación	Lugar de tratamiento
0 - 1	Domicilio
2	Observación
> 3	Planta o UCI

Tabla 4. NAC: Criterios de ingreso en una UCI

Criterios mayores
- Necesidad de ventilación mecánica
- Shock séptico
Criterios menores
- Insuficiencia respiratoria grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ (200 si es EPOC)
- Presión arterial sistólica < 90 mmHg
- Afectación multilobar (al menos 2 lóbulos)

Tratamiento

Criterios de hospitalización

Una vez hecho el diagnóstico de NAC, es fundamental determinar cuál es el lugar más adecuado para aplicar el tratamiento antibiótico. En la actualidad se emplean, por su utilidad:

- La Escala de Fine, que mide el riesgo de muerte relacionada con la NAC, durante los 30 primeros días del diagnóstico (Tabla 2), y
- El Índice CURB65 (Confusión, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, edad ≥ 65 años), que marca la gravedad del paciente (Tabla 3).

Los pacientes en los grupos I y II de Fine, o con ≤ 1 factor de riesgo del índice CURB65, pueden tratarse ambulatoria-

mente, aunque la experiencia personal del médico y la situación psico - social del paciente también deben tenerse en cuenta a la hora de decidir el ingreso; el resto de personas ingresará en el hospital.

Para los pacientes con NAC grave, los criterios más adecuados para decidir su ingreso en una UCI son los publicados por Ewig et al, en 1998 (Tabla 4). El ingreso en una UCI estaría indicado si se cumple 1 criterio mayor o 2 criterios menores.

Tratamiento antibiótico

En la actualidad existen múltiples normativas, tanto españolas como internacionales, sobre el tratamiento antibiótico empírico de la NAC. Todas ellas tienen en cuenta, además de las características de la población y los factores de riesgo del paciente, la etiología y el patrón local de sensibilidad frente a los antimicrobianos, de los patógenos más comúnmente implicados (*S. pneumoniae*).

En España es característica la elevada resistencia del neumococo a la penicilina (resistencia de alto nivel, 20%), a los macrólidos (34,5%) y a la cefuroxima - axetilo (25,6%) (Tabla 5 y Fig. 4). Para las fluoroquinolonas respiratorias (levofloxacin, moxifloxacin) la resistencia global de *S. pneumoniae* es inferior al 1%.

Entre los principales factores de riesgo para tener una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina están las edades extremas de la vida (niños pequeños, ancianos), el alcoholismo activo, la inmunodepresión, la comorbilidad múltiple (diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedad cardíaca, pulmonar o

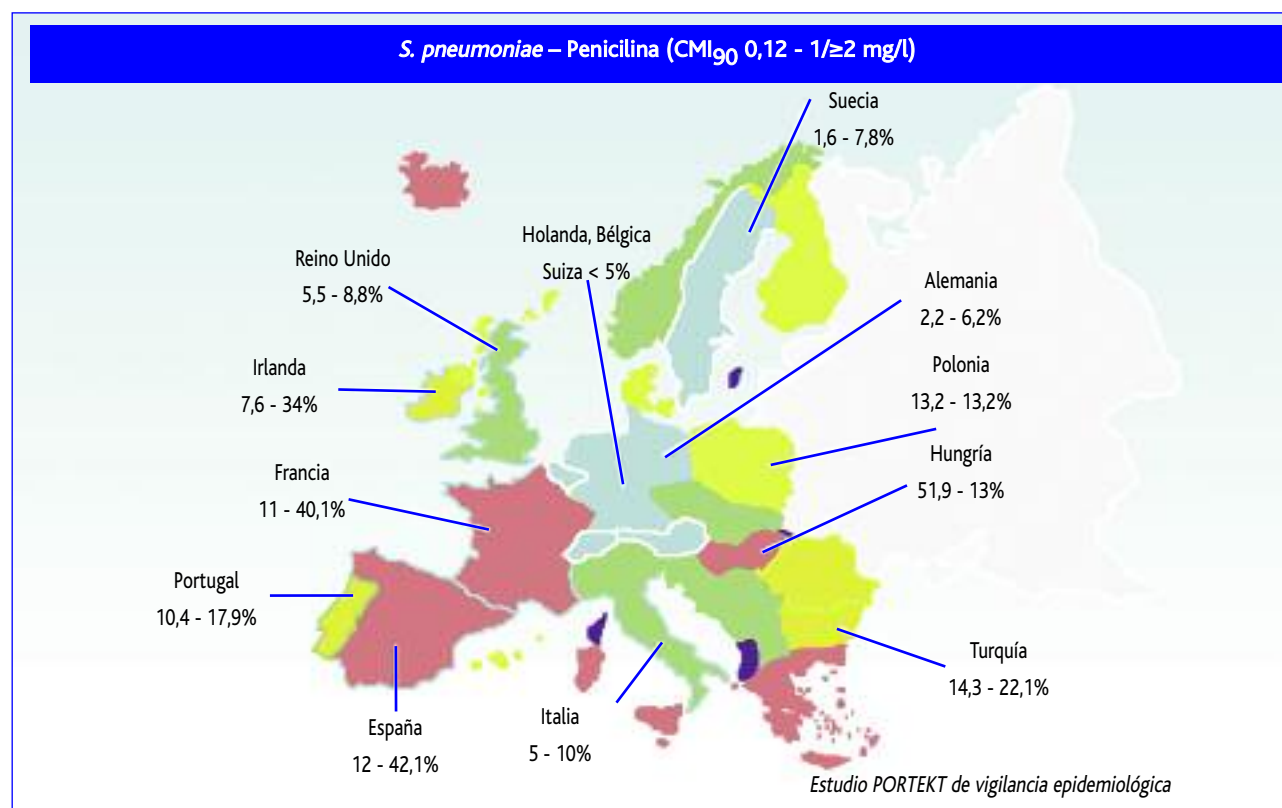


Fig. 4. Tasas de resistencia a Penicilinas por *S. pneumoniae*.

Tabla 5. Porcentaje de resistencia de los patógenos respiratorios en España (proyecto SAUCE)

<i>S. pneumoniae</i>	Resistencia (%)
Penicilina ¹	20,0
Amoxicilina - ácido clavulánico	4,4
Cefuroxima - axetilo	25,6
Cefotaxima/Ceftriaxona	0,4
Macrólidos	34,5

¹CMl₉₀ ≥ 2 mg/l
La resistencia a Eritromicina en Peni - R (> 2 mg/l) es del 55,8% versus 29,1% para Peni S (<1 mg/l).

NAC - tratamiento antibiótico**Atención Primaria**

Fluorquinolona respiratoria
(levofloxacin, moxifloxacin)

o

Amoxicilina - ácido clavulánico ± Azitromicina

Hospital

Beta - lactámico + Macrólido

Fluorquinolona respiratoria

Rev Esp Quimioter 2003;16:457-66;

Arch Bronconeumol 2005;41:272-89;

Eur Respir J 2005;26:1138-80

Fig. 5. Tratamiento antibiótico empírico en las neumonías adquiridas en la comunidad.

renal crónica, neoplasia, infección por el VIH), el contacto con niños de guardería y, sobre todo, el uso previo de betalactámicos (últimos 3 meses) o la hospitalización reciente (3 - 6 meses previos).

El antibiótico debe administrarse en las primeras 4 - 6 horas tras el diagnóstico de NAC, para mejorar el pronóstico (a ser posible, mientras el paciente permanece en el servicio de urgencias).

El esquema terapéutico empírico recomendado (Fig. 5) sería, en función del lugar donde ingresa el paciente el siguiente:

- 1. Tratamiento Domiciliario** (Atención Primaria), con antibióticos por vía oral: a) fluorquinolona respiratoria (levofloxacin: 500 mg/día; moxifloxacin 400 mg/día), en monoterapia, o b) combinación de un beta-lactámico (amoxicilina: 1 g/8 h o amoxicilina - ácido clavulánico: 875 mg/8 h o 2 g/12 h) asociado o no a un macrólido (azitromicina: 500 mg/día, 3 - 5 días). El tratamiento se completará un total de 7 - 10 días.
- 2. Tratamiento en Planta de Hospitalización**, con antibióticos inicialmente por vía intravenosa: a) betalactámico (amo-

xicilina - ácido clavulánico: 1 - 2 g/8 h; cefotaxima: 1 - 2 g/8 h; ceftriaxona: 1 - 2 g/24 h) combinado con un macrólido (azitromicina: 500 mg/24 h; claritromicina: 500 mg/a 2 h), o b) fluoroquinolona en monoterapia (levofloxacin: 500 mg/24 h). Una vez estabilizado el paciente (48 - 72 h), y si no existen alteraciones digestivas, se puede continuar con la misma medicación por vía oral (terapia secuencial), hasta completar 10 - 14 días.

Bibliografía

- Andreo F, Domínguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prats C, et al. Impact of rapid urine antigen test to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Respir Med* 2006; 100:884-91.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- BTS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56 (suppl. 4):1-64.
- Cantón R, Unal S, Farell DJ. Antibacterial resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* isolated from elderly patients: PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:546-50.
- Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (suppl. 3):12-24.
- Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez AJ, Arancibia R, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102-8.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Manusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- Lim WS, Bauduin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Updat 32009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl. III): S1-55.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (suppl. 2):S27-72.
- Marie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101:508-15.
- Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
- Pérez-Trallero E, Baquero F, Aguilar L, et al. Geographical and Ecological Analysis of Resistance, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimicrobials in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1965-72.
- Strålin K. Usefulness of aetiological test for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:3-11.
- Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16:457-66.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: Causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20(suppl. 36):20S-7.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA

La neumonía adquirida en el hospital o nosocomial (NN) se define por la presencia de un infiltrado pulmonar, como mínimo 48 horas después de la hospitalización, y que no estaba en fase de incubación en el momento del ingreso, o aquel infiltrado pulmonar que aparece durante la primera semana después del alta. Recientemente también se ha incluido como NN aquella neumonía relacionada con la "asistencia sanitaria": hospitalización superior o igual a 2 días, en los últimos 90 días, ingreso en residencia de ancianos o centro de larga estancia, administración domiciliar de antibióticos parenterales, quimioterapia o cuidado de heridas en los 30 días previos a la neumonía, o asistir periódicamente a una unidad de hemodiálisis. Se acompaña de fiebre, leucocitosis, esputo purulento y compromiso funcional (gasométrico).

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es un tipo de NN que se desarrolla 48 - 72 horas después de la intubación endotraqueal.

Epidemiología

La neumonía intrahospitalaria ocupa el segundo lugar, en frecuencia, entre las infecciones intrahospitalarias (incidencia de 5 - 10 casos por 1.000 ingresos hospitalarios), pudiendo suponer incluso hasta el 30% de todas ellas; conlleva una elevada morbilidad y mortalidad (25% - 70% dependiendo de la etiología, la población y el área de ingreso), prolonga la permanencia intrahospitalaria en 1 - 2 semanas y aumenta los costes.

La incidencia de NN es máxima entre los pacientes atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sobre todo si necesitan ventilación mecánica (incidencia de 34 casos/1.000 pacientes/día).

Las tasas brutas de mortalidad varían entre el 30% y el 70%, y es máxima en los pacientes con bacteriemia, en los infectados por patógenos de alto riesgo (por ej.: *P. aeruginosa*) y en los ingresados en una UCI.

En el postoperatorio, el 1,5% de los pacientes intervenidos desarrollan NN. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la edad mayor de 80 años, el mal estado funcional, la pér-

dida de peso reciente y el consumo de alcohol. Las intervenciones que comportan mayor riesgo son las relacionadas con la reparación de un aneurisma de aorta abdominal, la cirugía del tórax y del aparato digestivo y la de urgencias; la anestesia general supone mayor riesgo que los otros tipos de anestesia.

Patogenia

La patogénesis (Fig. 6) está relacionada con el número y la virulencia de microorganismos que llegan al tracto respiratorio inferior y la respuesta del huésped.

Una NN puede aparecer por los siguientes mecanismos:

1. Microaspiración de la flora orofaríngea y/o gástrica.
2. Inoculación directa de microorganismos en el árbol bronquial (ej.: por instrumentos contaminados).
3. Inhalación de aerosoles (*Legionella*, *Aspergillus spp*, virus).
4. Diseminación hematológica.

La primera vía de infección pulmonar, en la NN, y la causa más frecuente, es la **microaspiración** de bacterias que colonizan la cavidad orofaríngea y, en menor medida, el tracto gastrointestinal. La flora orofaríngea habitual, formada especialmente por cocos Gram positivo, es sustituida por bacilos Gram negativo (BGN): este cambio de la flora intrahospitalaria se inicia a partir del 5º día de ingreso. La colonización de la orofaringe por BGN, en personas sanas, es menor del 10%, pero aumenta con la hospitalización prolongada y puede alcanzar hasta el 75% en pacientes críticos.

La presencia de un tubo endotraqueal (principal causa de NN) permite la aspiración de material orofaríngeo o de bacterias de origen gastrointestinal. Además, la casi esterilidad del estómago y del tracto gastrointestinal alto se puede romper por las alteraciones del pH gástrico debido a la enfermedad, medicación (administración de alcalinos, anti - H₂) o la alimentación enteral.

Otras vías menos frecuentes son la inhalación de aerosoles infectados, tras la aplicación de nebulizadores, humidificadores o aparatos de ventilación mecánica (NAV) o la diseminación hematológica originada a partir de otro foco de sepsis.

Como resumen, podemos decir que la NN es más frecuente si están presentes los siguientes factores de riesgo: intubación/reintubación traqueal y ventilación mecánica > 3 días, edad avanzada, enfermedad de base grave (sobre todo enfermedad pulmonar crónica y depresión del nivel de conciencia), cirugía abdominal o torácica reciente, uso previo de antibióticos (cefalosporinas de 3ª - 4ª generación) y causas favorecedoras del sobrecrecimiento bacteriano y aspiración del contenido gástrico (Fig. 7).

Etiología

El espectro de los microorganismos patógenos, en la NN, está condicionado por: 1) la gravedad de la neumonía, 2) los factores de riesgo relacionados con una posible causalidad de microorganismos específicos, sobre todo la administración previa de antibióticos y, 3) el período de estancia hospitalaria previa a la aparición de la NN.

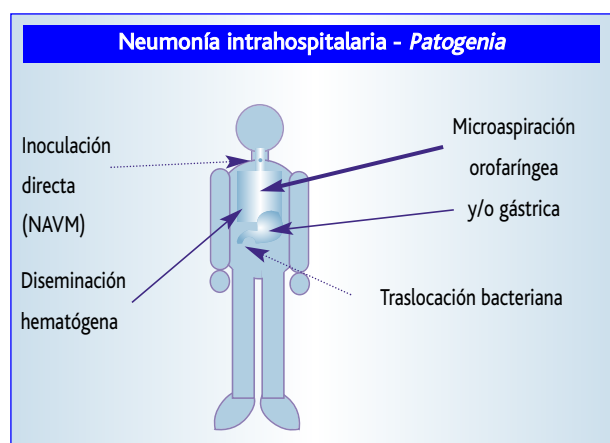


Fig. 6.

Colonización orofaríngea y microaspiración - Factores

- Colonización jugo gástrico (si PH > 4):
 - Alcalinos/antiH₂
 - Nutrición enteral (s. n. g.)
- Comorbilidad: EPOC, diabetes, hepatopatía, I. renal
- Alcoholismo
- Antibióticos previos
- Encamamiento prolongado
- Hipotensión
- Acidosis
- Coma
- Leucopenia/Leucocitosis

Fig. 7.

En general, se puede hablar de NN endógena primaria o precoz (≤ 4 días), endógena secundaria o tardía (> 5 días), y exógena o asociada a ventilación mecánica (Fig. 8). La neumonía asociada a cuidados sanitarios quedaría incluida, en la mayoría de las ocasiones, en el grupo de la neumonía precoz con factores de riesgo. De igual manera, con las variables anteriores se puede clasificar a los pacientes con NN en tres grupos, a efectos de la etiología microbiológica más probable:

Grupo I. Pacientes con NN no grave, y sin factores de riesgo, independientemente del período de inicio, o con NN de inicio temprano (< 5 días). Los microorganismos más probables son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) o los BGN entéricos, tipo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp* y *Enterobacter spp*. Estos agentes se consideran potencialmente infectantes en cualquier grupo, sobre todo en ancianos, alcohólicos o inmunodeprimidos. *S. aureus* (10% - 15% de las NN) es frecuente en ancianos, en portadores de traqueostomía o intubación endotraqueal (UCI), en cualquier tipo de inmunodepresión, después de una infección por el virus de la gripe, en consumidores de drogas por vía intravenosa (endocarditis de cavidades derechas) y tras cirugía.

Grupo II. Pacientes con NN no grave, y con factores de riesgo, independientemente del período de inicio. En este

grupo se incluyen, además de los microorganismos anteriores, los anaerobios (broncoaspiración pulmonar) en el caso de pacientes post - operados (cirugía abdominal) o con un ictus cerebral (Fig. 9), *S. aureus*, cuando hay alteraciones en el nivel de conciencia (coma, traumatismo craneoencefálico), *Legionella spp.*, si hay contaminación de la red de agua sanitaria o dosis altas de corticoides, o *P. aeruginosa* en enfermos malnutridos, bajo tratamiento con corticoides o inmunodeprimidos, fibrosis quística, bronquiectasias, Sida avanzado o ingresados en una UCI.

Grupo III. Pacientes con NN con factores de riesgo e inicio tardío (> 5 días). La etiología más probable, además de los BGN entéricos (30% de los casos, con una mortalidad del 25%-50%), incluye microorganismos multirresistentes como *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilila* (ingreso en UCI, traqueostomía, uso de cefalosporinas de 3^a - 4^a generación, contusión pulmonar), *Acinetobacter spp.* (neurocirugía, traumatismo craneoencefálico, SDRA), *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), sobre todo en personas ingresadas en una UCI (NAVM, antibioterapia de amplio espectro, hospitalización prolongada, alimentación enteral), e incluso hongos como *Aspergillus spp.* (si tratamiento concorticoideo y antibióticos); en un elevado porcentaje la NN puede ser polimicrobiana. Los factores principalmente relacionados con estos patógenos resistentes son la administración prolongada de antibióticos y la duración de la ventilación mecánica.

La NN de etiología vírica (adenovirus, virus de la influenza y parainfluenza, virus respiratorio sincitial) es poco frecuente, y se ha descrito fundamentalmente en forma de brotes en ancianos, inmunodeprimidos o con enfermedad subyacente grave, o en ingresados en una UCI (incluida la pediátrica).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas típicos incluyen tos y producción de esputo purulento acompañados o no de dolor pleurítico. En la exploración física destaca fiebre, taquipnea y signos de consolidación,

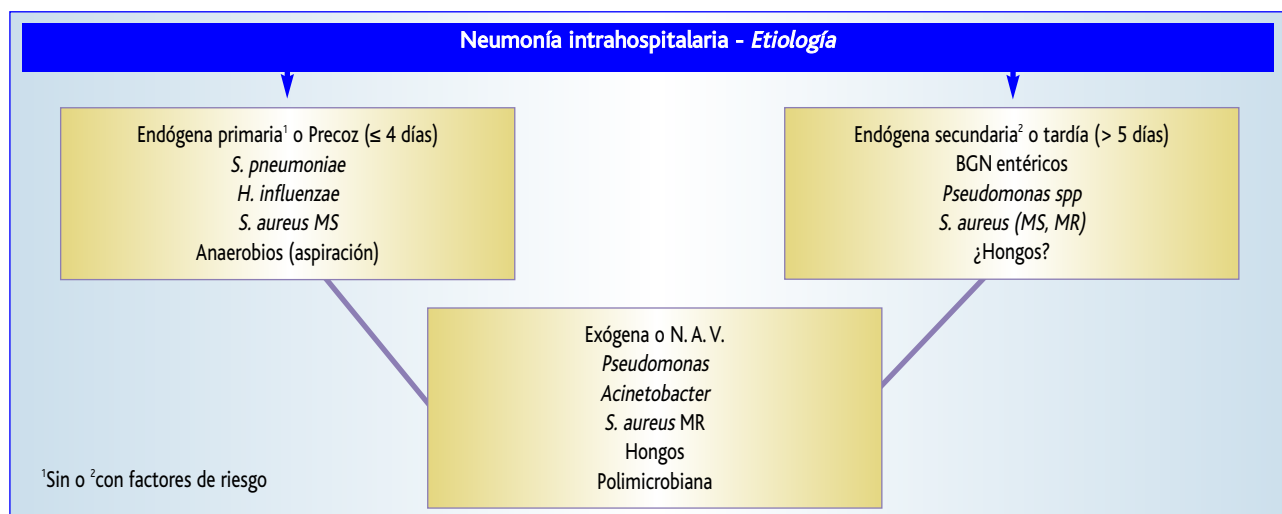


Fig. 8.

Causas de aspiración pulmonar

- Disminución del nivel de conciencia
- Posición en decúbito supino
- Sonda nasogástrica
- Instrumentación de la vía aérea

Fig. 9.

como estertores con sonidos respiratorios bronquiales. Ahora bien, la fiebre no siempre aparece y, en muchas ocasiones, sólo encontramos alteración del nivel de conciencia, taquipnea, cianosis o cambio de las características del esputo; en los pacientes con NAVM muchas veces la única pista es la existencia de inestabilidad hemodinámica.

Al igual que en la NAC, la sintomatología no predice cuál es el agente etiológico responsable. Sólo si en la radiografía de tórax aparecen abscesos o neumatoceles, podrá sospecharse infección por BGN o por *S. aureus*. La NN neumocócica es poco frecuente, pero la sintomatología es similar a la descrita en la NAC.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de síntomas clínicos, aunque no siempre son característicos, y la presencia de un infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax (la tomografía computarizada es más sensible).

Debe extraerse sangre para realizar un hemograma, una coagulación, una bioquímica general y, eventualmente, una gasometría arterial basal. Puede obtenerse una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo (bacterias, hongos), de orina para investigar la antigenuria frente a *S. pneumoniae* o *L. pneumophila* tipo 1 o de sangre para hemocultivos (sensibilidad < 20%; valor predictivo positivos 80%), pero en general aportan pocos datos.

Sólo cuando la NN sea refractaria al tratamiento antibiótico empírico inicial, o en la NAVM, se recurrirán a técnicas invasivas para la obtención de muestras respiratorias no contaminadas con la flora orofaríngea, como son:

- *Broncoscopio con catéter telescópico - protegido*, de doble luz ($\geq 10^3$ UFC/ml: sensibilidad 65% - 100%; especificidad 65% - 100%).
- *Lavado broncoalveolar* ($\geq 10^4$ UFC/ml: sensibilidad 80% - 100%; especificidad 75% - 100%).
- *Punción aspiración transtorácica*, con aguja ultrafina (sensibilidad 60% - 70%, especificidad 100%).

Indicación de ingreso en una UCI, en la NN

La identificación temprana de los pacientes con riesgo elevado de desarrollar complicaciones (hipoxemia grave, inestabilidad hemodinámica) y, por tanto, candidatos a ingresar en una UCI, permite la instauración precoz de medidas de soporte y tratamiento específico. La indicación no debe demorarse hasta que el paciente tenga criterios de intubación, pues la instauración de presión positiva de la vía respiratoria mediante mascarilla, puede evitar este procedimiento en un paciente que, por otra parte, requiere vigilancia intensiva.

Neumonía intrahospitalaria - Tratamiento

Endógena primaria*

o Precoz (4 días)

S. pneumoniae
H. influenzae
S. aureus MS

Cefotaxima/Ceftriaxona¹
(alternativa: FQ's "respiratorias")²

Anaerobios
(aspiración)

Amoxicilina - ácido clavulánico³
(alternativa: Clinda ± FQ's; Ertapenem)⁴

¹ Cefotaxima: 1 - 2 g/8 h, iv; Ceftriaxona: 1 - 2 g/24 h iv.

² Levofloxacino: 500 mg/12 h iv, durante 48 - 72 h, seguido de 500 mg/día iv (en alergia a betalactámicos)

³ Amoxicilina - ácido clavulánico: 2 g/8 h iv.

⁴ Clindamicina: 600 mg/8 h iv; Ertapenem: 1 g/24 h iv o im.

Fig. 10.

Neumonía intrahospitalaria - Tratamiento

B - lactámico ant - *Pseudomonas*¹
o Carbapenem²

+

FQ's³ o Aminoglucósido⁴
± Glucopéptido o linezolid

Endógena secundaria*

o tardía (>5 días)

BGN entéricos
Pseudomonas spp
S. aureus (MS, MR)
¿Hongos?

Exógena ó N. A. V.

Pseudomonas
Acinetobacter
S. aureus MR
Hongos
Polimicrobiana

¹ Ceftazidima/Cefepima: 2 g/8 h, Piper - taz (favorecer si aspiración; 4,5 g/6 - 8 h;

² Imipenem/Meropenem: 1 g/8 h

³ Levofloxacino: 500 mg/12 h o 750 mg/24 h,

Ciprofloxacino: 400 mg/8 h;

⁴ Amikacina: 15 mg/kg/24 h iv; Tobramicina: 5 - 7 mg/kg/día iv.

Fig. 11.

La presencia de cualquiera de las siguientes condiciones establece la indicación de ingreso en UCI:

- Insuficiencia respiratoria grave definida por cualquiera de las siguientes:
 - a. Frecuencia respiratoria > 30/minuto.
 - b. Imposibilidad para mantener una saturación de oxígeno mayor del 90% (con mascarilla y concentración de oxígeno superior al 35%; excepto en pacientes con hipoxemia crónica).
 - c. Necesidad de soporte ventilatorio por cualquier motivo.
- Sepsis grave con hipotensión o disfunción multiorgánica:
 - a. Presencia de *shock*.
 - b. Necesidad de vasopresores durante más de 4 horas.
 - c. Insuficiencia renal aguda que requiera diálisis o diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h.
- Afectación radiológica grave: afectación multilobar y/o progresión de los infiltrados pulmonares (> 50% en menos de 48 h).

Tratamiento

Dado que la mortalidad de la NN sigue siendo muy elevada (30% - 50%), el tratamiento antibiótico debe aplicarse de

manera empírica sobre la base de los mecanismos patogénicos más probablemente implicados (Figs. 10 y 11). Las variables que van a condicionar el tratamiento incluyen, como ya se ha señalado, la gravedad de la neumonía, los factores de riesgo asociados con la presencia de gérmenes multirresistentes y el tiempo de aparición tras el ingreso. La duración del tratamiento oscilará entre 7 y 14 días (hasta 3 semanas en pacientes inmunodeprimidos con NN por *Legionella*); deberá modificarse en función de los resultados microbiológicos (por ej., si se identifica *Aspergillus spp*, cambiar a voriconazol o bien a caspofungina o a las formulaciones lipídicas de anfotericina; o si se aísla SARM introducir un glucopéptido o linezolid).

Bibliografía

- Campbell G, Niederman M, Broughton W, Craven D, Fein A, Fink M, et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-25.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Jordá Marcos R, Torres Martí A, Ariza Cardenal FJ, Álvarez Lerma F, Barcenilla Gaité F. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Arch Bronconeumol* 2004;40:518-33.
- Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, Craven DE, McGowan JE Jr, Micek ST, et al. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes-proceedings of the HCAP summit. *Clin Infect Dis* 2008;46:S296-334.
- Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apezteguía C, Zabert G, Ilutovich S, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005;41:439-56.
- Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumoniae in the U.K.: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:5-34.

NEUMONÍA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

El término inmunodepresión se refiere a una alteración cuantitativa y/o cualitativa de la inmunidad, tanto adquirida como congénita. Las patologías adquiridas relacionadas con inmunodepresión comprenden: a) las enfermedades oncohematológicas capaces de alterar por sí mismas la inmunidad, o debido al tratamiento quimioterápico empleado en las mismas, así como al tratamiento inmunosupresor para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH); b) el trasplante de órganos sólidos (TOS) bajo tratamiento inmunosupresor; c) la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); d) diversas enfermedades autoinmunes en tratamiento con fármacos capaces de alterar la inmunidad, e) la esplenectomía y f) enfermedades como la insuficiencia renal crónica y la diabetes mellitus.

Las infecciones, y sobre todo las infecciones pulmonares, constituyen la primera causa de morbi - mortalidad en los

pacientes inmunodeprimidos. La incidencia y gravedad dependerá de la patología subyacente, el grado de inmunosupresión y los factores epidemiológicos. Por ejemplo, en los receptores TOS la incidencia de neumonía depende del órgano trasplantado: trasplante de pulmón y de pulmón-corazón, > al 50%; trasplante cardíaco, 14 - 38%; trasplante hepático, 5 - 10% y en el trasplante renal, < al 10%. En el paciente neutropénico la incidencia de neumonía oscila entre el 0,5 y el 10%, y en paciente con infección por VIH, la incidencia de neumonía bacteriana es 6 veces superior a la población general (5,5 *versus* 0,9 episodios/100 pacientes/año).

Las infecciones pulmonares en el paciente inmunodeprimido tienen una mortalidad elevada: superior al 50% en las personas con una micosis invasiva o en neutropénicos con neumonía bacteriana; en el paciente VIH positivo supone una de las principales causas de muerte.

Patogenia

Desde un punto de vista práctico los pacientes con inmunosupresión pueden agruparse en una de estas categorías:

- Deterioro en el número y función de los granulocitos. Ocurre predominantemente en los enfermos neoplásicos sometidos a tratamientos citotóxicos y en aquellos que se encuentran en las primeras 2 - 4 semanas pos - TPH.
- Alteración inmunocelular. Se observa en TOS y TPH, en enfermedades hematológicas, en la infección por VIH, durante el uso de corticoides y otros fármacos inmunosupresores, en tratados con radioterapia y en la enfermedad injerto contra huésped.
- Alteración de la inmunidad humoral. Es característica del mieloma y otras enfermedades hematológicas, tratados con quimioterapia, radioterapia y corticoides, asplenia, TPH e hipogammaglobulinemia.

Es útil conocer el déficit predominante, pues orienta sobre la etiología del proceso infeccioso.

En la Tabla 6 se describen el déficit inmunológico observado en distintas enfermedades o en los diversos tipos de tratamientos empleados en las mismas.

En el paciente trasplantado el déficit inmunológico predominante dependerá del tiempo transcurrido desde el trasplante. En el receptor de TPH predomina una neutropenia profunda desde la semana previa al trasplante hasta 2 - 4 semanas tras éste. A partir de la 4ª semana se produce un deterioro de toda la inmunidad, que se normaliza gradualmente entre el 6º y 12º mes. A partir del 6º mes puede aparecer la EICH. Los pacientes con TOS no pasan por el período de neutropenia profunda, aunque permanecen con alteraciones de la inmunidad celular por más tiempo, a veces de manera permanente.

Entre los fármacos inmunosupresores, los corticoides, alteran la función de los linfocitos y las células presentadoras de antígenos. El metotrexate inhibe la replicación y función de los linfocitos B y T y puede suprimir la función de citoquinas inflamatorias, incluyendo la interleucina (IL) - 1, el interferón (IFN)-gamma y el factor de necrosis tumoral (TNF); además disminuye la quimiotaxis de neutrófilos y da lugar a neutropenia. La

Tabla 6. Déficit inmunológico en distintas enfermedades o tipos de tratamientos

Enfermedad o tipo de tratamiento	Déficit inmunológico
Primeras 2 - 4 semanas pos - TPH	Neutropenia y déficit funcional de neutrófilos
Desde 4ª semana hasta 6º mes pos - TPH	Alteración inmunidad celular
TOS	Alteración inmunidad celular y humoral
Enfermedad injerto contra huésped	Alteración inmunidad celular
Tratamientos quimioterápicos en neoplasias (neutropenia)	Alteración inmunidad celular y humoral
Enfermedad linfoproliferativa	Neutropenia y déficit funcional de neutrófilos
Corticoides	Alteración inmunidad celular y humoral
Otros fármacos inmunosupresores	Alteración inmunidad celular y humoral
Radioterapia	Alteración inmunidad celular y humoral
Mieloma	Alteración inmunidad celular y humoral
Asplenia	Alteración inmunidad humoral
Infección por VIH	Alteración inmunidad celular y humoral
Hipogammaglobulinemia	Alteración inmunidad humoral

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TOS: trasplante de órgano sólido.

ciclofosfamida causa linfopenia de células B y T y supresión selectiva de estas células.

Los inhibidores del TNF - alfa (infliximab, etanercept y adalimumab) disminuyen la activación inmunológica de ciertas enfermedades reumáticas reduciendo la destrucción inflamatoria asociada a estos procesos. Además, son efectivos contra enfermedades granulomatosas (enfermedad de Wegener, sarcoidosis), pues el TNF juega un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de los granulomas. Pero el organismo también desarrolla granulomas para el control de ciertas infecciones como la tuberculosis, donde se mantiene a los agentes patógenos aislados en el centro de los mismos y se produce la apoptosis de macrófagos infectados. Con los fármacos anti-TNF - alfa pueden destruirse estos granulomas y desarrollarse infecciones latentes, como la tuberculosis. El TNF - alfa, además, modula respuestas inmunitarias intracelulares implicadas en la resistencia contra agentes patógenos intracelulares.

En los últimos años se están aplicando anticuerpos (Ac) monoclonales para tratar algunas enfermedades autoinmunes y oncohematológicas. Los mecanismos de actuación de estos fármacos van más allá de la acción sobre la célula diana, y la repercusión clínica que esto supone no es del todo conocida. Rituximab es un Ac monoclonal que depleciona los linfocitos B CD20+, disminuyendo el número de Ac, e influye indirectamente en la presentación de antígenos de estas células, a los linfocitos T, y en las características y funciones de estos linfocitos.

La profunda inmunodeficiencia de la infección por VIH se deriva sobre todo de un déficit progresivo de la subpoblación de linfocitos T4 (células T colaboradoras o inductoras, que portan en su superficie la molécula CD4). En la infección por VIH, además del déficit cuantitativo de linfocitos CD4, existen otras alteraciones en la inmunidad como son un déficit en la función de estas células, linfocitos CD8 y células natural killer o interferencia con la capacidad de linfocitos, monocitos o neutrófilos para

migrar a los pulmones y eliminar patógenos de los espacios alveolares; también existe una disfunción importante de la inmunidad humoral.

Factores de riesgo

Receptores de trasplante

En los receptores de trasplante, los factores de riesgo para desarrollar una infección, incluida la neumonía, son: a) factores pretrasplante (como enfermedad subyacente o infecciones latentes); b) tipo de trasplante, c) intervención quirúrgica mayor, d) instrumentación intensiva, e) inmunosupresión farmacológica, o f) reacción del injerto (Fig. 12). Todo esto hace que el paciente sea susceptible a infecciones por bacterias y hongos, de adquisición intrahospitalaria o nosocomial, y también de bacterias comunitarias.

En la fase inmediata postrasplante los factores predisponentes son similares a los de la NN en una UCI; por ej., la intubación prolongada, la diseminación hematógena desde la herida quirúrgica o un catéter y la broncoaspiración. A partir del segundo mes existe mayor susceptibilidad para patógenos oportunistas, y los factores favorecedores son la presencia de rechazo, el uso de altas dosis de corticoides y los Ac anti - linfocíticos y la enfermedad por citomegalovirus (CMV).

El tipo de órgano trasplantado y la inmunosupresión también influyen en el desarrollo de una neumonía y su etiología. Los receptores de un trasplante de pulmón tienen más riesgo de neumonía que otros trasplantados. El uso de OKT3, y la insuficiencia renal, se asocia a aspergilosis pulmonar en el trasplante hepático, y el empleo de anticuerpos - alfa CD52 (alemtuzumab), para prevenir la EICH en el trasplante sin mieloablación, aumenta la frecuencia de infección por CMV.

Otros factores de riesgo, en los pacientes trasplantados, son las infecciones latentes en el receptor como la tuber-

culosis, la infección por *Strongyloides stercoralis* o las micosis endémicas (histoplasmosis, coccidiomicosis). La transmisión de CMV de donante es un factor de riesgo para receptor no infectado previamente por este agente patógeno.

Neutropénicos

En este grupo, los factores que favorecen la aparición de una neumonía incluyen la alteración de la flora normal, la mucositis gastrointestinal y respiratoria y la hiperemesis, que favorece la broncoaspiración. No obstante, es determinante el grado de neutropenia (máximo si < 100 neutrófilos/ μ l) y la duración de la misma.

Tratados con inmunosupresores en relación con patología colágeno - vascular

Las enfermedades colágeno - vasculares se asocian con un riesgo aumentado de infecciones debido al grado de inmunosupresión inherente a la propia enfermedad. Ahora bien, en muchas ocasiones, es el tratamiento empleado para su control el principal responsable de la intensa inmunodepresión que condiciona la aparición de infecciones pulmonares y sistémicas. Por ej., la intensidad y la duración del tratamiento con corticoides favorece las infecciones pulmonares, y la mayoría de las infecciones en relación con metotrexate se correlacionan con una neutropenia absoluta.

En los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF - alfa, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de tuberculosis (TB) activa es la historia previa de TB no tratada o una infección latente por *M. tuberculosis*. La TB activa durante el tratamiento con infliximab suele aparecer durante los 2 primeros meses, y parece vinculado con la reactivación de una infección latente; por el contrario, en los pacientes tratados con etanercept, la TB aparece tras un promedio de 12 meses y se ha visto relacionada con una primoinfección. Algunos de los factores facilitadores de complicaciones piógenas en pacientes bajo tratamiento con inhibidores del TNF -

alfa son la infección por VIH, la diabetes mellitus, las vasculopatías, las infecciones recurrentes y la presencia de heridas abiertas.

Infección por VIH

El grado de inmunosupresión es el principal factor para la aparición de una neumonía en el paciente con infección por VIH. Otros factores son el uso de drogas por vía parenteral o inhalatoria, el tabaco, el sexo femenino, el diagnóstico previo de otra neumonía bacteriana, una puntuación baja en la escala de Karnofsky y un bajo nivel socioeconómico.

Etiología

La etiología de la neumonía en el paciente inmunodeprimido es más diversa que en el inmunocompetente, debido a los diversos factores predisponentes. En la Tabla 7 se expone la etiología más frecuente de la infección pulmonar en diversas situaciones de inmunodepresión.

Receptores de trasplante

En el primer mes del TPH la neutropenia, la mucositis y la broncoaspiración predisponen a neumonías por bacterias, hongos (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*) o virus (virus herpes simple [VHS], virus respiratorio sincitial [VRS], parainfluenza). Ahora bien, en este período hasta un 80% de los infiltrados pulmonares se deben a causas no infecciosas (ver "diagnóstico diferencial"). A partir del primer mes persisten las infecciones fúngicas y las víricas (VHS, virus varicela zoster [VVZ], VRS). La profilaxis para CMV y para *P. jirovecii* ha disminuido la incidencia de neumonías causadas por estos agentes. A partir del 3º - 4º mes se desarrolla la EICH, que predispone a infecciones por bacterias encapsuladas y otros microorganismos oportunistas como CMV, *Aspergillus spp.* y *P. jirovecii* (Fig. 13).

En el primer mes del TOS, las neumonías suelen estar originadas por las mismas bacterias implicadas en la NN (BGN, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo viridans), en

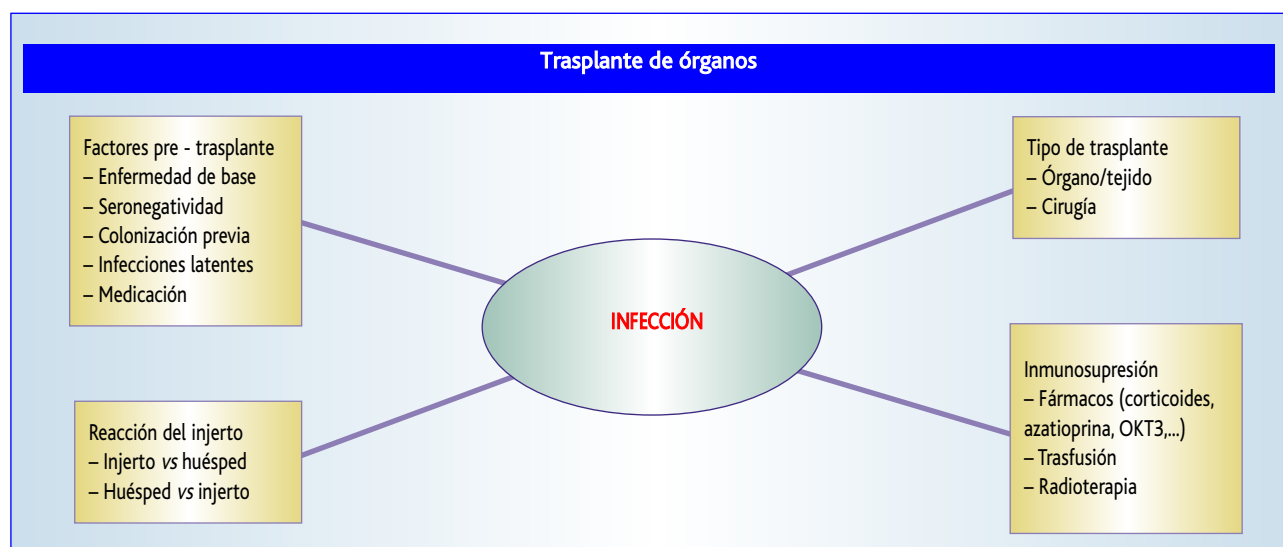


Fig. 12.

Tabla 7. Etiologías de las infecciones pulmonares y situaciones de inmunodepresión

Primeras 2 - 4 semanas pos - TPH	Bacilos Gram negativos (<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>), cocos Gram positivos (<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i>), <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , VHS, VRS, parainfluenza
Desde 4ª semana hasta 6º mes pos - TPH	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>P. jirovecii</i> , VHS, VVZ, VRS, CMV, <i>Nocardia spp</i>
TOS, 1º mes	Bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos nosocomiales (pueden ser multirresistentes)
TOS, a partir del 1º mes	<i>Legionella spp.</i> , <i>Nocardia spp.</i> ; <i>P. jirovecii</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>C. neoformans</i> , y hongos endémicos; CMV, VVZ, VEB, adenovirus e influenza virus; <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. gondii</i> , <i>S. stercoraris</i>
TOS, a partir del 4º - 6º mes	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Nocardia spp.</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , Zygomycetos, Síndrome linfoproliferativo asociado a VEB, vasculopatía por CMV
Enfermedad injerto contra huésped	Bacterias encapsuladas; CMV; <i>Aspergillus spp.</i> , <i>P. jirovecii</i> Bacilos Gram negativos (sobre todo <i>P. aeruginosa</i>), cocos Gram positivos (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , estreptococos); VHS, VVZ y CMV.
Tratamiento quimioterápico en neoplasias (neutropenia)	En neutropenias prolongadas: <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i>
Enfermedad linfoproliferativa	Si uso prolongado de corticoides: <i>M. tuberculosis</i> , hongos endémicos Bacterias, virus, hongos (alteración de la inmunidad celular y humoral). Gérmenes intracelulares como <i>L. monocytogenes</i> , <i>C. neoformans</i> y <i>M. tuberculosis</i>
Corticoides	Bacterias, virus, hongos, <i>M. tuberculosis</i>
Otros inmunosupresores	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>P. jirovecii</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Nocardia spp.</i>
Mieloma múltiple	Bacterias encapsuladas (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>)
Asplenia	Bacterias encapsuladas (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>)
Infección por VIH	Bacterias: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>R. equi</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. jirovecii</i>

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TOS: trasplante de órgano sólido.

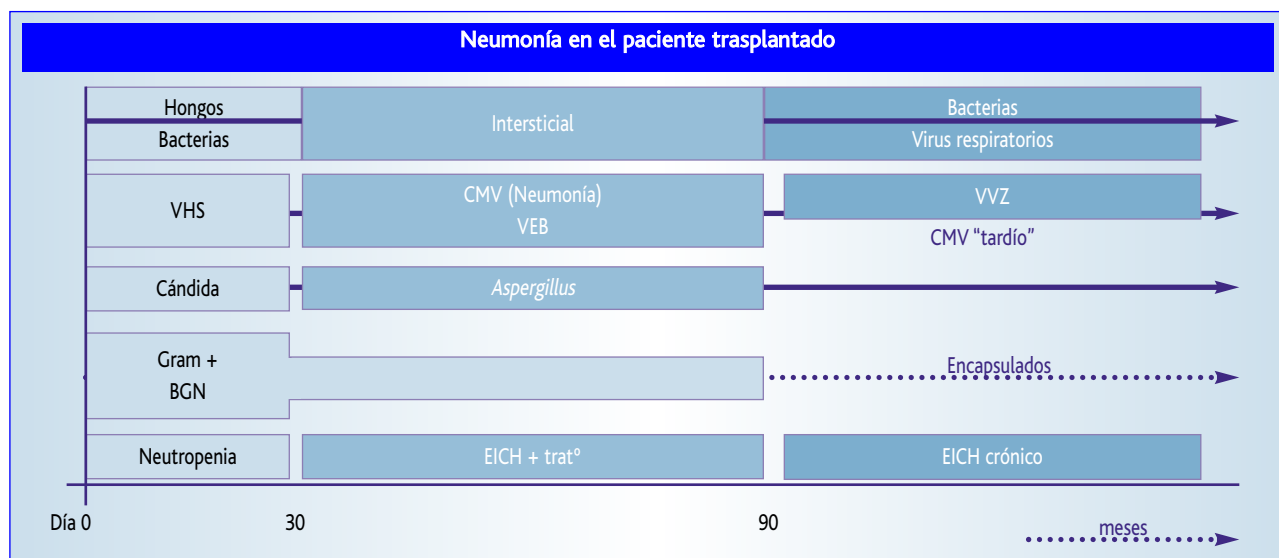


Fig. 13.

su mayoría resistentes a los antibióticos habituales. A partir del 1º mes aparecen neumonías por patógenos oportunistas, como *Legionella spp.*, *Nocardia spp.*, virus (CMV, VVZ, VEB), hongos (*P. jirovecii*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, hongos endémicos), *Toxoplasma gondii* y *S. stercoraris*. La profilaxis con cotrimoxazol ha reducido la incidencia de neumonía por *P. jiro-*

vecii, así como las infecciones por *L. monocytogenes*, *T. gondii* y *Nocardia spp.* Otros patógenos de este período son *M. tuberculosis*, adenovirus y virus de la influenza. En este período debe considerarse además el rechazo del injerto. El riesgo de infección disminuye a partir del 4º - 6º mes del trasplante, al disminuir el estado de inmunodepresión. En este período, no obstan-

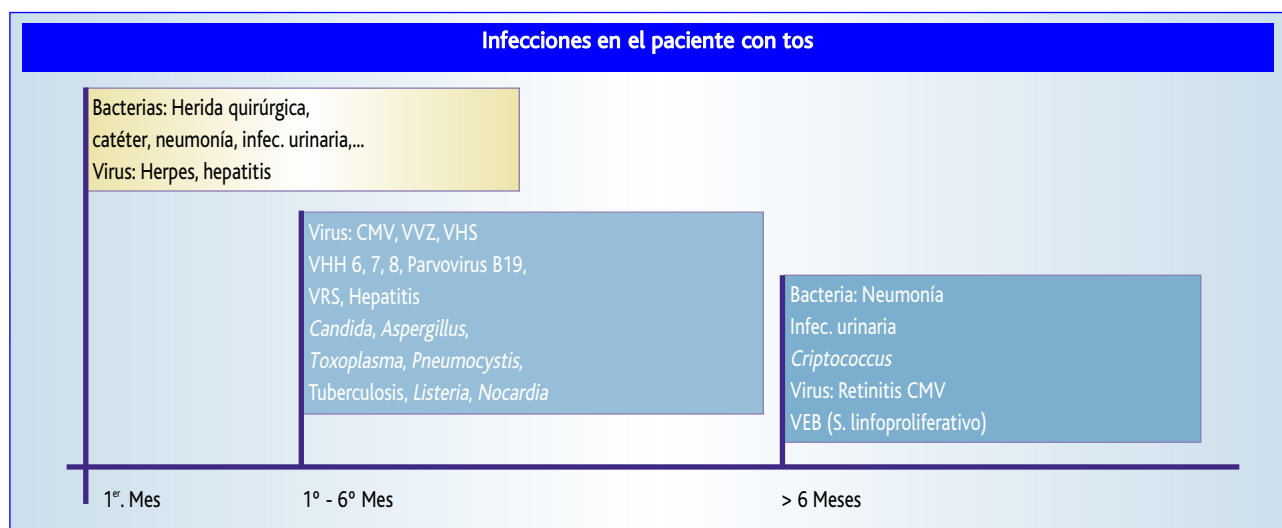


Fig. 14.

te, hay un riesgo aumentado de neumonías adquiridas en la comunidad (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*). Además hay una mayor incidencia de infecciones oportunistas por *L. monocytogenes*, *Nocardia spp.*, micobacterias, hongos invasivos como zigomicetos y enfermedades víricas crónicas como el síndrome linfoproliferativo asociado a VEB o vasculopatía por CMV en receptores de trasplante cardíaco (Fig. 14).

Neutropénicos

Los microorganismos que con más frecuencia causan neumonía en el paciente neutropénico son los BGN, sobre todo *P. aeruginosa*, y los cocos Gram positivo como *S. aureus*, *S. epidermidis* y varias especies de estreptococos. La administración profiláctica de levofloxacino durante la fase de neutropenia más intensa, en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y en receptores de trasplantes, ha reducido la frecuencia de infecciones por BGN.

En neutropenias prolongadas se observan infecciones por hongos filamentosos como *Aspergillus spp.*, y en menor medida *Fusarium spp.* En pacientes bajo tratamiento prolongado con corticoides, u otra forma de inmunosupresión, debe considerarse la infección por *M. tuberculosis* y por hongos endémicos. Los pacientes neutropénicos tienen mayor predisposición a neumonías por herpesvirus humanos, sobre todo VHS, VVZ y CMV.

Tanto la enfermedad subyacente como los fármacos inmunosupresores utilizados para combatirla, hacen que a la neutropenia puedan asociarse otras alteraciones de la inmunidad, como son la producción anormal de anticuerpos (aumenta el riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados) o defectos en la célula T (mayor probabilidad de gérmenes intracelulares: *L. monocytogenes*, *C. neoformans*, *M. tuberculosis*).

Tratados con inmunosupresores en relación con patología colágeno - vascular

Los pacientes en tratamiento con corticoides tienen un mayor riesgo de infección por bacterias, virus, hongos y micobacte-

rias. Aquellos que reciben inhibidores del TNF - alfa están pre-dispuestos a TB activa (pulmonar, extrapulmonar) y a infección pulmonar por *Aspergillus spp.*, *L. monocytogenes* (neonatos, ancianos, tratamiento crónico con corticoides, embarazadas), *Nocardia spp.* o *P. jirovecii*.

Infección por VIH

La etiología más frecuente de las neumonías en la infección por VIH es la bacteriana, seguida por *M. tuberculosis* y *P. jirovecii*. Dentro de las neumonías bacterianas, destaca *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y, con menos frecuencia, *S. aureus*, *K. pneumoniae* o *P. aeruginosa* (en individuos muy inmunodeprimidos). *Rhodococcus equi*, causa neumonía e infección diseminada. Las neumonías víricas (VHS, CMV) y las infecciones fúngicas distintas a *P. jirovecii* son infrecuentes, en la actualidad.

Esplenectomizados

Estos pacientes tienen un riesgo elevado de neumonía por bacterias encapsuladas, incluyendo *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas en el paciente inmunodeprimido con neumonía es muy amplio, y abarca desde escasez de síntomas como disnea o fiebre aislada hasta un cuadro respiratorio y sistémico florido que compromete la vida del paciente. Esta diversidad clínica depende tanto de la patología subyacente y el tipo de fármaco inmunosupresor, como del microorganismo causante de la neumonía.

La neumonía bacteriana suele tener una presentación aguda. Un comienzo subagudo sugiere una infección vírica, *Mycoplasma spp.*, o *P. jirovecii*, entre otros microorganismos. Una instauración más lenta, apunta hacia una infección por hongos, *Nocardia* o TB.

La neumonía bacteriana durante la neutropenia se puede presentar sin esputo purulento y signos que sugieran una conso-



Fig. 15.

lidación pulmonar. Los pacientes con neumonía por *Aspergillus spp.* a menudo tienen dolor torácico de tipo pleurítico y fiebre, y la hemoptisis puede ser un signo de mal pronóstico. En pacientes con disnea, marcada hipoxemia y tos, con escasos hallazgos radiológicos, y que no reciben profilaxis para *P. jirovecii*, debe sospecharse neumonía por este microorganismo. Las manifestaciones clínicas de la TB en personas tratadas con inhibidores del TNF - alfa son atípicas (fiebre prolongada, astenia intensa), con mucha frecuencia extrapulmonares y en ocasiones diseminadas.

CMV puede ocasionar enfermedad invasiva (durante el primer año tras completar la profilaxis) y se caracteriza por la existencia de fiebre y neutropenia; en algunos pacientes hay afectación de diversos órganos, como el pulmón (neumonía intersticial). También puede hacer que fracase el injerto. La neumonía por VHS y VVZ puede asociarse con signos de afectación cutánea o sistémica. La neumonía por VRS, virus de la influenza y parainfluenza puede ser mortal en personas inmunodeprimidas.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico - radiológico

Para el diagnóstico de una neumonía, en un paciente inmunodeprimido, es imprescindible realizar una historia clínica detallada, seguida de estudios radiológicos y de laboratorio apropiados que permitan confirmar la sospecha diagnóstica y, si es posible, establecer la etiología de la misma (Fig. 15 y Tabla 8).

En la historia clínica deben considerarse los antecedentes epidemiológicos, la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunosupresor y antimicrobiano instaurado, la instrumentación e intervención quirúrgica realizada y el tiempo de evolución de la inmunosupresión. El tiempo de instauración de la clínica respiratoria ayuda a establecer el diagnóstico etiológico.

En cuanto a la radiología, los infiltrados focales a menudo indican una infección bacteriana; sin embargo, su persistencia a pesar del tratamiento antibiótico sugiere una infección fúngica, por micobacterias, *Nocardia spp.* o *R. equi*. Los infiltrados intersticiales difusos indican neumonía viral, *Legionella spp.* y otras neumonías atípicas, *P. jirovecii*, parásitos u hongos. En las lesión

Tabla 8. Estudios diagnósticos ante sospecha de neumonía en paciente neutropénico

- Examen clínico detallado
- Hemograma, bioquímica general y oximetría
- Hemocultivos y Cultivos de otros líquidos biológicos
- Antigenuria de *L. pneumophila* tipo 1 y *S. pneumoniae*
- Radiografía de tórax (considerar TC torácico de alta resolución)
- Tinción y cultivo de esputo, o esputo inducido (1)
- Fibrobroncoscopia con LBA y CTT (cultivo cuantitativo)
- Biopsia transbronquial
- Punción aspirativa pulmonar transtorácica
- Biopsia pulmonar abierta
- Estudio de CMV en sangre
- Detección de galactomanano en suero

LBA: lavado broncoalveolar, CTT: catéter telescópico

nes nodulares o cavitadas deben considerarse las infecciones fúngicas (*Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Cryptococcus spp.*) y otras etiologías como *P. aeruginosa*, *S. aureus*, anaerobios, *R. equi*, *Nocardia spp.*, debiendo tener también en cuenta la TB o los embolismos sépticos pulmonares.

Una radiografía de tórax normal no excluye el diagnóstico de neumonía en un paciente neutropénico; si existe una sospecha clara debe realizarse una tomografía computerizada (TC) de alta resolución de tórax.

Diagnóstico microbiológico

Las manifestaciones clínico - radiológicas en la neumonía del inmunodeprimido tienen un valor limitado para el diagnóstico etiológico, por lo que es fundamental la obtención precoz de muestras (antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano empírico) para realizar estudios microbiológicos (Tabla 9).

El análisis microbiológico del esputo puede ayudar en el diagnóstico etiológico. En pacientes VIH positivos, con neumonía bacteriana, la sensibilidad de las muestras de esputo es del 30% - 60%, con una concordancia del 96% con los cultivos de muestras obtenidas en condiciones estériles. La detección de

Aspergillus spp. en muestras de esputo tiene un valor predictivo positivo del 95% de enfermedad invasiva en el TPH y del 56% en el TOS.

En los pacientes que son incapaces de expectorar es útil la obtención de esputo induciendo su producción con aerosoles de suero salino hipertónico. En la neumonía por *P. jirovecii*, que puede manifestarse sólo con tos no productiva, la rentabilidad diagnóstica del examen de esputo inducido es de un 50% - 90%.

La fibrobroncoscopia es el método diagnóstico de elección en el paciente trasplantado con un infiltrado pulmonar, y en el infectado por el VIH sin diagnóstico tras el estudio de esputo. En estos últimos pacientes el lavado broncoalveolar (LBA) tiene una sensibilidad del $69 \pm 22\%$ y una especificidad del $88 \pm 14\%$, para el diagnóstico de neumonía bacteriana. En la neumonía por *P. jirovecii* la sensibilidad del LBA es del 90%, con especificidad del 100%. El catéter telescópico (CTT), con cultivo cuantitativo, podría tener una sensibilidad mayor que el LBA para el diagnóstico de neumonía bacteriana.

La biopsia transbronquial está especialmente indicada para la confirmación del diagnóstico de infecciones víricas y fúngicas, para el estudio de causas no infecciosas y para el diagnóstico de rechazo en el trasplante pulmonar.

La punción aspirativa pulmonar transtorácica, en la neumonía bacteriana, tiene una sensibilidad del 62 - 87,5% y una especificidad cercana al 100%. Es la técnica de elección en lesiones nodulares, en pacientes neutropénicos y trasplantados, y resulta útil en el estudio de infiltrados alveolares periféricos. La biopsia pulmonar se reservará para aquellos casos en que todos los estudios anteriores hayan resultado negativos.

La detección de galactomanano en suero permite un diagnóstico precoz en pacientes con alto riesgo de infección por *Aspergillus* spp. El diagnóstico de enfermedad invasiva por CMV suele realizarse mediante la detección de antigenemia pp65 o mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El diagnóstico de infección por *P. jirovecii* requiere su identificación en una muestra respiratoria (esputo, líquido de LBA, tejido pulmonar), pues no puede cultivarse. La detección de *P. jirovecii* por inmunofluorescencia o por PCR mitocondrial tienen mayor sensibilidad y especificidad que las tinciones convencionales. Recientemente se ha destacado el valor predictivo de los niveles séricos de β -D-glucano (sensibilidad 93,5%).

Estudios diagnósticos específicos

En general, la sospecha de neumonía en el paciente inmunodeprimido debe tratarse como una urgencia médica. Además del hemograma y los estudios bioquímicos habituales incluida la bioquímica hepática, debe realizarse una oximetría y, en su caso, niveles de inmunosupresores. Si la radiografía de tórax no aporta información suficiente, debe realizarse una TC de tórax: descarta otros procesos no infecciosos, valora la extensión de la enfermedad y define las características de los nódulos y/o las cavitaciones. Muchos estudios microbiológicos (tinciones, cultivos, técnicas de amplificación genética, etc.) o anatomopatológicos pueden

Tabla 9. Estudios en muestras biológicas pulmonares, en función de la sospecha diagnóstica/situación clínica

- Tinción de Gram, Wright - Giemsa y Ziehl - Nielsen, examen en fresco para hongos
- Cultivo para bacterias, hongos y micobacterias
- Inmunofluorescencia para *P. jirovecii*
- Técnicas de amplificación genética (micobacterias, virus, *P. jirovecii*)
- Inclusiones intracelulares víricas

ser comunes para todos los pacientes inmunodeprimidos, aunque hay alguna característica específica en función del tipo de inmunosupresión.

Receptores de trasplante

Los estudios microbiológicos a realizar son: a) En esputo: tinciones de Gram, Wright - Giemsa y Ziehl - Nielsen, examen en fresco para hongos, cultivos para bacterias, hongos y micobacterias; b) Hemocultivos, c) Estudios de CMV en sangre; d) Antigenuria de *L. pneumophila* y *S. pneumoniae*. Si hay derrame pleural se obtendrán muestras (toracocentesis) para tinciones y cultivos (bacterias, micobacterias, hongos). Así mismo, se obtendrán muestras de otros órganos que se consideren afectados. En caso de no llegar al diagnóstico etiológico con estos estudios, estaría indicada la fibrobroncoscopia con LBA y CTT (cultivos cuantitativos), y la biopsia transbronquial si hay sospecha de infección oportunista; en caso de nódulos aislados, considerar la punción transtorácica guiada por TC.

Neutropénicos

La ausencia de neutrófilos en las diferentes muestras biológicas, no descarta la infección. Recordar que en estos pacientes los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax pueden estar ausentes o ser mínimos. Es preciso realizar una exploración exhaustiva de todo el cuerpo incluidas piel y mucosas, sin olvidar el área perianal.

En el paciente con infiltrados pulmonares, o fiebre, en la fase precoz de la neutropenia, la etiología más probable es la bacteriana. Los estudios microbiológicos a realizar son: a) tinciones y cultivos para bacterias y hongos en esputo (espontáneo o inducido), b) hemocultivos y c) antigenuria de *L. pneumophila* y *S. pneumoniae*. El tratamiento antibiótico inicial suele ser empírico, guiado por las tinciones urgentes, y modificado en función del resultado de los cultivos; sólo cuando no hay respuesta terapéutica en 48 horas debe plantearse la obtención de muestras mediante técnicas invasivas (fibrobroncoscopia con LBA, ver apartado "receptores de trasplante"), dejando para casos muy concretos la punción transtorácica (nódulos pulmonares, consolidación periférica) y la biopsia transbronquial o pulmonar abierta.

Ante infiltrados pulmonares, o fiebre, de aparición tardía hay que considerar las infecciones fúngicas invasivas o por bacterias resistentes o multirresistentes. Una TC torácica puede apoyar el diagnóstico de aspergilosis pulmonar (signo del halo). Valorar, además, la presencia de hifas en el esputo y si

Tabla 10. Tratamiento de las neumonías en pacientes inmunodeprimidos

Enfermedad/situación clínica	Tratamiento de elección	Alternativa/Comentarios
Receptor de trasplante (no neutropénico) con sospecha de neumonía bacteriana comunitaria	Ceftriaxona (1 - 2 g/24 h), cefotaxima (2 g/8 h) o amoxicilina/clavulánico (1 - 2 g/8-12 h, iv) + Fluorquinolona si no se puede descartar infección por <i>Legionella</i> u otra causante de neumonía atípica. Considerar Cotrimoxazol si no recibe profilaxis frente a <i>P. jirovecii</i> y hay clínica compatible. Añadir Voriconazol si nódulos o cavitación	Añadir vancomicina o linezolid, si se sospecha SARM Si hay NN, ver capítulo específico
Neutropénico¹ con sospecha de neumonía bacteriana	Ceftacídima (1 - 2 g/8 - 12 h), cefepima (2 g/8 h), piperacilina/tazobactam (4,5 g/6 - 8 h), imipenem/meropenem (0,5 - 1 g/6 h) + Ciprofloxacino (400 mg/12 h, iv) o un Aminoglucósido (Amika., Tobra.)	Aztreonam + Betalactámico (si tratamiento previo con quinolonas no usar cipro.)
Si se considera infección por SARM	Añadir linezolid (600 mg/12 h, iv)	Vancomicina (1 g/12 h, iv)
Si tras 72 horas no hay respuesta a tratamiento	Añadir Voriconazol (si no hay diagnóstico claro o falta de respuesta)	Caspofungina o una formulación lipídica de anfotericina
Si infiltrado difuso y sospecha de infección por <i>P. jirovecii</i>	Añadir cotrimoxazol	Si sospecha de infección vírica añadir antiviral (aciclovir, valaciclovir o famciclovir si infección herpética, o ganciclovir si CMV)
Infección por VIH y sospecha de neumonía bacteriana	Cefalosporina de 3ª generación (ej.: ceftriaxona) con/sin azitromicina (o fluorquinolona respiratoria: levofloxacino o moxifloxacino)	En casos leves fluorquinolona respiratoria (levofloxacino, moxifloxacino) o amoxicilina - ác. clavulánico
Sospecha de neumonía por <i>P. aeruginosa</i> ²	Cefepima o dos fármacos anti <i>P. aeruginosa</i> (Piperacilina-tazobactam más tobramicina o amikacina)	
Insuficiencia respiratoria grave	Al régimen anterior añadir tratamiento para <i>P. jirovecii</i> (cotrimoxazol)	
Esplenectomizado	Ceftriaxona 2 g/24 h, iv	Levofloxacino (500 mg/12 h iv) o moxifloxacino 400 mg/24 h, si no ha recibido quinolonas recientemente

SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina
¹La duración del tratamiento es ≈ 14 días; si la evolución clínica es buena, y se resuelve la neutropenia, puede plantearse tratamiento por vía oral (ej.: ciprofloxacino más amoxicilina-ácido clavulánico).
²Sospecha de infección por *P. aeruginosa*: CD4 < 50/mm³, múltiples tratamientos antibióticos, shock séptico, neutropenia, bronquiectasias o cavitación.

no se observan, realizar una broncoscopia con LBA; raramente es preciso practicar una biopsia transbronquial o una punción transtorácica. En el caso de infiltrados difusos considerar causas no infecciosas o infecciones por patógenos oportunistas. Realizar primero un LBA, y si el resultado no es concluyente pasar a la biopsia transbronquial o, incluso, a la biopsia pulmonar abierta.

Tratados con inmunosupresores en relación con patología colágeno - vascular

Considerar tinciones y cultivos de diversos líquidos biológicos para bacterias, micobacterias, hongos y virus, e inmunofluorescencia para *P. jirovecii* en muestras respiratorias.

Infección por VIH

En pacientes con infección por VIH y sospecha de neumonía bacteriana, debe analizarse el esputo (tinción de Gram, micobacterias e investigación de *P. jirovecii*; cultivo para bacterias y micobacterias), hemocultivos (bacterias, micobacterias) y antigenuria de *L. pneumophila* y *S. pneumoniae*. Sólo si no hay buena respuesta al tratamiento antibiótico inicial debe practicarse una fibrobroncoscopia (LBA, CTT) o, con menos frecuencia, una punción aspirativa pulmonar u otras técnicas invasivas.

Diagnóstico diferencial

Algunas de las patologías no infecciosas que pueden aparecer en el paciente inmunodeprimido incluyen la neumonitis inters-

Tabla 11. Tratamiento de la neumonía según microorganismo causal, en pacientes inmunodeprimidos

Microorganismo	Tratamiento de elección	Alternativa/Comentarios
Citomegalovirus	Ganciclovir 5 mg/kg/12 h, iv, 21 días (puede producir depresión de médula ósea) Añadir gammaglobulina hiperinmune en trasplante de progenitores hematopoyéticos	Foscarnet (nefrotoxicidad)
Aspergilosis pulmonar invasiva	Voriconazol (primer día 6 mg/kg/12 h, iv, después 4 mg/kg/12 h, iv)	Si toxicidad o fracaso: caspofungina (primer día 70 mg, después 50 mg/24 h)
Tuberculosis	Ver tratamiento específico	
<i>P. jirovecii</i>	Cotrimoxazol (15 - 20/75 - 100 mg/24 h), 21 días iv o vo. Asociar corticoides si $PO_2 < 70$ mm Hg	Pentamidina en aerosol
<i>Rhodococcus equi</i>	Imipenem 500 mg/6 h más vancomicina 1 g/12 h, 14 días. Seguir con al menos dos fármacos activos, con buena penetración intracelular, incluyendo generalmente un macrólido, durante meses	
<i>Nocardia asteroides</i>	Cotrimoxazol (10 - 15/50 - 75 mg/kg/24 h) durante 3 - 6 primeras semanas, reduciendo luego a 5/25 mg/kg/24 h durante al menos 12 meses o sulfadiacina (1,5 - 2 g/6 h pasando posteriormente a 1 g/6 h.	

ticial (por inmunosupresores o radioterapia), la hemorragia pulmonar, la atelectasia, el edema pulmonar, la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, el embolismo pulmonar o el cáncer metastático.

Tratamiento

La sospecha de neumonía en pacientes inmunodeprimidos obliga a realizar estudios diagnósticos precozmente y a instaurar un tratamiento antimicrobiano lo más rápidamente posible. Éste debe ser dirigido en función de los datos clínico - radiológicos y factores epidemiológicos y, si es posible, de los resultados microbiológicos iniciales como la tinción de Gram de esputo. Posteriormente se modificará la pauta antimicrobiana en función de los resultados microbiológicos definitivos y estudios de sensibilidad. En la Tabla 10 se describen diversas pautas terapéuticas en cada grupo de inmunodepresión, y en la Tabla 11 aparecen los tratamientos para microorganismos concretos.

En cualquiera de los pacientes inmunodeprimidos tratados en este capítulo, con una infección grave y factores de riesgo para infección por enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*) productoras de BLEE (uso previo de quinolonas, aminopenicilinas o cefalosporonas en los 2 - 3 meses últimos, o 3 de los siguientes factores: edad > 60 años, diabetes mellitus, infección urinaria recurrente, presencia de sonda vesical, ingreso en el último año), el antimicrobiano de elección sería un carbapenémico (imipenem, meropenem) por vía intravenosa.

Bibliografía

- Aguado JM, García-Reyne A, Lumbreras C. Infecciones en los pacientes trasplantados de hígado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:401-410.
- Cordero E. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: JM Aguado y J Fortún (eds). Protocolos clínicos en enfermedades infecciosas. SEIMC. 1ª ed. Madrid: Adalia, 2007:49-60.
- Finberg R. Infecciones en los pacientes con cáncer. En: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, (eds). Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. McGraw-Hill Interamericana; Madrid (España);2006:548-557.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
- García-Lechuz JM. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Revisión de conjunto. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2005;23:551-9.
- Hamilton CD. Immunosuppression related to collagen-vascular disease or its treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:456-60.
- Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan M, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandr T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002;34:730-51.
- Joos L, Tamm M. Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host. Cancer chemotherapy. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:445-448.
- Thomas CF. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.

Aproximación al paciente con sospecha de artritis séptica, osteomielitis e infección de prótesis articular

J.M. Ruiz - Giardín

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

ARTRITIS SÉPTICA

Definición

Reacción inflamatoria del espacio articular, producida por microorganismos, generalmente bacterias, que pueden producir una rápida destrucción de dicho espacio articular, si no se toman de forma rápida las medidas terapéuticas adecuadas.

Epidemiología

Supone un 0,2 - 0,7% de los ingresos hospitalarios. Su incidencia anual es de 2 a 7 casos por 100.000 habitantes. Esta tasa se duplica en la edad pediátrica y es 10 veces superior en pacientes con artritis reumatoide o prótesis articular.

Mecanismo de infección

La mayoría se producen por diseminación hematógena y excepcionalmente es secundaria a aspiración articular o a inyección de esteroides intraarticulares o a realización de técnicas articulares (artroscopia).

Etiología

En más del 90% de los casos se aísla un único microorganismo.

Los microorganismos más frecuentemente causantes de artritis séptica son: *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuente en Europa Occidental (en más del 50% de los casos).

El segundo microorganismo en frecuencia es el *Streptococcus sp* (*S. pyogenes*) que se asocia con frecuencia a enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas de la piel y traumas en la articulación. Los gramnegativos suponen un 10 - 20% de casos (*Pseudomonas sp* y *Escherichia coli*). Son polimicrobianas en un 10% de los casos.

En niños menores de 2 años: *Haemophilus influenzae* era muy frecuente pero actualmente con la introducción de la vacuna conjugada ha pasado a ser excepcional, *S. aureus*, y *Streptococcus* del grupo A.

En lactantes predominan los estreptococos, las enterobacterias, y un bacilo gramnegativo emergente: *Kingella kingae*.

El gonococo es excepcional en nuestro medio (menos del 6%), pero mucho más frecuente en USA y Australia.

Factores de riesgo de artritis séptica no gonocócica

Los factores de riesgo asociados a artritis séptica no gonocócica son: edad superior a 60 años, bacteriemia reciente, enfermedad degenerativa articular, artritis reumatoide (10 veces más riesgo que en la población normal), tratamiento con corticoides, y otros: diabetes mellitus, leucemia, cirrosis, enfermedad granulomatosa, cáncer, hipogammaglobulinemia, utilización de drogas intravenosas, enfermedad renal, quimioterapia citotóxica.

Factores de riesgo de artritis séptica gonocócica

Los factores de riesgo asociados a artritis séptica gonocócica son: retraso en el diagnóstico de infección gonocócica, sobre todo en mujeres, por la ausencia de sintomatología de la infección, déficit del complemento, lupus eritematoso sistémico, menstruación, embarazo y puerperio, homosexualidad masculina, residencia urbana, promiscuidad, y bajo estatus socioeconómico y educacional.

Las mujeres tienen 4 veces más riesgo de artritis gonocócica que los varones.

Diagnóstico de la artritis no gonocócica

Para el pronóstico de la artritis séptica es muy importante su diagnóstico precoz y tratamiento. Preguntar por factores de riesgo. La clínica puede no ser típica. Realizar siempre punción articular (artrocentesis) para estudio analítico y cultivo del líquido sinovial.

Las articulaciones se afectan por el siguiente orden de frecuencia: Rodilla > cadera > hombro > codo.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos más frecuentes de laboratorio son la presencia de leucocitosis (por encima de 11.000/mm³ en más del 50% de los pacientes), elevación de la proteína C reactiva que con frecuencia supera los 100 mg/l y VSG. Presencia de líquido articular turbio, poco viscoso, habitualmente con más de

Tabla 1. Diagnóstico diferencial según las características del líquido articular

Medida	Normal	No inflamatorio	Inflamatorio	Séptico	Hemorrágico
Volumen, ml (rodilla)	< 3,5	Frecuente > 3,5	Frecuente > 3,5	Frecuente > 3,5	Habitual > 3,5
Claridad	Transparente	Transparente	Translúcido-opaco	Opaco	Hemático
Color	Claro	Amarillo	Amarillo a opalescente	Amarillo a verde	Rojo
Viscosidad	Alta	Alto	Bajo	Variable	Variable
Leucocitos, por mm ³	< 200	200 - 2.000	2.000 - 10.000	> 100.000*	200 - 2.000
PMNs, %	< 25	< 25	50	75	50 - 75
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Frecuente positivo	Negativo
Total proteína, g/dl	1 - 2	1 - 3	3 - 5	3 - 5	4 - 6
LDH (comparado con sangre)	Muy bajo	Muy bajo	Alto	Variable	Similar
Glucosa, mg/dl	Casi igual a sangre	Casi igual a sangre	> 25, más bajo que sangre	< 25, mucho más	Casi igual a la sangre

50.000 leucocitos (90% PMN), sin embargo, este dato sólo tiene una sensibilidad del 60 - 70%.

La glucosa en líquido articular < 40 mg/dl o 50% sérica, con lactato elevado. Hay que buscar siempre cristales (pero su presencia no excluye infección bacteriana).

El gram del líquido articular es positivo en el 50% de las ocasiones (75% en los grampositivos, 50% en los gramnegativos y en menos del 25% en el caso de los gonococos). No olvidar mandar siempre muestra para cultivo para aerobios, anaerobios, microbacterias y hongos, antes de iniciar antibioterapia. El cultivo del líquido sinovial (que es la principal prueba diagnóstica) es positivo en más del 90% de casos. La introducción de líquido en frascos de hemocultivos aumenta la rentabilidad, pero también los contaminantes. Si los cultivos son estériles pero persiste sospecha, se debe realizar biopsia sinovial para cultivo.

La obtención de otras muestras microbiológicas como esputo, orina y hemocultivos pueden ser útiles para el diagnóstico. Los hemocultivos son positivos en el 50% de los casos. Por último no olvidar la posible utilidad de la serología en el diagnóstico de artritis por *Brucella spp* (aunque el cultivo de líquido articular es positivo en cerca de la mitad de los casos), o en sospechas de enfermedad de Lyme.

¿Cuándo debe enviarse cultivo para microorganismos inusuales?

Si hay historia de exposición a tuberculosis, historia de trauma o mordedura animal (*Eikenella corrodens*, *Pasteurella multocida*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*), viajes a zonas endémicas de hongos o de enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*, hongos), presencia de inmunosupresión, si la monoartritis es refractaria al tratamiento, si hay afección poliarticular (rubéola, parotiditis, hepatitis B, coriomeningitis linfocitaria, *Neisseria sp*) sin olvidar otras etiologías posibles, como brucelosis, si hay antecedente epidemiológico compatible.

Estudios de imagen

RX

La radiografía puede ser normal los primeros días o tan sólo pone de manifiesto enfermedad articular de base. Conforme pasan los días se produce disminución del espacio articular por destrucción del cartílago, osteopenia yuxtaarticular y ero-

siones subcondrales. Finalmente puede servir de control evolutivo.

Ecografía

Útil en afecciones intra y extraarticulares. Es capaz de detectar pequeñas cantidades de líquido articular y es útil para las punciones articulares guiadas.

Otras técnicas de imagen

TAC, RMN, Gammagrafía

Ayudan a valorar la afección ósea y la afección de partes blandas. Se utilizan con poca frecuencia en la artritis, y son útiles en articulaciones de difícil acceso con otras técnicas como sacroilíacas o caderas.

Gammagrafía:

- ^{99m}Tecnecio: detecta actividad osteoblástica y aumento de la vascularización que está aumentada en casi todas las artritis piógenas. Puede ser normal en estadios iniciales (primeras 48-72 horas).
- ⁶⁷Galio y el ¹¹¹Indio se unen a proteínas séricas llegando así a zonas inflamadas, también en zonas donde se concentran polimorfonucleares, macrófagos o células tumorales. Este tipo de gammagrafía tiene el inconveniente de que no distingue bien lo que es articulación o tejido periarticular (la gammagrafía con TC en 3 fases puede solucionar dicho problema) y puede dar falsos positivos en artritis reactivas y algunas neoplasias articulares.
- La gammagrafía con leucocitos marcados tienen una sensibilidad del 60%. Existen falsos positivos en sinovitis secundaria a osteoartritis.

Diagnóstico diferencial de la artritis infecciosa no gonocócica

- *Artritis de etiología vírica*: Suelen ser poliarticulares, tienen a la simetría, y cursan con manifestaciones cutáneas y sistémicas. Suelen tener < 50.000/mm³ células en líquido sinovial, sin predominio de neutrófilos, con glucosa y lactato normales (Tabla 1).
- *Artritis tuberculosa, fúngicas, micobacterias y brucelares* siguen un curso subagudo, con < 30.000/mm³ células en líquido sinovial, de predominio linfocitario o macrofágico y asociado a sinovitis granulomatosa. El estudio histoló-

Tabla 2. Tratamiento de la artritis infecciosa

Pacientes	No bacterias	Cocos gram + ²	Cocos gram-	Bacilos gram-
Niños < 5 años	Amoxi - clav o cefuroxima/ cefalosporina 3ª o cloxacilina + cefotaxima	Amoxi - clav o cefuroxima/ cefalosporina 3ª cloxacilina	Cefalosporina 3ª (ceftriaxona o cefotaxima)	Cefuroxima/cefalosporina de 3ª o amoxi - clavulánico
Niños mayores, Adolescentes, Adulto joven	Cloxacilina con o sin cefalosporina de 3ª o Amoxi - clavulánico	Cloxacilina o amoxi - clavulánico o cefazolina. En todos los casos con o sin gentamicina durante 5 días.	Cefalosporina 3ª Alternativa cipro- floxacin o levofloxacin ¹	Ceftriaxona o cefotaxima Alternativas: aztreonam o ciprofloxacino
Drogadictos	Cloxacilina + gentamicina	igual	igual	Ceftazidima o aztreonam
Ancianos Inmunodeprimidos	Amoxi - clav ± gentamicina, o cloxacilina + cefalosporina 3ª	Amoxi - clavulánico o cloxacilina y/o cefalosporina 3ª	igual	Cefalosporina 3ª/4ª o aztreonam/ piperazilina - tazobactam/carbapénicos

¹ Evitar si es posible quinolonas en menores de 18 años.

² En infecciones por cocos gram positivos como antibiótico alternativos pueden emplearse vancomicina, teicoplanina o linezolid.

gico de la sinovial y los cultivos específicos dan el diagnóstico.

- **Artritis reactivas:** Suelen ser mono u oligoarticulares, y precederse de infecciones a distancia, y no suelen recuperarse microorganismos viables en la articulación aunque a veces la reacción de cadena de polimerasa puede ser positiva.
- **Artritis por cristales:** Suelen afectarse menos de tres articulaciones y presentarse de forma aguda con líquido articular inflamatorio o purulento, pero con tinción de gram y cultivos negativos. Se visualizan cristales con microscopía óptica y luz polarizada; no obstante, en estos casos siempre debe hacerse tinción de gram y cultivo del líquido sinovial.
- **Artritis pseudosépticas:** Tienen líquido sinovial de aspecto purulento y pueden ser una forma de reactivación de una artritis reumatoide, o la presencia de algunas artritis reactivas por cristales. La tinción de gram y los cultivos son negativos.

Diagnóstico de la artritis gonocócica

Clínica

Afecta a individuos jóvenes y sexualmente activos. Es importante la historia clínica para valorar los factores de riesgo. Deben hacernos sospechar gonococemia diseminada la presencia de dermatitis, poca fiebre, artralgias múltiples, escalofríos y tenosinovitis.

La mayor parte de los pacientes con artritis gonocócica tienen además infección gonocócica asintomática anal, genital o faríngea. Las lesiones cutáneas típicas habitualmente se limitan a las extremidades y al tronco. Algunos pacientes presentan afección articular directamente sin haber tenido previamente poliartalgias, tenosinovitis o dermatitis. Dedos, muñecas, codos, rodillas, se afectan con más fre-

cuencia en la artritis gonocócica que en las artritis sépticas no gonocócicas.

Laboratorio

En más del 50% de los pacientes hay leucocitosis y elevación de la VSG. El gonococo se aísla en el 50% de los casos en líquido articular de las artritis gonocócicas. El cultivo endocervical es positivo en el 90% de las mujeres. Cultivo uretral, faríngeo y rectal es positivo del 50 - 70%, 20% y 15% en hombres. Es muy importante el correcto procesamiento de las muestras (cultivo en agar chocolate de la sangre y el líquido sinovial, y en Thayer Martin las muestras genitourinarias, rectales y faríngeas). La **PCR de muestras de líquido sinovial tiene una E = 96,4% S = 78,6%.**

Estudios de imagen

Los mismos criterios en los estudios de imagen que en las artritis no gonocócicas.

Diagnóstico diferencial de la artritis gonocócica

Lesiones cutáneas parecidas a las de la artritis gonocócica se han visto en artritis por *H. influenzae*, *Streptobacillus moniliformis* y *Streptococcus pyogenes*.

Las manifestaciones clínicas con artritis - dermatitis y manifestaciones musculoesqueléticas se han visto en artritis por *N. meningitidis*.

Lupus, artritis reumatoide, otras conectivopatías, artritis por microcristales, endocarditis, artritis crónicas infecciosas, artritis virales, artritis reactiva sobre todo las adquiridas sexualmente pueden presentarse con conjuntivitis, uretritis, úlceras orales y manifestaciones genitourinarias. Sin embargo, suelen

ser HLA B27 positivas, comienzan más lentamente y de forma menos aguda, siendo sus lesiones cutáneas características las de queratodermia blenorragica y balanitis circinada.

Finalmente la hepatitis preictérica puede cursar con tenosinovitis, poliartritis y lesiones cutáneas, con pocos leucocitos en el líquido sinovial, y antígeno de superficie de hepatitis B positivo.

Tratamiento de la artritis infecciosa no gonocócica

Así como el diagnóstico debe ser precoz, el tratamiento debe ser agresivo. Hay pocos estudios controlados sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico.

La duración del tratamiento es de 2 semanas para artritis por *Haemophilus influenzae*, o estreptococos, y de 3 - 4 semanas para *Staphylococcus aureus*, y bacilos gramnegativos. Si hay osteomielitis acompañante el tratamiento debe prolongarse hasta las 6 semanas.

La ceftriaxona es una opción para las personas sexualmente activas.

En relación con algunos grupos especiales, como los ancianos, hay que tener en cuenta:

Ajustar la dosis de antibiótico a la función renal, vigilar las interacciones (el tratamiento con quinolonas puede producir crisis comiciales por hipo o hiperglucemia. La absorción de quinolonas o tetraciclinas puede disminuir si se administran con compuestos de aluminio, magnesio, o sucralfato, y también con el antihipertensivo quinapril). Los diuréticos de asa pueden disminuir el volumen intravascular subiendo los niveles de los fármacos en sangre y, por tanto, aumentando su toxicidad (Tabla 2).

Tratamiento quirúrgico

- Aspiración con aguja.
- Artroscopia.
- Artrotomía.

No hay criterios para seleccionar uno u otro tipo; no obstante, se recomienda seguir los siguientes criterios:

Iniciar con **aspiración** con aguja si la mayor parte del líquido es drenable.

Aunque no hay estudios prospectivos al respecto, rodilla, codo, tobillo y muñeca inicialmente podrían drenarse con aspiración con aguja, mientras que hombro, cadera y articulación esternoclavicular precisan de drenaje abierto.

El drenaje debe repetirse durante los 7 primeros días, y hasta que los cultivos sean negativos. Deben confirmarse parámetros de mejoría del líquido. Si no hay mejoría debe plantearse drenaje abierto.

La **artroscopia** con lavado se ha empleado con éxito en artritis de rodilla, y en artritis de cadera del niño y cuando existen abundantes detritus, pus denso o tabicaciones. Permite desbridamientos amplios con pequeñas incisiones; no obstante, no es adecuado en pacientes críticos ni sus resultados funcionales son mejores. Con esta técnica se puede adelantar el período rehabilitador.

Artrotomía: Si la articulación debe ser descomprimida urgentemente, por neuropatía o por compromiso circulatorio, cuando la articulación es menos accesible a otros medios como la cadera, sacroilíacas, sínfisis púbica o esternoclavicular; cuando la articulación está dañada por enfermedad previa, o cuando la artritis está complicada con osteomielitis. También cuando el patógeno sólo se puede tratar con aminoglucósido, para mejorar las bajas tensiones de oxígeno en la articulación.

Otras medidas: En la fase aguda la posición de la articulación debe ser en reposo (ej.: rodilla en extensión, codo en flexión de 90°).

A partir del quinto día se iniciarán ejercicios pasivos para preservar el rango de movimiento. Se iniciará la carga en la articulación afecta una vez se haya resuelto la sinovitis y el dolor haya cedido.

Tratamiento de la artritis gonocócica

Aparte de la aspiración, raramente se precisan de otras medidas quirúrgicas.

Las guías del CDC americano recomiendan ceftriaxona 1 gramo cada 24 horas. Si el microorganismo es sensible, pueden usarse tetraciclinas excepto en embarazadas.

El tratamiento parenteral puede continuarse con tratamiento oral con ciprofloxacino - ofloxacino o cefixima hasta completar 7-10 días de tratamiento tras confirmar durante 48 horas la mejoría clínica del paciente (confirmar previamente antibiograma).

Resumen artritis infecciosa

1. Causa más frecuente es la producida por *Staphylococcus aureus*.
2. Grupos de riesgo: artritis reumatoide, lupus, diabéticos.
3. Diagnóstico precoz con artrocentesis (cultivo positivo en el 90% de casos).
4. Iniciar tratamiento antibiótico lo antes posible.
5. Drenajes repetidos durante los 7 primeros días, artrocentesis, artroscopia, o artrotomía.
6. Otras pruebas diagnósticas pueden ayudar al diagnóstico: hemocultivos positivos en el 50%, exudado endocervical, faríngeo, uretral o rectal, serologías.
7. Ecografía herramienta útil para drenaje.
8. Otras técnicas diagnósticas: gammagrafía, TAC, RMN.
9. Duración del tratamiento de 7 días a 6 semanas.

Si hay alergia a penicilina se puede usar espectinomina (2 g im cada 12 h), pero este antibiótico muestra poca actividad frente a infección gonocócica faríngea. Otras opciones son ciprofloxacino, ofloxacino.

Habitualmente no se necesitan medidas más agresivas de tratamiento en este tipo de artritis.

OSTEOMIELITIS

Definición

Infección generalmente bacteriana de la cortical y medular ósea, generalmente de origen bacteriano, aunque puede estar producido por otros microorganismos.

Clasificación

- Clasificación de Waldvogel

- **Osteomielitis por contigüidad** de foco infeccioso (trauma, cirugía ósea o articular, escaras crónicas infectadas).
 - Osteomielitis secundaria a insuficiencia vascular sobre todo en personas con diabetes, y sobre todo con infecciones de partes blandas del pie.
 - Osteomielitis por contigüidad sin insuficiencia vascular. Ambas pueden ser agudas o crónicas.
- **Osteomielitis hematógena** (sobre todo en niños prepúberes, UDVP, pacientes en diálisis, inmunodeprimidos) y en pacientes ancianos.

- Clasificación Cirney y Mader (clasificación anatómico - fisiológica)

Tipo 1: Aguda hematógena, espondilodiscitis y las asociadas a clavos intramedulares.

Tipo 2: Asociadas a diabetes y úlceras por presión.

Tipo 3 y 4: Postraumáticas y hematógenas evolucionadas.

Patogénesis: huésped y microorganismos

El microorganismo más frecuentemente causante de osteomielitis es el *Staphylococcus aureus*. Este microorganismo es capaz de sobrevivir dentro de los osteoblastos. Junto con *Staphylococcus epidermidis* es capaz de formar biofilm, matriz extracelular en la que están embebidos los microorganismos con una modificación en su crecimiento, expresión genética y producción de proteínas. Tienen un sistema de comunicación hormono-like de célula a célula llamado "quorum sensing". El biofilm actúa como una barrera para la difusión de los antibióticos y de los nutrientes.

Diagnóstico

Lo más importante es aislar el microorganismo.

Los hemocultivos habitualmente sólo son útiles en las osteomielitis hematógenas.

La biopsia directa del hueso es la prueba fundamental para el diagnóstico de osteomielitis. Si se hacen biopsias deben procesarse para cultivos en aerobiosis y anaerobiosis. Además procesar muestras para microbacterias y hongos si no hay crecimiento de microorganismos habituales. En las sospechas de infecciones de implantes tomar 5 biopsias profundas en zonas de peridesbridamiento.

No olvidar enviar muestra a anatomía patológica. La presencia de más 5 neutrófilos por campo de alta resolución tiene una S 43 - 84%, y una E 93 - 97%. También es útil la visualización de granulomas que puede orientar al diagnóstico etiológico de tuberculosis.

Estudios de laboratorio

- Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina suelen ser normales a diferencia de la afección ósea metastásica.
- Los leucocitos pueden ser normales.

- VSG y proteína C reactiva (PCR) están elevadas. El mejor parámetro de seguimiento es la PCR.
- La única muestra válida para el diagnóstico de osteomielitis crónica es la biopsia ósea, que deberá realizarse siempre que sea posible para dirigir el tratamiento antibiótico. Los cultivos de las fístulas rara vez son útiles (incluso para *Staphylococcus aureus* tan sólo hay un 28% de correlación entre los antibiogramas de los cultivos de fístula y los de la biopsia ósea).

Estudios de imagen

- **Radiografía:** Es necesaria al diagnóstico y para el seguimiento. La destrucción ósea no es visible hasta los 10 - 21 días de la infección.
- **Ecografía:** Puede ser útil para el diagnóstico precoz y la visualización de colecciones.
- **TAC:** Útil para la visualización de la cortical ósea y los sequestros.
- **RMN:** Más útil para la visualización de tejidos blandos, revela edema óseo (útil para el diagnóstico precoz, pero no para el seguimiento, ya que el edema óseo puede persistir durante meses pese a la curación microbiológica).
- **Gammagrafía:** Con buena sensibilidad aunque sus hallazgos son menos específicos.
 - Difosfonatos son muy útiles en el diagnóstico precoz de osteomielitis. Leucocitos marcados con ¹¹¹Indio o con ⁹⁹Tc, HMPAO son altamente sensibles y específicos.

Algunas especificaciones sobre distintos tipos de osteomielitis

Osteomielitis secundaria a foco contiguo de infección

- Habitualmente se trata de una osteomielitis crónica, asociada a mala vascularización, con focos irregulares de osteomielitis.
- Debe recurrirse a la biopsia ósea para el diagnóstico. En las biopsias puede haber falsos negativos porque las lesiones son parcheadas.
- Los focos infecciosos suelen estar rodeados de esclerosis y hueso neoformado sin vascularización.
- Se producen exacerbaciones durante años, y pueden responder de forma temporal a antibióticos.
- Son comunes las lesiones óseas no cubiertas por piel.
- Los cultivos de las fístulas no suelen ser valorables para el diagnóstico microbiológico.

Osteomielitis secundaria a tejidos poco vascularizados e infección de pie diabético

Un 15% de los diabéticos tendrán problemas con sus pies. Hay que sospechar osteomielitis en un diabético si presenta inflamación de partes blandas, o úlcera de partes blandas de más de 1 semana de duración, sobre todo si se producen en prominencias óseas. Requiere de valoración vascular (doppler) y neurológica.

Existe osteomielitis si se visualiza el hueso en el fondo de la úlcera o se toca con una torunda

Si clínicamente hay dudas con RX normal, la resonancia puede ayudar al diagnóstico.

Diagnóstico por biopsia

En el caso de pequeñas articulaciones el aspirado con aguja fina puede ser una buena alternativa diagnóstica.

Osteomielitis asociada a infección protésica (se detalla en siguiente capítulo)

El riesgo de infección es superior en los 2 primeros años desde su colocación.

La mayoría de los pacientes se presentan con dolor, sin fiebre, y con inestabilidad clínica o radiológica de la prótesis.

Es muy difícil distinguir entre aflojamiento e infección, y se necesita aspiración de líquido articular preoperatoriamente o toma de muestra de la interfase cemento - hueso intraoperatoria para su diagnóstico.

Otros tipos de osteomielitis

- La histología y cultivos de la biopsia ósea son el "gold estándar" para el diagnóstico de osteomielitis.
- La Gammagrafía ósea normal tiene un alto valor predictivo negativo.
- La afectación de la articulación esternocostoclavicular se ha descrito en UDVP y asociadas a catéter.
- Las osteomielitis del calcáneo habitualmente son causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, 2ª a pinchazos intrascapulares en el talón.
- Las osteomielitis del esternón habitualmente son producidas por estafilococos coagulasa negativos y secundarios a cirugía cardíaca.
- La osteomielitis multifocal se asocia a trastornos cutáneos como acné conglobata o pustulosis palmoplantar, habitualmente con cultivos negativos, con resolución espontánea en meses.
- Finalmente mencionar que la osteomielitis es la complicación musculoesquelética más frecuente en pacientes con VIH.

Osteomielitis hematógena

En prepúberes se produce afectación de metáfisis de huesos largos (fémur y tibia). Cuando afecta a adultos afecta sobre todo al cuerpo vertebral. En los neonatos y niños predomina el *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo B, estafilococos coagulasa negativo y otros estreptococos. En los grupos de mayor edad predomina el *Staphylococcus aureus*. En ancianos también pueden ser causadas por gramnegativos.

Clínicamente produce fiebre, escalofríos y dolor óseo, es decir, clínica de bacteriemia.

Osteomielitis vertebral

Se produce por diseminación hematógena vía arterial. Característicamente hay afectación de dos cuerpos vertebrales adyacentes por la irrigación arterial vertebral. Los cuerpos vertebrales más frecuentemente afectados son los últimos cuerpos dorsales o lumbares. El proceso diagnóstico de elección es la biopsia con aguja guiada por TAC. No hay que olvidar enviar muestras para cultivo para aerobios, anaerobios, hongos y

micobacterias. Si los resultados son negativos debe realizarse una biopsia abierta.

Osteomielitis por *Micobacterium tuberculosis*

- Cualquier hueso puede estar afecto, pero la afección ósea suele ser única.
- En niños y adolescentes se afecta la metáfisis de huesos largos, en adultos el esqueleto axial, seguido de fémur proximal, rodilla y pequeños huesos de manos y pies.
- 60% de los pacientes con tuberculosis ósea tienen algún dato de tuberculosis extraósea.
- Los cultivos para *Micobacterium tuberculosis* son positivos en el 60% de los pacientes.

Manejo terapéutico

En primer lugar son necesarias unas medidas profilácticas pre-cirugía, como son: limpieza de la zona, profilaxis antibiótica y quirófanos con flujo laminar.

En los pacientes sometidos a limpieza quirúrgica, los antibióticos se administran 30 minutos antes de la incisión y no más allá de las 24 horas postcirugía.

En fracturas abiertas con tratamiento antibiótico antes de las 6 horas desde la fractura, y tratamiento quirúrgico precoz, la administración de cefalosporinas de 1ª o 2ª generación durante 24 horas es suficiente.

En casi todos los casos suele ser necesario la combinación de tratamiento quirúrgico y médico. En las osteomielitis hematógenas suele ser suficiente el tratamiento farmacológico, en las osteomielitis crónicas para conseguir la curación hay que retirar los sequestrós. Raras veces se puede curar la osteomielitis crónica sin tratamiento quirúrgico.

Si no hay mejoría clínica en 1 semana pensar en la existencia de posibles complicaciones (absceso subcutáneo, subperióstico, intramedular o sequestró) (Tabla 3).

Utilizar monoterapia excepto en infecciones protésicas y en osteomielitis crónicas.

Duración del tratamiento de 4 - 6 semanas, parenteral, aunque si se usan quinolonas o fármacos como Linezolid con buena biodisponibilidad oral se pueden disminuir los tiempos de medicación parenteral, continuándola con medicación oral hasta completar los tiempos de tratamiento.

La Clindamicina tiene una excelente biodisponibilidad oral y penetración ósea, y se recomienda para los tratamientos a largo plazo, siempre que el microorganismo presente sensibilidad a la misma.

La asociación quinolona y rifampicina es una buena opción oral para osteomielitis por *Staphylococcus aureus*.

Ceftriaxona parenteral es una opción para pacientes ambulatorios con osteomielitis aguda por *Staphylococcus aureus*. Su llegada al hueso es del 10 - 20%, alcanzando-

Tabla 3. Tratamiento antibiótico en la osteomielitis

Microorganismo aislado	Tratamiento de elección	Alternativas
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín sensible	Cloxacilina 2 g cada 4 - 6 h o cefazolina 2 g/8 h	Cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima) o Clindamicina 600 mg/6 h o vancomicina 1 g/12 h o Ciprofloxacino oral 750 mg cada 12 h o levofloxacino combinados con rifampicina 600 - 900 mg/d
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente* <i>Streptococcus sp</i> (grupo A, grupo B, B hemolíticos, <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Vancomicina 1 g/12 h Penicilina G sódica 12 - 20 millones de unidades /d	Teicoplanina 400 mg/24 h, primer día cada 12 h Clindamicina 600 mg/6 h o eritromicina 500 mg/6 h o Vancomicina 1 g/12 h
Bacilos entéricos gramnegativos	Quinolona (ciprofloxacino 400 - 750 mg/12 h, con posología oral precozmente)	Cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona 2 g/24 h, cefepime)
<i>Serratia sp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacilina 2 - 4 g/4 h y aminoglucósidos+	Cefepime 2 g/12 h o quinolonas y aminoglucósido (de acuerdo a la sensibilidad, en una dosis diaria)
Anaerobios	Clindamicina 600 mg/6 h	Ampicilina sulbactam 2 g/8 h o metronidazol para anaerobios gramnegativos 500 mg/8 h
Infecciones mixtas por aerobios y anaerobios	Ampicilina sulbactam 2 - 3 g/6-8 h o amoxicilina con ácido clavulánico 1 - 2 g/8 h	Imipenem 500 mg/6 h

Notas: Todas las dosis mencionadas son para función renal y hepáticas normales, debiendo de ajustarse en caso de insuficiencia renal o hepática.
 *La mayor parte de los estafilococos coagulasa negativos son meticilín resistentes debiendo tratarse con vancomicina o teicoplanina.
 +Dependiente de las sensibilidades. Cefepime, piperazilina tazobactam, meropenem, o imipenem son buenas alternativas.
 = En caso de gramnegativos aerobios resistentes a amoxicilina con ácido clavulánico.

se dosis suficientes dados los altos niveles conseguidos en sangre.

Infección de prótesis articular

Clasificación de la infección de prótesis articular

Precoz postoperatoria: Síntomas que comienzan entre 2 - 4 semanas tras la cirugía. Sospecharla si hay dolor persistente tras la cirugía, fiebre, enrojecimiento y dolor. Microorganismos más frecuentes: *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos.

Crónica tardía: Al mes de la cirugía. Comienzo insidioso, dolor persistente tras la cirugía. Microorganismos más frecuentes: Estafilococos coagulasa - negativos, *Propionibacterium sp*, anaerobios y *S. aureus*.

Hematógena: > 2 años. Aguda. Fiebre, dolor, enrojecimiento, hinchazón después de un largo período asintomático. Los microorganismos más frecuentes: Estreptococos, *S. aureus*, y bacilos gramnegativos.

Factores que se asocian a la infección protésica precoz

- Artritis reumatoide u otras enfermedades sistémicas.
- Infecciones no articulares periquirúrgicas.
- Infección previa de la articulación o del hueso adyacente.
- Cirugía previa de la articulación.
- Duración prolongada de la cirugía.
- Alto número de personas en el quirófano.

- Sangrado postquirúrgico o formación de hematoma.
- Edad avanzada.
- Otros factores como: diabetes, hospitalización prolongada previa a la cirugía, malnutrición, y tratamiento inmunosupresor.

Infección de prótesis - etiología (distintas series) %

<i>Estafilococos coagulasa-negativos (ECN)</i>	20 - 25
<i>S. aureus</i>	20 - 25
<i>Polimicrobianas</i>	14 - 19
Bacilos gramnegativos	8 - 11
<i>Streptococcus sp</i>	8 - 10
<i>Anaerobios</i>	6 - 10
<i>Enterococcus</i>	3
Otros	10

Infección protésica. Patogénesis

La mayoría de las infecciones que ocurren en los primeros tres meses tras la colocación de una prótesis articular suelen ser infecciones por contaminación intraoperatoria, de la herida quirúrgica, de la piel o de persona u objetos del quirófano. El 75% son producidas por cocos grampositivos.

Además los pacientes que presentan dehiscencia de la herida quirúrgica pueden tener infección protésica por diseminación por contigüidad por microorganismos como los gramnegativos.

Las infecciones tardías habitualmente se producen por diseminación hematógena, siendo el *Staphylococcus aureus* el responsable en el 50% de los casos.

Mecanismos de resistencia bacteriana

- I. Los antibióticos llegan con dificultad al implante protésico.
- II. Los biomateriales inhiben el sistema inmune.
- III. Colonización de la superficie protésica por las bacterias.
- IV. Existencia de bacterias intracelulares.
- V. Formación del biofilm: Matriz extracelular en la que están embebidos los microorganismos con una modificación en su crecimiento, expresión genética y producción de proteínas. Tienen un sistema de comunicación hormono-like de célula a célula llamado "quorum sensing". El crecimiento en el biofilm no es exponencial, sino lento o estacionario. El test para estudiar la actividad antimicrobiana frente a microorganismos en fase estacionaria se llama *concentración eliminadora del biofilm: BEC*, y es más adecuado que la clásica CMI (*concentración mínima inhibitoria*). Así, por ejemplo, la Rifampicina a dosis habituales tiene buena BEC frente a los estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*. Ciprofloxacino tiene buena BEC frente a *Salmonella spp* o *E. coli* en fase estacionaria, sin embargo se incrementa 200 veces cuando se testa frente a la fase estacionaria de *Staphylococcus epidermidis*. Los Beta-lactámicos tienen pobre actividad frente a bacterias en crecimiento estacionario. Los Glicopéptidos se inhiben por el Slime. En general se requieren concentraciones entre 10-100 veces superiores de antibióticos a las CMI habituales, para conseguir concentraciones bactericidas frente a las bacterias de lento crecimiento (Tabla 4).

- **Antibióticos con biodisponibilidad oral superior al 80%:** Cefalexina, doxiciclina, cotrimoxazol, levofloxacino, moxifloxacino, metronidazol, fluconazol, rifampicina.

¿Cuándo debe considerarse una prótesis infectada?

Son altamente específicos de infección:

- Crecimiento del mismo microorganismo en dos o más cultivos de líquido sinovial o tejido periprotésico.
- Cuando un único cultivo es positivo y el crecimiento de un microorganismo virulento es significativo (*Staf. aureus*), pero si crece *Staf. epidermidis* puede tratarse de un contaminante.
- Líquido sinovial purulento en el lugar del implante.
- Tejido periprotésico con inflamación aguda en el examen histopatológico.
- Presencia de tracto o fístula que comunique con la prótesis.

Apoyan el diagnóstico:

- Manifestaciones clínicas: dolor, inflamación, etc.
- Datos laboratorio: leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva.
- Pruebas de imagen.

La especificidad de estos criterios es alta, pero hay pacientes que pueden no cumplirlas.

Pruebas complementarias a realizar

Análíticas

La *velocidad de eritrosedimentación (VSG)* es un índice hematimétrico indicador de inflamación. Se eleva en las infecciones protésicas pero es poco fiable ya que después de la cirugía puede permanecer alto hasta 6 meses.

La *proteína C reactiva (PCR)* es un indicador muy sensible de inflamación post cirugía y se normaliza en torno a la tercera semana; es, pues, un índice muy útil para el seguimiento de estas infecciones.

Una proteína C reactiva y una VSG normales tienen un altísimo valor predictivo negativo (superior al 95%) para excluir infección protésica.

Cultivos

No se recomienda el cultivo de la *secreción que aparece en la herida operatoria*, ya que no hay correlación entre los microorganismos causantes de infección activa y los de la superficie que pueden ser microorganismos colonizantes - contaminantes. Deben evitarse los cultivos con torunda.

En el *líquido articular* el gram sólo es positivo en el 25% de los casos, y recordar que un cultivo negativo no excluye la infección. En un estudio reciente utilizando los criterios descritos para la infección de prótesis, un recuento de leucocitos en líquido sinovial superior a 1.700 por mm³ o un hallazgo de más del 65% de neutrófilos tiene una sensibilidad para la infección protésica del 94 - 97%, con una especificidad del 88 - 98% en pacientes sin enfermedad inflamatoria articular previa.

El gram del líquido sinovial y del tejido periprotésico tiene una sensibilidad del 26%, y una especificidad del 97%.

La sensibilidad del cultivo del tejido periprotésico oscila entre el 65 - 94%. Deben tomarse al menos tres muestras de tejido intraoperatorio para cultivo.

El *cultivo de las muestras obtenidas en el block* tienen alto valor diagnóstico si las muestras tomadas fueron de la *interfase hueso - cemento*, **se considera infección más de tres muestras positivas.**

Anatomía patológica

En el **estudio histológico** el hallazgo de más de *cinco polimorfonucleares por campo de 400 aumentos en cinco campos diferentes es criterio positivo de infección.*

La inflamación aguda en tejido periprotésico se define como la presencia de 1 a 10 neutrófilos en microscopio a 400 aumentos. S 80%, E 90%. Si se observan más de 10 se consiguen sensibilidades y especificidades superiores al 90%.

Pruebas de imagen

La radiografía simple es un marcador tardío de infección, ya que se necesita seis meses de infección para mostrar cambios. Es de utilidad en las formas crónicas. Los signos característicos son: la osteólisis periprotésica, la imagen radiolúcida mayor de 2 mm entre el hueso y el cemento y los cambios de posición en el implante. Son sugestivos pero no específicos de infección dado, puesto que no se diferencian del aflojamiento.

La ecografía es muy útil para localizar colecciones ya sean abscesos o hematomas y sirve de guía para la punción aspiración, sobre todo en las prótesis de rodilla y de cadera. El líquido articular que muestra proteínas elevadas, consumo de glucosa y

Tabla 4. Concentraciones de antibióticos en hueso infectado de forma experimental por *Staphylococcus aureus*

Antibiótico	Concentración sérica (mg/ml)	Concentración en hueso (mg/g)	%
Clindamicina (70 mg/kg)	12,1	11,9	98
Vancomicina (30 mg/kg)	36,4	5,3	14,5
Nafcina (40 mg/kg)	21,8	2,1	9,6
Tobramicina (5 mg/kg)	14,3	1,3	9,1
Cefazolina (15 mg/kg)	67,2	4,1	6,1
Cefalotina (40 mg/kg)	34,8	1,3	3,7

celularidad con predominio de polimorfonucleares es de alta sospecha para infección.

Gammagrafía ósea con tecnecio marcado (^{99}Tc MDP) no distingue entre infección y aflojamiento. El uso de leucocitos marcados con ^{111}In o ^{99}Tc mejoran la sensibilidad con respecto a estudios anteriores pero no en infecciones de bajo grado. El uso de ciproxina marcada es un avance importante en este tipo de estudios, su negatividad es altamente indicadora de ausencia de infección aunque no lo descarta de forma absoluta.

Gammagrafía con tecnecio - ^{99m}Tc - unido a anticuerpos monoclonales anti - NCA - 90 tienen una precisión del 81% para diagnosticar infección de la artroplastia.

Tratamiento de la infección protésica

Es fundamental un tratamiento quirúrgico precoz.

En la infección protésica precoz no debe posponerse más allá de los 7 días del diagnóstico. En la infección protésica tardía debe realizarse recambio protésico si las condiciones del paciente lo permiten.

Posibilidades terapéuticas

1. Desbridamiento y antibioticoterapia prolongada

Indicado en infecciones protésicas precoces y en infecciones protésicas hematógenas con manifestaciones clínicas de menos de 1 mes de evolución y en presencia de prótesis articular estable (Fig. 1).

2. Retirada de prótesis y reimplante

Indicado en infección protésica tardía crónica con prótesis aflojada. Puede hacerse en un tiempo o en dos tiempos.

- A. *Cirugía de un tiempo*: En el mismo acto quirúrgico se retira la prótesis infectada y se coloca la nueva prótesis acompañada de antibiótico en cemento y antibioticoterapia sistémica. Esta opción se puede emplear si hay ausencia de pus al abrir la articulación y hay aislamiento de microorganismos poco virulentos, y los tejidos blandos están poco afectados.
- B. *Cirugía en dos tiempos*: En un primer tiempo se retira la prótesis infectada y se continúa con antibioticoterapia sistémica iv 4 - 6 semanas entre retirada y el reimplante. Posteriormente se suspende el antibiótico durante 2 semanas antes del reimplante. En la reimplantación se deben tomar muestras para AP y microbiología a ser posible antes de la profilaxis antibiótica, y aunque esto aumenta las infecciones de las heridas quirúrgicas, mejora la rentabilidad diagnóstica de persistencia de la

infección ósea en el momento del reimplante de la nueva prótesis.

3. Tratamiento antimicrobiano supresor crónico

Indicado en la infección tardía crónica con prótesis estable e imposibilidad de reimplante.

4. Retirada de prótesis sin reimplante y antibiótico

En la infección crónica con prótesis aflojada e imposibilidad o fracaso del reimplante.

5. Amputación: Imposibilidad de controlar la infección con los anteriores tratamientos

Infección crónica con prótesis aflojada e imposibilidad o fracaso del reimplante.

Condiciones que deben cumplirse para conservar el implante sin recambio protésico con opciones de curación de la infección protésica

El desbridamiento con retención de la prótesis es una alternativa razonable si:

- La duración de los signos y síntomas clínicos es menor a 2 - 3 semanas.
- La prótesis está estable y con razonable funcionalidad.
- No hay afectación grave de partes blandas.
- No está producida por microorganismos de difícil tratamiento antibiótico, como *Staphylococcus aureus* meticilina resistente u otros microorganismos multirresistentes.
- Hay dificultades técnicas para la retirada de la prótesis o, en general, si la conservación de ésta es eficaz en términos de calidad de vida para el paciente, si tenemos en cuenta los costes.

Se han descrito tasas de curación, que oscilan entre el 8 y el 40% en series que incluyen formas tardías, y estas cifras pueden ascender hasta el 90 - 100% en pacientes más seleccionados con infección precoz no producida por *S. aureus*.

Los pacientes con *infección hematógena* también se benefician de esta estrategia conservadora, con *tasas de curación que oscilan entre el 50 y el 83%* según el microorganismo causante (mejor pronóstico en infección protésica aguda estreptocócica).

Otros comentarios

- Importancia de la correcta profilaxis antibiótica.
- En general drenaje con irrigación y succión durante tres días es mejor que drenaje sólo.

Tabla 5. Infección protésica, dosificación por microorganismos

Microorganismo aislado	Tratamiento	Dosis	Vía
<i>Staphylococcus aureus</i> o coagulasa negativo metilín sensible	Cloxacilina ¹ más Rifampicina durante 2 semanas, seguidos por Rifampicina más (ciprofloxacino o levofloxacino)	2 g/6 h 450 mg/12 h 750 mg/12 h 500 mg/12 h	iv po o iv po po
<i>Staphylococcus aureus</i> o coagulasa negativo metilín resistente	Vancomicina más Rifampicina durante 2 semanas seguido de Rifampicina más (Ciprofloxacino ² o levofloxacino ² o teicoplanina ³ o ácido fusídico ³ o sulfametoxazol trimetoprim o tetraciclina (ej.: Doxiciclina))	1 g/12 h 450 mg/12 h 450 mg/12 h 750 mg/12 h 500 mg/12 h 400 mg/24 h 500 mg/8 h 800-160 mg/8 h 100 mg/12 h	iv po o iv po o iv po po iv o im po po po
<i>Streptococcus sp</i> (grupo A, grupo B, B hemolíticos, <i>Streptococcus pneumoniae</i>), excepto <i>S. agalactiae</i>	Penicilina G o ceftriaxona durante 4 semanas seguida de amoxicilina	5 millones/6 h 2 g/24 h 750 mg - 1 g/8 h	iv iv po
<i>Enterococcus sp</i> penicilín sensible y <i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G o ampicilina o amoxicilina más aminoglucósido = 2 - 4 semanas seguida de amoxicilina	5 millones/6 h 2 g/4 - 6 h 750 mg - 1 g/8 h	iv iv po
Bacilos entéricos gramnegativos (quinolonas sensibles)	Ciprofloxacino	750 mg/12 h	po
No fermentadores (ej.: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ceftazidima o cefepime más aminoglucósido ⁴ durante 2 semanas seguido de ciprofloxacino	2 g/8 h 2 g/8 h 750 mg/12 h	iv po po
Anaerobios ⁵	Clindamicina 2 - 4 semanas seguido de clindamicina	600 mg/6 - 8 h 300 mg/	iv po
Infecciones mixtas por aerobios y anaerobios (sin estafilococos metilín resistente)	Amoxicilina clavulánico + o carbapenem durante 2 - 4 semanas seguido por régimen individual según susceptibilidad antimicrobiana	2 g/8 h	iv iv

• La susceptibilidad antimicrobiana al patógeno responsable debe ser determinada antes del tratamiento.

• La duración total del tratamiento antimicrobiano en pacientes en los que no se retire la prótesis, o en los que se retire y se instale otra en el mismo acto quirúrgico debería ser de tres meses para la prótesis de cadera, y seis meses para la prótesis de rodilla.

¹ En pacientes con hipersensibilidad retardada, se puede utilizar cefazolina 2 g cada 8 horas iv. En pacientes con hipersensibilidad inmediata, la penicilina debe ser sustituida por vancomicina 1 g cada 12 horas iv.

² En *Staf aureus* metilín resistente no deberían emplearse las quinolonas, ya que la resistencia antimicrobiana puede aparecer durante el tratamiento.

³ Teicoplanina, ácido fusídico y amoxicilina con ácido clavulánico intravenoso no están aprobados por la FDA para este diagnóstico.

⁴ Aminoglucósidos pueden administrarse en una única dosis.

⁵ Cómo alternativa, penicilina G (5 millones de unidades cada 6 horas intravenosas), para tratar anaerobios gram +, como es el caso de *Propionibacterium acnes*, y metronidazol 500 mg cada 8 horas intravenoso u oral para anaerobios gramnegativos, como, por ejemplo, *Bacteroides sp*.

- Parece ser que el ambiente de flujo laminar en quirófano disminuye la incidencia de infección protésica.
- Para el diagnóstico de infecciones con bajo grado de inoculo, deben suspenderse los antimicrobianos al menos dos semanas antes de la toma de muestras.
- Si se plantea revisión quirúrgica no dar profilaxis prequirúrgica hasta la toma de muestras.

- Si se retira la prótesis o sus componentes, ésta debe ser cultivada en medios enriquecidos.
- Puede hacerse RMN a las prótesis de titanio o tántalo.
- Rifampicina es un excelente fármaco, pero nunca debe ser usado en monoterapia. Es útil frente a infecciones por *Staphylococcus spp* metilín sensibles y metilín resistentes, actúa en fase estacionaria bacteriana, tiene capacidad

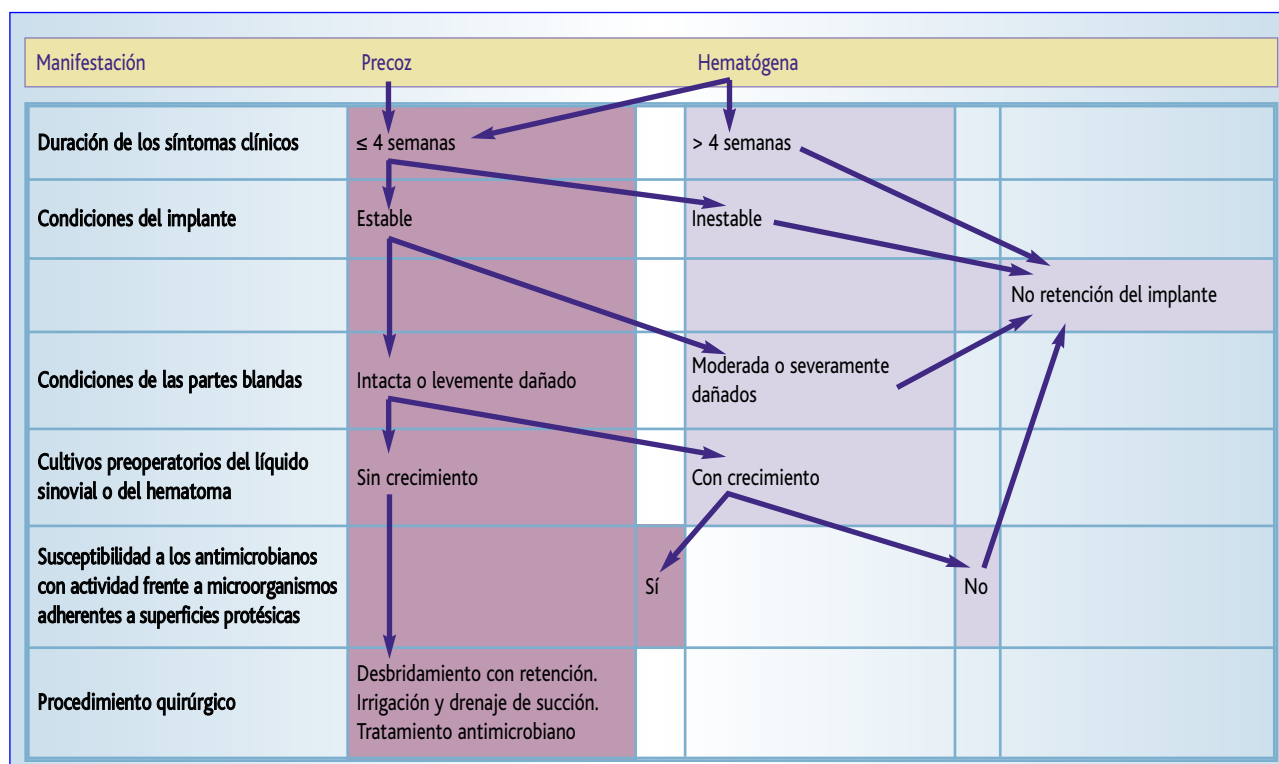


Fig. 1. Infección protésica precoz, o por diseminación hematógena aguda.

de penetración extra e intracelular, es útil para tratamientos orales, con buena tolerabilidad en tratamientos prolongados, pero nunca debe usarse en monoterapia. Se utiliza asociada con fluorquinolonas, cotrimoxazol o ácido fucsídico. Un estudio que combina ácido fucsídico con rifampicina tiene un éxito del 55%. Otras combinaciones son doxiciclina, septrim, linezolid.

- El uso de quinolonas a largo plazo también se ha demostrado útil.

Tratamiento antibiótico

En cuanto a los tiempos de tratamiento antibiótico en estas estrategias, se recomienda: un mínimo de dos semanas previo al recambio en un tiempo (Tabla 5).

Dos a cuatro semanas entre la retirada de la prótesis infectada y la reimplantación de la nueva prótesis en segundo tiempo. En los casos de infección protésica aguda por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente u otros microorganismos multirresistentes prolongar el intervalo de tratamiento antibiótico a 6 - 8 semanas, dejando dos semanas sin antibioterapia previas a la nueva cirugía para poder obtener muestras en quirófano.

Bibliografía

- Barberán J. Infecciones osteoarticulares. En Protocolos Enfermedades infecciosas. SEMI 2004;201-26. <http://www.fesemi.org/publicaciones/protocolos/index.php>
- Darouiche R. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422-9.
- GAIO. Grupo de Apoyo para el Manejo de la Infección Osteoarticular. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la infección de prótesis articular o con material de síntesis 2008. Avalado por el Colegio Oficial de Médicos de Madrid. <http://www.fundación-icomem.org/inicio.htm>
- Goldenberg D, Sexton D. Bacterial (no gonococcal) arthritis in adults. En UPTODATE versión 16.1. 2008. En <http://www.uptodate.com>
- Guerrero A, Ariza J, Gomis M, Barberán J, Sánchez C, Barros C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. En Aguado JM, Almirante B, Fortín J. Eds. Protocolos clínicos de la SEIMC. <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
- Ivancevic V, Perka C, Hasart O, Sandrock D, Munz DL, Ivaneeviae V. Imaging of low grade bone infection with a technetium-99m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:547-51.
- Lew D, Waldvogel F. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364: 369-79.
- Mackowiak P. Diagnosis of osteomyelitis in adults. En UPTODATE versión 16.1. 2008. En <http://www.uptodate.com>
- Mader JT, Shirliff ME, Bergquist SC, Calhoun J. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1991;Mar:47-65. Review.
- Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007;297:1478-88.
- Shirliff E and Mader J. Acute Septic Arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002;Oct:527-44.
- Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004;117:556-62.
- Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999;58:214-9.
- Widmer A. New Developments in Diagnosis and Treatment of Infection in Orthopedic Implants. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 2):S94-106.
- Zimmerli W, Trampuz A, and Ochsner P. Review article, Current concepts. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
- Gómez Rodríguez M. Artritis y espondilodiscitis piógenas en Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª edición, 2008. Editorial médica panamericana.

Infecciones comunes de la piel y partes blandas

J. Barberán

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla". Madrid

Epidemiología y etiopatogenia

Las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos (IPTB) son aquellas que afectan la piel, el tejido celular subcutáneo, la fascia profunda y/o el músculo. Son unas de las más prevalentes por la exposición de la piel al medio ambiente y generalmente leves o moderadas, aunque en ocasiones adquieren tal gravedad que comprometen la vida de los pacientes.

Las IPTB pueden estar producidas por cualquier agente biológico, pero las bacterianas son las más frecuentes en nuestro medio y se caracterizan por ser inespecíficas desde el punto de vista etiológico, es decir, un agente produce múltiples cuadros clínicos y una infección puede ser debida a varios microorganismos. No obstante, hay una buena relación entre algunas entidades clínicas y ciertos patógenos. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y los anaerobios de la flora intestinal (*Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Clostridium spp*) son las bacterias predominantes, y en muchas ocasiones se asocian dando lugar a infecciones mixtas. Existen otros patógenos relacionados con situaciones específicas como *Pasteurella multocida* y *Eikenella corrodens* con mordeduras, *Vibrio vulnificus* y *Mycobacterium marinum* con heridas en medio acuático salado y *Aeromonas spp* y *Plesiomonas spp* con heridas en agua dulce.

En la mayoría de las ocasiones los microorganismos alcanzan la profundidad de la piel y los tejidos blandos a través de soluciones de continuidad en la superficie cutánea o aprovechando hendiduras naturales como los folículos pilosos. Pero también pueden hacerlo por vía hematógena desde lugares lejanos. Así mismo, la piel puede servir de expresión de muchas infecciones de otras localizaciones a través de toxinas, reacciones inmunoalérgicas o anomalías en la coagulación. En el desarrollo de la infección influyen el tamaño del inóculo, la sinergia bacteriana entre aerobios y anaerobios y determinadas situaciones del paciente (reducción del flujo arterial, estasis venoso o linfático, inflamaciones locales, cuerpos extraños, diabetes mellitus, inmunodepresión, alcoholismo, malnutrición, etc.). La necrosis es bastante común en las IPTB y en su aparición intervienen el ejercicio de una presión sobre la zona, la trombosis vascular secundaria a la heparinasa que producen los anaerobios y las toxinas bacterianas.

Clasificación

La clasificación de las IPTB se puede hacer atendiendo a varios criterios. Una forma de hacerlo es distinguiendo las primarias de las secundarias a lesiones previas y las que se acompañan de necrosis de las que no lo hacen (Tabla 1).

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser precoz para reducir la morbilidad y mortalidad del proceso.

Diagnóstico clínico

Se basa en los antecedentes y manifestaciones clínicas del paciente. Algunos cuadros permiten el diagnóstico a primera vista, como sucede con algunos de los siguientes procesos.

El **impétigo** es una infección superficial de la piel que afecta más a la población infantil. Se caracteriza por vesículas, a veces rodeadas de un pequeño halo inflamatorio, que evolucionan a costras pruriginosas de aspecto acaramelado, localizadas en las zonas expuestas (cara, brazos y la parte distal de las piernas) y suelen acompañarse de adenopatías regionales. *S. pyogenes* es el principal agente causal, al que sigue *S. aureus*. En los pacientes inmunodeprimidos hay que considerar también a *Bacillus cereus*.

La **foliculitis** consiste en la formación de pequeñas pápulo-pústulas centradas en un folículo piloso, rodeadas por un eritema. Habitualmente es debida a *S. aureus*, pero también puede estar originada por *P. aeruginosa* (si ha habido contacto previo con agua), enterobacterias, *Malassezia furfur* y *Candida*.

El **forúnculo** es un nódulo profundo y doloroso de color rojizo constituido por un esfacelo o clavo, que a menudo se desarrolla a partir de una foliculitis. Predomina en áreas con abundantes folículos pilosos, fricción repetida y gran perspiración, como la cara, el cuello, las axilas y los glúteos, y son factores predisponentes la obesidad, la edad avanzada, la corticoterapia, las alteraciones de los fagocitos y la diabetes mellitus. *S. aureus* es el microorganismo productor. La coalescencia de varios forúnculos contiguos ocasiona una tumefacción extensa y profunda con abundantes orificios por los que se drena la supuración, denominada **ántrax**.

La **hidrosadenitis** se manifiesta por un aumento del tamaño de las glándulas apocrinas, localizadas en las axilas y en las áreas genital y perianal, previamente obstruidas por tapones de queratina. Posteriormente, se transforman en nódulos palpables, dolorosos y calientes al tacto, y más adelante se fistulizan con salida de secreción purulenta. La etiología depende de la zona anatómica, pero en general suele estar causada por estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli*, *Proteus spp* y anaerobios.

Tabla 1. Clasificación de las IPTB

Primarias		Secundarias
<i>Sin necrosis</i>	<i>Con necrosis</i>	<i>Mordeduras</i> Infección de la herida quirúrgica Infección del pie diabético Infección de úlceras por presión Otras
Impétigo	Celulitis	
Foliculitis	Fascitis	
Forúnculo	Mionecrosis	
Ántrax		
Hidrosadenitis		
Erisipela		
Celulitis		
Piomiositis		

La **celulitis** se caracteriza por una extensa lesión eritematosa, edematizada, caliente, dolorosa y de bordes pocos definidos. Suele haber una linfadenopatía regional satélite, fiebre y malestar general. La bacteriemia sólo aparece en el 10% de los casos y es fácil la complicación con tromboflebitis si la infección se localiza en una extremidad inferior, sobre todo en ancianos. Su aparición se ve favorecida por soluciones de continuidad en la piel, a veces difíciles de ver. Los agentes productores más frecuentes son *S. pyogenes* y *S. aureus*, aunque si ha habido actividades acuáticas hay que considerar otros como *A. hydrophila*, *V. vulnificus* y *M. marinum*.

La **erisipela** es otra entidad típicamente estreptocócica, sobre todo por *S. pyogenes*. Se presenta por una placa indurada, de color rojo brillante, con el aspecto típico de "piel de naranja", dolorosa, caliente y de márgenes ligeramente sobreelevados que delimitan bien la zona dañada. La fiebre y los escalofríos son comunes y preceden a la lesión local.

La **piomiositis** consiste en un absceso en el espesor del músculo sin necrosis asociada. Es frecuente en zonas tropicales y en pacientes VIH positivos. La mayoría son causadas por *S. aureus* y de origen hematógeno.

La **gangrena gaseosa** o **mionecrosis clostridiana** (*Clostridium perfringens* en el 80 - 90% de las ocasiones) es una infección muscular tóxica y fulminante, que suele tener su origen en heridas profundas muy sucias y con gran destrucción tisular. Se inicia por un dolor local intenso y progresivo. Aparece un exudado serosanguinolento de olor nauseabundo de marcado carácter dulzón, que a la tinción de Gram muestra abundantes bacilos grampositivos y escasos polimorfonucleares. Los músculos están pálidos, carecen de elasticidad y contractilidad y no sangran al corte. En la vecindad de la herida, la piel se torna de color bronceo amarillento, aparecen flictenas de contenido sanioso y es posible palpar la crepitación. Las manifestaciones sistémicas con *shock* y fracaso cardíaco, respiratorio y renal están desde el principio del cuadro. Esta forma de mionecrosis hay que distinguirla de las no clostridianas: por estreptococos anaerobios, por *Aeromonas hydrophila* y la gangrena vascular infectada.

Las **fascitis necrosantes** engloban un grupo extenso de procesos difusos de los tejidos blandos asociados a necrosis, en los que la infección se limita inicialmente a la fascia superficial (tejido celular subcutáneo). Desde el punto de vista

etiológico se clasifican en dos tipos: tipo 1 o polimicrobiana causada por anaerobios (*Bacteroides* y *Peptostreptococcus*) junto a anaerobios facultativos como grampositivos y enterobacterias, que suele observarse en heridas postraumáticas y tras la cirugía abdominal contaminada - sucia; y tipo 2 o monomicrobiana originada por *S. pyogenes*, aunque en ocasiones se asocia *S. aureus*. En los primeros estadios las manifestaciones cutáneas pueden estar ausentes o ser poco llamativas, por lo que es determinante un alto índice de sospecha. La extensión del edema en la piel más allá de la zona de eritema, la presencia de vesículas cutáneas y de crepitación, y la ausencia de linfangitis y linfadenitis debe hacer sospechar una posible afección necrosante del tejido celular subcutáneo. Posteriormente, la zona afectada se vuelve eritematosa, brillante, tumefacta, de consistencia leñosa, caliente y dolorosa, si bien, con la evolución y la destrucción de la inervación aparece un área anestésica. Más adelante, la piel toma un color oscuro y surgen ampollas de contenido sanioso. La toxicidad sistémica es importante y la fiebre es elevada. Las fascitis necrosantes se localizan primordialmente en las extremidades inferiores, abdomen y periné. Varias entidades descritas con distintos nombres (celulitis sinérgica necrosante, úlcera crónica o gangrena sinérgica progresiva; gangrena estreptocócica hemolítica de Meleney; gangrena de Fournier, gangrena idiopática del escroto o flemón perianal; y celulitis necrosante sinérgica gramnegativa) son hoy consideradas fascitis necrosantes.

En el diagnóstico clínico de las infecciones necrosantes graves, lo realmente interesante es determinar la extensión de la lesión, las estructuras afectadas (tejido celular subcutáneo, fascia profunda o músculo) y el grado de afección general. La detección precoz es fundamental por la gravedad que entraña, aunque al comienzo puede ser difícil debido a la poca o nula afectación cutánea.

Las **infecciones por mordeduras** causan celulitis con linfangitis. Pueden extenderse por contigüidad a los tejidos más profundos y producir osteomielitis y/o artritis, pero también bacteriemias con infecciones distantes (endocarditis, meningitis, etc.). Los microorganismos productores son los de la flora bucal aerobia y anaerobia y *S. aureus*. En las humanas son además frecuentes *Eikenella corrodens* y en menor medida *Actinomyces*, en las de gato *Pasteurella multocida*, y en las de rata *Clostridium tetani*, *Leptospira*, *Francisella tularensis*, *Spirillum minus* y *Streptobacillus moniliformis*, causantes de la fiebre por mordedura de este roedor.

La **infección de la herida quirúrgica** se puede confundir con la inflamación local derivada del acto quirúrgico y con la fiebre no infecciosa del enfermo intervenido por algunas complicaciones (reabsorción de hematomas, reacciones a medicamentos, embolismo pulmonar, etc.). Las manifestaciones de la infección suelen comenzar 48 - 72 horas después de la cirugía, incluso semanas más tarde cuando se ha colocado material protésico. Una excepción son las infecciones por *S. pyogenes* o *Clostridium*, donde la toxicidad sistémica aparece en los dos primeros días por las toxinas que generan. En las infecciones superficiales el dolor, la tumefacción de los bordes y la secreción purulenta son los signos más evidentes. En la infección profunda es muy sugerente la dehiscencia de la sutura o una fístula en la cicatriz con supuración. Las manifestaciones generales como fiebre, malestar general, etc., pueden estar presentes en cualquier tipo de infección, aunque son más frecuentes en las profundas o cuando un órgano o una cavidad están afectados.

Las **úlceras por presión** y las del pie diabético (vasculares y neuropáticas) son muy susceptibles a la contaminación bacteriana y posterior infección con supuración maloliente, esfacelos, celulitis periférica y fiebre en ocasiones. Su etiología suele ser polimicrobiana, con participación de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios.

Las **técnicas de imagen** son de gran utilidad en el diagnóstico clínico. La radiografía simple muestra la existencia de gas en los tejidos o de cuerpos extraños, la hinchazón muscular, la obliteración de planos lucentes intermusculares y el edema superficial subcutáneo. La ecografía pone de manifiesto la presencia de colecciones líquidas en la profundidad. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc MDP (tecnecio 99 metaestable metilén difosfonato) en sus fases tardías (3ª y 4ª) ayuda a distinguir la afección ósea de la de las partes blandas, y las realizadas con ⁶⁷Ga o leucocitos marcados con ¹¹¹In o ^{99m}Tc HMPAO (tecnecio 99 metaestable hexametilpropilenoamina oxima) un proceso infeccioso del de otra naturaleza. La tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las pruebas más específicas y señalan con gran precisión el lugar y la extensión de la infección, siendo de particular interés en localizaciones como cabeza, cuello y zonas próximas al esqueleto axial.

La exploración quirúrgica es el mejor método para el conocimiento del alcance de la lesión. La introducción de un dedo o un estilete a través de una incisión cutánea permite determinar la profundidad y la extensión de la separación de los planos interfasciales.

Las alteraciones en los análisis son inespecíficas; no obstante, se aconseja realizar unos básicos generales para valorar la gravedad, y la determinación de la proteína C reactiva, la creatinofosfoquinasa y la calcemia en caso de sospecha de una infección necrosante, con la que se han relacionado.

La biopsia de la lesión con el examen de una sección congelada (trombosis de los pequeños vasos, vasculitis y necrosis de la fascia) puede permitir el diagnóstico rápido de una fascitis necrosante.

Diagnóstico microbiano

En las muestras para cultivo se prefiere la aspiración y biopsia de tejido a la toma con torunda, y es conveniente recoger las

muestras antes de administrar el antibiótico. En las úlceras crónicas es útil el legrado del fondo de la úlcera previa limpieza. La punción - aspiración del borde de la lesión en la celulitis y erisipela, así como los hemocultivos son poco rentables (< 20%).

Tratamiento

Cirugía

La cirugía forma parte del tratamiento de muchas de las IPTB. Está siempre indicada de forma inmediata cuando existen lesiones necróticas. La realización de amplios desbridamientos en estos casos mejora significativamente el pronóstico.

Antibioterapia

El uso de antimicrobianos es inicialmente empírico considerando los microorganismos que normalmente producen cada tipo de infección o habitan el área afectada y los patrones locales de sensibilidad. Las infecciones leves o moderadas pueden ser tratadas de forma ambulatoria por vía oral, mientras que las graves requieren hospitalización y la vía intravenosa (Tabla 2).

El tratamiento empírico de elección del impétigo, la foliculitis y el forúnculo es cloxacilina o cefalexina oral. En el ántrax, la hidrosadenitis, la celulitis y la piomiositis se prefiere la cloxacilina intravenosa. Si el paciente está grave (sepsis grave) o riesgo de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (colonización o infección previa, antibioterapia reciente con quinolonas, insuficiencia renal en programa de hemodiálisis, hospitalización en el último año y residencia en centro sociosanitario en zona endémica de SARM) se aconseja el uso de un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina), linezolid o daptomicina. Linezolid y daptomicina están particularmente indicados en caso de que la CMI₉₀ de vancomicina sea > 1 mg/dl o exista insuficiencia renal. Para la erisipela es de primera elección penicilina o amoxicilina.

En las infecciones necrosantes, con la excepción de la gangrena gaseosa, donde se debe administrar penicilina más clindamicina, el tratamiento empírico se basa en la administración de un betalactámico de amplio espectro con acción anaerobica (imipenem, meropenem o piperacilina - tazobactam) asociado a un glucopéptido, linezolid o daptomicina (según el riesgo de SARM), o bien tigeciclina en monoterapia.

En las mordeduras son de elección amoxicilina - clavulánico o ertapenem. Las úlceras por presión con infección de origen comunitario se pueden tratar con amoxicilina - clavulánico o una cefalosporina más metronidazol. Pero si la infección es de origen nosocomial o el paciente ha recibido antibióticos con anterioridad es mejor usar un betalactámico de amplio espectro con acción anaerobica (imipenem, meropenem o piperacilina - tazobactam) asociado a un glucopéptido, linezolid o daptomicina, o tigeciclina en monoterapia. El tratamiento de las infecciones de las úlceras crónicas del pie diabético es similar a las de presión.

El tratamiento empírico de la infección de la herida quirúrgica depende del tipo de cirugía. Si ésta ha sido limpia hay que cubrir *S. aureus* con cloxacilina o un glucopéptido, linezolid o daptomicina en caso de riesgo de SARM. Pero si la cirugía es del tipo contaminada o sucia, el tratamiento antimicrobiano

Tabla 2. Tratamiento antimicrobiano empírico de las IPTB

Infección	1ª Elección	Alternativa
Impétigo Foliculitis Forúnculo	Cloxacilina vo Cefalexina vo	Amoxicilina - clavulánico vo Clindamicina vo Levofloxacino vo Moxifloxacino vo
Ántrax Hidrosadenitis Celulitis Piomiositis	Cloxacilina iv/vo Vancomicina ¹ iv Linezolid ^{1,2} iv/vo Daptomicina ^{1,2} iv	Amoxicilina - clavulánico iv/vo Clindamicina iv/vo Levofloxacino iv/vo Moxifloxacino vo
Erisipela	Penicilina vo/iv Amoxicilina vo/iv	Amoxicilina - clavulánico vo Clindamicina vo
Gangrena gaseosa	Penicilina iv + Clindamicina iv	Clindamicina iv
Fascitis necrosante Otras mionecrosis	Piperazilina - tazobactam iv o Imipenem iv o Meropenem iv o Ertapenem iv ± Vancomicina iv o Linezolid iv/vo Daptomicina iv Tigeciclina iv	Aztreonam iv o Ciprofloxacino iv o Amikacina iv + Metronidazol iv + Vancomina iv o Linezolid iv/vo o Daptomicina iv

¹Riesgo de SARM.²SARM con CMI₉₀ a vancomicina > 1 mg/dl o insuficiencia renal.

tiene que ser de amplio espectro similar al de las infecciones necrosantes.

Otras medidas terapéuticas

El oxígeno hiperbárico es una alternativa terapéutica eficaz en la mionecrosis clostridiana, y se utiliza de forma experimental en las demás infecciones necrosantes.

Otras medidas son la reposición de fluidos, electrolitos y hemoderivados, si existen alteraciones hemodinámicas, la nutrición y el empleo profiláctico de heparina para reducir el riesgo de trombosis venosas. Los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides no son recomendables porque pueden favorecer el desarrollo de infecciones estreptocócicas y estafilocócicas invasoras y tóxicas.

Bibliografía

- Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft tissue infections and surgical site infections. *Clin Infect Dis* 2001;33 (Supl. 2):S84-S93.
- Centers for Disease Control. Incidence of soft tissue infections: San Francisco General Hospital 1996-2000. *MWWR* 2001;50:381-384.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244-269.
- File TM, Tan JS. Treatment of skin and soft-tissue infections. *Am J Med* 1995;169(Suppl. 5A):27S-33S.
- Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:378-94.
- Brown J, Shriner DL, Schwartz RA, Janniger CK. Impetigo: An update. *Int J Dermatol* 2003;42:251-255.

- Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *New Engl J Med* 2004;350:904-912.
- Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, Wientroub S. Primary pyomyositis. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:2277-2286.
- Cline KA, Turnbull TL. Clostridial myonecrosis. *Ann Emerg Med* 1985;14:459-466.
- Wong CH, Lum PNL, Wong SSY, Cheng VC, Yuen KY. The diagnosis of necrotizing fascitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:101-106.
- Brewer GE, Meleney FL. Progressive gangrenous infection of the skin and subcutaneous tissues following operation for acute perforative appendicitis: a study of symbiosis. *Ann Surg* 1926;84:438-450.
- Wolf JE, Rabinowitz LG. Streptococcal toxic shock-like syndrome. *Arch Dermatol* 1995;13:73-77.
- Fournier AJ. Clinical study of fulminating gangrene of the penis. *La Sem Medicale* 1984;4:69-74.
- Efem SEE. The features and aetiology of Fournier's gangrene. *Postgrad Med J* 1994;70:568-571.
- Stone HH, Martin JD. Synergistic necrotizing cellulitis. *Ann J Surg* 1972;175:702-711.
- Taplitz, R.A. Managing bite wounds. Currently recommended antibiotics for treatment and prophylaxis. *Postgrad Med* 2004;116:49-52,55-56,59.
- Barie P. Surgical site infections: Epidemiology and prevention. *Surg Infect* 2002;3(Suppl.):S9-S21.
- Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:143-149.
- Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2002;35:1390-1396.
- Barberán J. Diabetic foot infections: the importance of bacterial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:315-6.
- Laube S, Farrell AM. Bacterial skin infections in the elderly: Diagnosis and treatment. *Drugs and Aging* 2002;19:331-342.

Evaluación de la sospecha de infección bacteriana y fúngica en el paciente onco - hematológico. Neutropenia febril

Y. Meije, M. Lizasoain

Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

La infección es una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en el paciente onco - hematológico, siendo uno de los mayores obstáculos para obtener buenos resultados en el tratamiento de la patología hematológica maligna.

La susceptibilidad de estos pacientes a la infección es variable dependiendo de la enfermedad de base, la fase evolutiva de la misma y los tratamientos recibidos. El mayor riesgo de infección ocurre durante los períodos de neutropenia prolongada a los que estos pacientes se ven sometidos debido al tratamiento quimioterápico o inmunosupresor.

Los pacientes con cáncer están sometidos a distintos tipos de inmunodeficiencia como consecuencia de la propia enfermedad de base y de su tratamiento. Esta inmunodeficiencia afecta a más de un mecanismo de defensa y variará a lo largo del tiempo, lo que implicará cambios en cuanto al riesgo de infección tanto en cuanto al tipo como a la incidencia y gravedad.

Debido al déficit de capacidad inflamatoria los síntomas y signos de infección van a estar muy atenuados por lo que es necesario tener un alto índice de sospecha, ya que de la precocidad del diagnóstico y del inicio de tratamiento dependerá el pronóstico de una complicación potencialmente mortal. El uso de antibioterapia empírica precoz es fundamental en el manejo de los episodios febriles en el paciente neutropénico.

Los protocolos creados para el manejo de la infección de este tipo de pacientes han ido cambiando y amoldándose en los últimos años a los cambios epidemiológicos que han aparecido en la etiología de estas infecciones. En cada centro, se deben adecuar al contexto epidemiológico local.

Por último, se ha introducido progresivamente el concepto de riesgo individualizado para el manejo idóneo de este tipo de paciente, que cada vez cobra un valor más importante.

Patogenia

El desarrollo de infección es consecuencia del desequilibrio entre los mecanismos de virulencia del agente infeccioso y los mecanismos de defensa del organismo afecto, a favor del primero.

El organismo dispone de mecanismos de defensa generales (barreras cutáneo - mucosas, neutrófilos, etc...) y específicos. Dependiendo del tipo de mecanismo alterado se generará un tipo de riesgo para determinadas infecciones (Tabla 1).

En los pacientes con cáncer, tanto por la enfermedad como por el tratamiento se va a producir una alteración de los distintos mecanismos de defensa. Éstos nunca van a estar alterados de forma aislada, sino que siempre habrá una combinación de déficits inmunitarios que va a depender de la enfermedad subyacente, del tratamiento utilizado, y que además van a variar en el tipo y grado de inmunodeficiencia a lo largo del tiempo.

La relación con el tipo de enfermedad de base se hace más evidente al considerar la diferencia de riesgo en cuanto a incidencia, tipo y gravedad de infecciones encontrada entre los pacientes con leucemia y linfoma con respecto al resto de tumores sólidos. En estos pacientes la población celular neoplásica reside por definición dentro del sistema inmune y las células residuales estarán expuestas a una quimioterapia agresiva, lo que conlleva un grado de inmunodeficiencia mucho mayor.

La variación en cuanto al tiempo se hace muy evidente en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El período de riesgo inicial se resuelve con la regeneración medular y la reparación de las barreras cutáneo - mucosas. Sin embargo, persistirán déficits inmunológicos tanto de tipo humoral como celular hasta la reconstitución inmune completa que se alcanzará en un período de tiempo variable (hasta 2 años) dependiendo, por ejemplo, del desarrollo o no de enfermedad injerto contra huésped (EICH). Las diferencias en cuanto al tipo de infección según el tiempo no sólo van a depender del tipo de inmunodeficiencia, sino de lo que dure éste y así no cabe esperar el mismo microorganismo en la fase precoz de la neutropenia o en el seno de una neutropenia profunda y prolongada.

Assumiendo, pues, la presencia de una inmunodeficiencia múltiple y cambiante, es útil revisar brevemente los distintos tipos de inmunodeficiencias o alteraciones de los mecanismos de defensa que nos podemos encontrar, lo que nos puede ayudar a establecer el tipo de infección esperable.

Neutropenia

Todos los fármacos citotóxicos usados en el tratamiento del cáncer alteran la proliferación de las células hematopoyéticas. Así, después de la destrucción del *pool* mitótico y de la depleción del *pool* de reserva medular sobrevendrá la neutropenia. Además, tanto la quimioterapia como la radioterapia interfieren en la función de los neutrófilos.

La neutropenia (y la disfunción de los neutrófilos) es el factor de riesgo para infección más importante en los pacientes con cáncer y será en el que centremos la atención en este capítulo. Definimos neutropenia como un recuento inferior a 500/ μ l o una cifra $< 1.000/\mu$ l si se preve una caída a $< 500/\mu$ l en las 48 horas siguientes a la evaluación y neutropenia profunda por debajo de 100 - 200. El riesgo va a depender del grado de neutropenia, de la rapidez de instauración y de la duración. El grado y duración de dicha neutropenia dependen del régimen de quimioterapia utilizado y del tipo de enfermedad tratada. En el caso de linfomas o neoplasias sólidas, la duración media de la neutropenia no suele superar los 7 días; por el contrario, el tratamiento de inducción en los pacientes con leucemia mieloide aguda lleva consigo períodos de neutropenia fácilmente superiores a 14 - 21 días.

Inmunidad celular

La inmunidad celular actúa sobre los microorganismos intracelulares así como frente a las células infectadas por virus.

La radioterapia, la terapia citotóxica, los corticoides y otros agentes como la azatioprina y la ciclosporina provocan alteración de la inmunidad celular. Los análogos de purina (fludarabina) y los anticuerpos monoclonales como alemtuzumab, utilizados en algunos esquemas de tratamiento para enfermedades hematológicas provocan una alteración muy importante de la inmunidad celular similar en algunos aspectos al del SIDA.

Por otra parte, los linfomas y particularmente la enfermedad de Hodgkin llevan asociada una inmunodeficiencia celular *per se*.

Inmunidad humoral

La inmunidad humoral es la encargada fundamentalmente de la defensa frente a bacterias extracelulares a través de la interacción de los linfocitos B con los antígenos bacterianos y la subsiguiente proliferación y diferenciación en células plasmáticas específicas.

La capacidad de producción de inmunoglobulinas va a estar alterada ya sea por la propia enfermedad de base (leucemia linfática crónica, mieloma múltiple) o por el tratamiento.

El bazo juega un papel fundamental en la fagocitosis y en la inmunidad humoral. La ausencia de bazo, ya sea anatómica o funcional, conlleva un déficit de inmunidad frente a determinados microorganismos y particularmente las bacterias encapsuladas, lo que implica un elevado riesgo de infecciones graves por estas bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Este riesgo es mayor en aquellos pacientes que se les realiza la esplenectomía como consecuencia del diagnóstico o tratamiento del cáncer (E. de Hodgkin).

Barreras cutáneo - mucosas

La piel y las mucosas constituyen la primera línea de defensa frente a la invasión microbiana desde el exterior. Tanto la piel como la superficie mucosa del tracto digestivo y respiratorio están colonizadas por una variedad de microorganismos que constituyen un nicho ecológico que ayuda a mantener la función e integridad de las mismas.

La quimioterapia y la radioterapia inducen cambios radicales en la piel (alopecia, alteración en la producción de sudor, descamación), en las mucosas (mucositis, alteración del pH) y en la flora habitual (vacío ecológico que permite que otros microorganismos ocupen las superficies celulares vacantes - traslocación bacteriana) que favorecen la invasión de microorganismos y, por lo tanto, la infección.

Los cambios en las mucosas siguen un curso paralelo a la neutropenia alcanzando su mayor intensidad en el *nadir* de la neutropenia (y de la trombopenia) y recuperándose con la regeneración medular, lo que convierte a este período en el de máximo riesgo.

Además estos cambios van a interferir con el estado nutricional del paciente y con la biodisponibilidad de los fármacos y entre ellos de los antibióticos usados en profilaxis o tratamiento (quinolonas, itraconazol, etc...).

Por último, el uso de catéteres proporciona una solución de continuidad y, por lo tanto, un medio de acceso directo de los microorganismos al espacio intravascular a través de la interfase catéter - piel - tejido subcutáneo o bien a través de la conexión (vía intraluminal) dependiendo de la duración del catéter y del uso de éste. La presencia de un cuerpo extraño y la capacidad de algunos microorganismos de producir y embeberse en una especie de película dificulta la erradicación de estas infecciones, lo que obligará en algunos casos a la retirada del dispositivo intravascular.

Diagnóstico y evaluación inicial

La evaluación inicial de un paciente oncológico con fiebre o sospecha de infección estará guiada por el tipo de inmunodeficiencia subyacente y por lo tanto por la urgencia en cuanto a necesidad de tratamiento empírico. En el paciente neutropénico siempre existirá urgencia de tratamiento empírico. La ausencia de capacidad inflamatoria de los pacientes con neutropenia puede enmascarar o ensombrecer los síntomas y signos clínicos de infección. Es necesario un alto índice de sospecha ante la posibilidad de una infección potencialmente mortal, ya que de la precocidad del tratamiento antibiótico empírico va a depender el pronóstico.

La fiebre es el principal síntoma de infección y con frecuencia el único. En el paciente neutropénico no debemos especular sobre la posibilidad de episodio febril autolimitado. Aunque puede ser de causa no infecciosa siempre se deberá considerar de origen infeccioso y manejarlo como tal. Se calcula que el 50% de los pacientes neutropénicos febriles tienen una infección oculta establecida, y un 20% de los pacientes con < 100 neutrófilos/ μ l tendrán bacteriemia durante su evolución.

El hecho de que la mayoría de los pacientes febriles sin otro signo de infección mejoren con tratamiento antibiótico de amplio espectro sugiere la presencia de una infección oculta. La fiebre puede estar incluso ausente por efecto de los fármacos utilizados aunque es excepcional. También hay que tener en cuenta que algunos pacientes empeoran clínicamente y/o radiológicamente al recuperar las cifras de neutrófilos.

La evaluación inicial tiene como objetivo establecer la sospecha de infección (y, por lo tanto, la necesidad de tratamiento antibiótico empírico), intentar establecer el grupo de riesgo al que pertenece (y, por lo tanto, establecer la modalidad terapéutica) e intentar la filiación clínica y microbiológica. Esto último tiene una baja rentabilidad por la capacidad reducida para desarrollar signos inflamatorios que ayuden a establecer el diagnóstico de un posible foco clínico. Así mismo y a pesar de obtener múltiples muestras, la filiación microbiológica sólo se alcanza en un tercio de los episodios febriles en pacientes neutropénicos. Además estos pacientes, en los que la trombopenia es frecuente, tienen mayor riesgo de sangrado tisular, sobre todo con las infecciones fúngicas, y a menudo técnicas diagnósticas invasivas como una biopsia transbronquial o cerebral están contraindicadas, con la consiguiente dificultad en la obtención de muestras adecuadas para estudio microbiológico.

Se deberá realizar una historia cuidadosa incidiendo sobre las enfermedades asociadas, la enfermedad subyacente, el momento y tipo de tratamiento, la duración previa de neutropenia, episodios febriles previos durante este ciclo de tratamiento, episodios infecciosos durante ciclos previos, alergias conocidas, etc...

Así mismo se deberá realizar una exploración metódica que permita valorar la repercusión clínica y dirigida a los principales sitios de infección. Se deberá hacer una exploración exhaustiva de la piel, anejos y mucosas de la boca en busca de cualquier lesión y explorar el punto de entrada y recorrido subcutáneo de catéteres. Siempre se debe explorar el área perianal (en el seno de neutropenia está contraindicada la realización de tacto rectal) y siempre se deberá realizar examen de fondo de ojo.

La exploración debe ser repetida con una periodicidad mínima diaria incluso aunque ya se haya iniciado tratamiento antibiótico ante la posibilidad de infecciones múltiples.

La evaluación inicial deberá incluir además un hemograma, bioquímica (creatinina, iones, función hepática), análisis elemental de orina, Rx tórax, urocultivo y fundamentalmente hemocultivos. El hemocultivo es la herramienta más rentable para la filiación microbiológica del paciente neutropénico febril. En caso de sospecha de infección asociada a catéter se deberá obtener muestra del área pericatóter, de la conexión y obtener hemocultivos de cada luz además de una toma de vena periférica. Toda lesión cutánea debería ser biopsiada para estudio microbiológico y anatomopatológico. Se deberá realizar examen directo y cultivo para hongos y virus de las lesiones orales. En caso de diarrea coprocultivo, determinación de toxina de *Clostridium difficile* y si procede, parásitos en heces. Ante sospecha de infección fúngica se debe realizar de TAC de alta resolución a pesar de Rx normal, puesto que algunas lesiones características de infección fúngica pueden pasar des-

apercibidas en una radiografía convencional y la sensibilidad del TAC en este tipo de infección es mayor. El resto de exploraciones complementarias vendrá determinada por las distintas entidades clínicas o por situaciones especiales (Tabla 2).

Los microorganismos capaces de producir infección y bacteriemia en el paciente neutropénico febril son muchos y muy diversos, aunque su importancia relativa ha cambiado a lo largo de los años. Hasta principios de la década de 1980 la mayoría de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia estaban causadas por bacilos gramnegativos. En las dos décadas siguientes asistimos a un cambio radical, y así actualmente, el 70% a 80% de las bacteriemias monomicrobianas en este grupo de pacientes se deben a cocos grampositivos, siendo los estafilococos coagulasa negativos los más frecuentes. Las pautas de profilaxis con actividad predominante frente a bacterias gramnegativas y la utilización generalizada de dispositivos intravasculares en estos pacientes, se consideran las causas principales de este cambio etiológico. En los últimos años, aunque siguen predominando los cocos grampositivos como causa de bacteriemia (76%), se ha observado un nuevo aumento de los bacilos gramnegativos (14%). Actualmente, el 3% de las bacteriemias se deben a bacterias anaerobias, y las fungemias por *Candida spp.* constituyen el 6% al 15% de los casos. La aparición de bacterias multirresistentes (cocos grampositivos anaerobios, enterococos resistentes a vancomicina, cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*) constituye un nuevo motivo de preocupación. En los últimos 50 años se han comunicado numerosos casos de sepsis grave y shock séptico por microorganismos de los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus* en pacientes neutropénicos. La utilización de quinolonas en pautas de profilaxis, la citarabina a altas dosis, la existencia de mucositis intensa y la presencia de catéteres son los principales factores de riesgo para el desarrollo de shock por cocos grampositivos en estos pacientes.

Tratamiento antibacteriano empírico

El uso de antibioterapia empírica se ha establecido como la piedra angular en el tratamiento de los episodios febriles de los pacientes neutropénicos consiguiendo una reducción en la mortalidad secundaria a infección bacteriana.

Debido al elevado riesgo de infecciones bacterianas potencialmente mortales, todos los pacientes febriles con una cifra de neutrófilos por debajo de $500/\text{mm}^3$ y aquellos entre 500 y $1.000/\text{mm}^3$ en los cuales se espera un descenso inmediato deben ser tratados precozmente con antibióticos bactericidas, de amplio espectro, por vía intravenosa y usando las dosis terapéuticas máximas. Idealmente los antibióticos deberían ser iniciados en la siguiente hora a la detección de los primeros signos de sospecha de infección.

La fase inicial del tratamiento empírico está dirigida a evitar la muerte secundaria a una posible infección bacteriana. Ante la posibilidad de infecciones polimicrobianas concomitantes, riesgo de segundas infecciones bacterianas a lo largo de la evolución y el riesgo de infecciones fúngicas en el seno de períodos de neutropenia prolongados estas pautas de tratamiento inicial deberán ser reevaluadas en cuanto a eficacia y adecuación

Tabla 1. Defecto inmunitario y riesgo de infección

Neutropenia		Esplenectomía, asplenia funcional	
Bacterias	Cocos gram + <i>Staphylococcus coagulasa</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus sp.</i>	Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Capnocytophaga sp.</i>
	Bacilos gram – Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Otros	Babesia
Hongos	<i>Candida sp.</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>	Alteración barreras	
		Piel/Catéter	
		Bacterias	<i>Staphylococcus coagulasa</i> – <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>Bacillus sp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter sp.</i>
		Hongos	<i>Candida</i> Mucormicosis
Inmunidad celular		Mucosas	
Bacterias	<i>Listeria</i> <i>Nocardia</i> Micobacterias	Bacterias	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
Hongos	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>	Hongos	<i>Candida sp.</i>
Virus	Herpes virus Virus respiratorios Adenovirus	Virus	Virus Herpes simplex
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i>		
Inmunidad humoral			
Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>		

valorando la necesidad de cambio de la pauta inicial o asociación secuencial de otros antibióticos incluido tratamiento antifúngico empírico.

Se han generado numerosas guías de tratamiento empírico secuencial. Este acercamiento sistemático ha demostrado disminuir la mortalidad precoz secundaria a sepsis rápidamente fatal. Los cambios en los microorganismos responsables, con la aparición de microorganismos multi-resistentes, la disponibilidad de nuevos antibióticos, y el uso cada vez más frecuente de agentes inmunomoduladores (factores estimulantes de colonias) obligan a una revisión crítica y periódica de estas guías.

Sin abandonar los principios generales de tratamiento de estos pacientes y probablemente gracias a métodos diagnósticos más eficaces hay actualmente una tendencia a intentar individualizar el tratamiento evitando en muchos casos el uso de protocolos de tratamiento empírico demasiado rígidos, a menudo innecesarios y de alto coste económico. Siguiendo esta línea de actuación se pretende distinguir a los pacientes por grupos de riesgo y según éstos dirigir las pautas de tratamiento antibiótico.

Neutropenia febril de alto riesgo

Ante fiebre y neutropenia, se ha de iniciar un tratamiento antibacteriano de amplio espectro empírico y de forma precoz, pues todos estos pacientes *a priori* se considera que tienen una

infección bacteriana grave mientras no se demuestre lo contrario. El tratamiento elegido ha de ser además, bactericida, intravenoso y a dosis altas.

Monoterapia

En la actualidad, está demostrado que en el tratamiento antibacteriano empírico inicial, la monoterapia con un betalactámico es tan eficaz como la terapia combinada con un aminoglicósido, incluso en bacteriemia y en neutropenias profundas. Los fármacos recomendados siempre son betalactámicos con actividad antipseudomonas, que incluyen cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), las ureidopenicilinas con inhibidores de betalactamasas (piperacilina/tazobactam) y los carbapenemes (imipenem/cilastina o meropenem). Los aminoglucósidos y glicopéptidos nunca se deben usar en monoterapia en estos pacientes. La dosificación de estos fármacos queda expuesta en la Tabla 3.

Terapia de combinación

Algunos grupos siguen usando el tratamiento empírico inicial combinado. Las ventajas potenciales que ofrece la terapia combinada incluyen el aumento del espectro antibacteriano ante la posibilidad de bacterias multirresistentes, el potencial efecto sinérgico para algunos microorganismos (*Pseudomonas aeruginosa*) y su rápida acción bactericida concentrada dependiente. La necesidad del aminoglucósido se debe reevaluar al tercer día pudiéndose suspender en la mayoría de los casos, evitando así el riesgo de nefrotoxicidad asociado. En pacientes hemodinámicamente inestables o en shock séptico se debe usar tratamiento de combinación con un betalactámico asociado a un aminoglicósido y vancomicina. También se debería usar la asociación con aminoglucósido en centros con alta incidencia *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* u otros microorganismos multirresistentes, y en pacientes que han recibido betalactámicos los días previos al ingreso.

Uso empírico de vancomicina

El uso de vancomicina en el tratamiento empírico inicial no ha mostrado una mejor evolución ni una menor mortalidad. Las recomendaciones actuales consideran que el uso de glicopéptidos puede retrasarse hasta documentar una infección por grampositivos.

Estaría indicado en todo paciente con inestabilidad hemodinámica, pacientes con infiltrados pulmonares o disfunción neurológica que no esté recibiendo un betalactámico con buena actividad frente a estreptococos y en aquellos casos con sospecha clínica de infección estafilocócica como relación causa efecto con manipulación del catéter, signos inflamatorios en el punto de entrada o túnel del catéter, etc...

La indicación de glucopéptidos se debe reevaluar a las 72 - 96 horas en base a la evolución clínica y datos de filiación microbiológica en aras de reducir la toxicidad y el riesgo de selección de bacterias resistentes.

Neutropenia febril de bajo riesgo

En la última década han aparecido numerosos estudios proponiendo alternativas al tratamiento convencional del episodio febril en el paciente neutropénico según el riesgo. Las nuevas

alternativas proponen reducir el tiempo de hospitalización necesario mediante una pauta terapéutica que permita un tratamiento ambulatorio eficaz, seguro y bien tolerado.

Las ventajas que ofrecen son una mejor calidad de vida del paciente al poder usar la medicación oral y reducir el tiempo de hospitalización, la reducción en la incidencia de infección nosocomial con microorganismos multirresistentes, permitir mayor número de tratamientos en una misma unidad al disminuir la necesidad de camas de hospitalización mejorando el aprovechamiento de los recursos existentes y reducir el coste tanto para el paciente como para el sistema de salud. Las desventajas son evidentes considerando el riesgo potencial que supone la pérdida del control directo que ofrece la hospitalización. Así podemos enumerar el riesgo de desarrollar complicaciones serias por una inadecuada monitorización para respuesta o toxicidad, riesgo de incumplimiento y, probablemente, una falsa sensación de seguridad.

Estas pautas alternativas son ahora posibles por la disponibilidad de antibióticos nuevos con un espectro antibacteriano suficientemente amplio y una farmacocinética apropiada que permite la administración oral con una excelente biodisponibilidad y en el caso de antibióticos *iv* la administración en dosis únicas que podrían ser administrados en régimen de hospitalización de día u hospitalización a domicilio.

En la actualidad se pueden emitir una serie de recomendaciones en base a la experiencia acumulada, que permitan identificar y tratar pacientes de bajo riesgo con pautas alternativas al tratamiento intravenoso en régimen de hospitalización de forma individualizada y con la suficiente precaución. No todos los pacientes se pueden beneficiar de estas alternativas, ni todos los centros estarían capacitados para llevarlos a cabo.

El éxito de estas nuevas estrategias terapéuticas se basa en la correcta selección de los pacientes.

Los factores de riesgo dependerán de la enfermedad de base y su tratamiento, del proceso infeccioso y de las enfermedades asociadas y repercusión clínica.

- Riesgo relativo a la enfermedad de base:

El principal factor de riesgo es la duración e intensidad de la neutropenia. Ésta va a venir determinada por el tipo de enfermedad de base (tumor sólido vs. neoplasia hematológica), el estado de la enfermedad de base (actividad vs. remisión, etc...) y el tipo de tratamiento quimioterápico recibido (quimioterapia convencional, trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico). En general la quimioterapia ambulatoria estándar para tumores sólidos produce menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas.

- Riesgo relativo a proceso infeccioso:

Es importante tener en cuenta el ámbito de la adquisición. Si se trata de una infección de adquisición intrahospitalaria, en principio conlleva un riesgo mayor que el de adquisición comunitaria. Así mismo debemos distinguir entre el síndrome febril no filiado frente a la neutropenia febril con filiación clínica o microbiológica. En este caso el riesgo vendrá determinado por la entidad clínica y/o por la patogenicidad del microorganismo responsable.

Tabla 2. Entidades clínicas. Métodos diagnósticos

Entidad clínica	Etiología	Técnicas diagnósticas
Sangre - Intravascular		
Bacteriemia y sepsis	Bacterias Hongos (<i>Candida</i>)	Hemocultivos
Flebitis asociada a catéter	Bacterias Hongos (<i>Candida</i>)	Hemocultivos diferenciales Cultivo exudado, gram/cultivo de la conexión
Tracto respiratorio		
Sinusitis	Bacterias <i>Aspergillus sp.</i> <i>Zygomycetos</i>	TAC Cultivo Biopsia
Traqueobronquitis	<i>Aspergillus sp.</i> VHS	Broncofibroscopia - Biopsia
Neumonía	Bacterias Mycobacterias Legionella Hongos: <i>Aspergillus sp.</i> <i>Zygomycetos</i> Virus Respiratorios CMV (TPH) <i>Pneumocystis jiroveci</i> No infeccioso	TAC LBA +/- Biopsia transbronquial Aspirado nasofaríngeo Galactomanano Antigenemia CMV Ag. <i>Legionella</i> en orina Etc...
Tracto gastrointestinal		
Mucositis/esofagitis	<i>Candida</i> VHS	Examen directo y cultivo
Diarrea	<i>C. difficile</i> Bacterias	Toxina Coprocultivo Toxina <i>Clostridium difficile</i>
Enteropatía neutropénica	Bacterias	TAC
Tiflitis	Hongos	Toxina <i>Clostridium difficile</i>
Hígado	<i>Candida</i>	ECO/TAC/RMN
Piel		
	Bacterias <i>Pseudomonas</i> <i>Estenotrophomonas</i> Etc... Hongos: <i>Candida</i> <i>Fusarium</i> No infecciosas: Sweet Pioderma gangrenoso	Biopsia

- Riesgo relativo a enfermedades asociadas y repercusión clínica: La edad, el estado de salud previo del paciente, las enfermedades asociadas y la repercusión clínica en la fase inicial del cuadro infeccioso (comorbilidad tipo hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, respiratoria o hepática, alteración del nivel de conciencia, etc...) son determinantes en la selección de los pacientes. En este apartado creemos que se debería incluir la respuesta inicial al tratamiento.

La *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) desarrolló un sistema para la identificación de episodios de neutropenia febril de bajo riesgo que pudiera ser aplicable en un ámbito multinacional y multicéntrico (Tabla 5).

Los pacientes con una puntuación ≥ 21 son considerados como de bajo riesgo para complicaciones serias. Este modelo ha sido

Tabla 3. Antibacterianos y dosis en neutropenia febril

Antibacteriano	Dosis
Cefepima	2 g/8 h
Piperacilina/tazobactam	4/0,5 g/6 h
Imipenem/cilastatina	0,5 g/6 - 8 h
Meropenem	1 g/8 h
Amikacina	15 - 20 mg/kg/24 h en dosis única diaria
Vancomicina	1 g/12 h

validado para varias condiciones clínicas. El modelo predictivo MASCC es el método más seguro para identificar a los pacientes neutropénicos febriles que tienen menos riesgo de evolucionar desfavorablemente. Sin embargo, no hay consenso en cuanto al grado de complicaciones aceptables.

Sin embargo, este modelo no es completamente seguro en la estimación del riesgo de complicaciones derivadas de la neutropenia febril. Su especificidad no es suficiente para excluir todos los pacientes que van a desarrollar complicaciones y no incorpora la duración de la neutropenia que es un factor predictivo importante al menos para la respuesta al tratamiento empírico. En este sentido la guías de la NCCN sí lo incluyen en la estratificación del riesgo, haciendo una primera evaluación de alto riesgo o bajo y sólo en aquellos pacientes incluidos en el segundo grupo sería en los que se podría plantear un régimen ambulatorio (Tabla 6).

Experiencia de pautas alternativas

La búsqueda de alternativas se ha centrado por una parte en reducir el tiempo de hospitalización necesario y por otro en buscar un tratamiento por vía oral con el objetivo final de encontrar una pauta de tratamiento ambulatorio por vía oral que sea eficaz, segura y bien tolerada.

Se han estudiado distintas aproximaciones al problema que incluyen alta precoz con tratamiento intravenoso, tratamiento intravenoso ambulatorio desde el inicio, pautas de tratamiento secuencial y tratamiento por vía oral desde el inicio.

- Tratamientos por vía oral:

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de pautas de tratamiento antibiótico por vía oral comparados con tratamiento intravenoso, ya sea desde el comienzo del episodio de neutropenia febril o en una estrategia de terapia secuencial, destacar únicamente la mayor incidencia de efectos adversos, particularmente gastrointestinales en el grupo de tratamiento

oral. La experiencia de tratamiento por vía oral en régimen ambulatorio desde el inicio es cada vez más extensa. La mayoría de los estudios incluyen una quinolona con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* asociado o no a un agente activo frente a cocos grampositivos como amoxicilina - clavulánico o clindamicina. Hay alguna experiencia del uso de quinolonas más activas frente a cocos grampositivos (levofloxacino y moxifloxacino) en monoterapia aunque son necesarios más estudios.

- Tratamiento por vía parenteral:

La terapia intravenosa en régimen extrahospitalario se debería reservar para aquellos pacientes de bajo riesgo, estables, pero que no toleran la vía oral por factores locales como la mucositis o ésta no es adecuada por otros motivos (espectro antibacteriano, profilaxis con quinolonas, etc...). Requiere una infraestructura adecuada con Hospital de Día o Servicio de atención domiciliaria.

- Alta precoz. Tratamiento secuencial:

Esta modalidad consiste en el ingreso hospitalario inicial del paciente hasta su estabilización planteándose el alta precoz según la respuesta inicial al tratamiento. El término tratamiento secuencial en sentido estricto se refiere al tratamiento por vía intravenosa iniciado en régimen de hospitalización seguido por tratamiento oral en régimen ambulatorio. Con esta modalidad se consigue reducir el tiempo de hospitalización necesario y, por lo tanto, además del beneficio en cuanto a la calidad de vida se reduce el riesgo de adquisición de infecciones por microorganismos multirresistentes de origen nosocomial. El ingreso inicial del paciente permite una monitorización estrecha en el momento de máximo riesgo permitiendo observar la respuesta inicial que puede predecir la evolución posterior. Además podemos conocer resultados microbiológicos que orienten el tratamiento posterior.

Análisis de decisión

Se propone un algoritmo de decisión destacando las necesidades que implica (Fig. 1).

Mediante la evaluación inicial además de la valoración clínica, se extraerán las muestras para estudio microbiológico y se iniciará el tratamiento antibiótico (vía parenteral u oral) valorando la respuesta inicial así como la evolución en las primeras 24 - 48 horas, intentándose entonces clasificar al paciente según los grupos de riesgo. Esto requiere, por una parte, un equipo médico y de enfermería debidamente entrenado y con experiencia suficiente en la valoración

Tabla 4. Categorización por riesgo de neutropenia febril

Alto Riesgo	Riesgo Moderado	Bajo Riesgo
Neutropenia > 14 días	7 - 14 días	< 7 días
Neoplasia hematológica	Tumor sólido	Tumor sólido
Neoplasia activa		Remisión
TPH		Quimioterapia convencional
Comorbilidad significativa	Mínima comorbilidad	No comorbilidad
Inestabilidad clínica	Estable	Estable

Tabla 5. Modelo de riesgo de MASCC

Características	Valor
Carga de enfermedad	
Asintomático o síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin infección previa	4
Ambulatorio	3
No deshidratación	3
Edad < 60 años	2

ción de este tipo de pacientes y, por otra, una infraestructura que idealmente debería incluir un área de hospitalización de día.

Si el paciente entra dentro del grupo de bajo riesgo se deben analizar las condiciones socioculturales que permitan llevar a cabo un programa de tratamiento ambulatorio. Esto incluye consentimiento informado, teléfono, acceso fácil a la unidad de urgencias o área de hospitalización de día, adecuado ambiente domiciliario y domicilio cercano al centro hospitalario.

La terapia intravenosa en régimen extrahospitalario se debería reservar para aquellos pacientes de bajo riesgo, estables pero que no toleran la vía oral o que por otras causas ésta no sea adecuada. Podría ser administrado en el área de hospitalización de día o incluso en domicilio si existe un Servicio de hospitalización domiciliaria adecuado. En estos casos se puede plantear el uso de antibióticos que se puedan administrar cada 24 h o mediante bombas de perfusión y que hayan demostrado eficacia (Tabla 7).

Si el paciente es capaz de tolerar por vía oral se podrá plantear el uso de alguna de las pautas de antibioterapia oral recomendadas (Tabla 8). En principio una pauta de tratamiento por vía oral debería incluir una quinolona con actividad frente a *Pseudomonas* y un agente activo frente a cocos grampositivos como la amoxicilina - clavulánico o la clindamicina. Es absolutamente imprescindible conocer los patrones locales de sensibilidad antibiótica de los principales microorganismos a los antibióticos que van a ser utilizados. Las quinolonas no pueden ser usadas como terapia inicial para pacientes que han recibido profilaxis con quinolonas por el riesgo de selección de microorganismos resistentes.

El seguimiento puede ser realizado en casa o en el hospital. Debe ser diario mientras persista la fiebre y con la defervescencia se puede reducir la frecuencia de la monitorización. El éxito del seguimiento dependerá de la educación del paciente y de la diligencia del médico para recomendar la hospitalización. El ingreso hospitalario debería ser considerado siempre que el estado clínico del paciente se deteriore, la fiebre persista, ante el desarrollo de infecciones subsecuentes graves o efectos adversos, o si el ingreso es requerido por el paciente, familiar o persona encargada de su cuidado.

El éxito del tratamiento ambulatorio de los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo depende de la capacidad de determinar con precisión el riesgo individual de desarrollar

Tabla 6. Modelo de riesgo según las guías de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)**Alto riesgo**

cualquiera de los factores descritos a continuación:

- Paciente hospitalizado en el momento del diagnóstico de fiebre
- Comorbilidad asociada o inestabilidad clínica
- Neutropenia esperable severa y prolongada < 100/ml y > 7 días
- Insuficiencia hepática (5 veces el valor de las aminotransferasas)
- Insuficiencia renal (aclaramiento < 30 ml/min)
- Cáncer en progresión o incontrolado
- Neumonía u otras complicaciones como presentación clínica
- Alemtuzumab
- Mucositis grado 3 - 4
- Puntuación de riesgo < de 21 en las guías MASCC

Bajo riesgo

ninguno de los factores descritos previamente y mayoría de los descritos a continuación:

- Paciente no hospitalizado en el momento del diagnóstico de fiebre
- Ausencia de comorbilidad asociada o inestabilidad clínica
- Neutropenia esperable de corta duración > 100/ml y < 7 días
- ECOG (0 - 1)
- Ausencia de insuficiencia hepática
- Ausencia de insuficiencia renal.
- Puntuación de riesgo > de 21 en las guías MASCC

complicaciones asociadas a infección y a la adecuada infraestructura del centro para tratar y monitorizar a estos pacientes.

Consideramos que la selección de los pacientes se debe hacer después de un período de observación en el hospital realizado por personal médico experto y que incluya la respuesta inicial al tratamiento. La selección se apoyará en los modelos de predicción validados (MASCC) teniendo en cuenta además otros factores que han demostrado ser útiles en la estratificación del riesgo, dentro de un protocolo establecido.

El tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril de bajo riesgo debe estar protocolizado y sujeto a un programa sistematizado con un equipo humano y unas infraestructuras adecuadas que permitan un seguimiento estrecho y aseguren el ingreso hospitalario siempre que sea preciso.

Se deberían conocer los microorganismos más esperables en estos pacientes y conocer los patrones de resistencia en nuestro medio. Es necesario probar la eficacia y seguridad de pautas de tratamiento con los nuevos antibióticos disponibles.

Profilaxis antibacteriana

La profilaxis antibacteriana pretende la descontaminación intestinal selectiva, es decir, eliminar la flora aeróbica gramnegativa preservando la flora anaeróbica del colon para mantener el papel protector de esta última frente a la colonización por microorganismos potencialmente patógenos.

En un metaanálisis reciente (Gafer - Gvili et al., 2005) que incluía 95 ensayos randomizados comparando profilaxis anti-

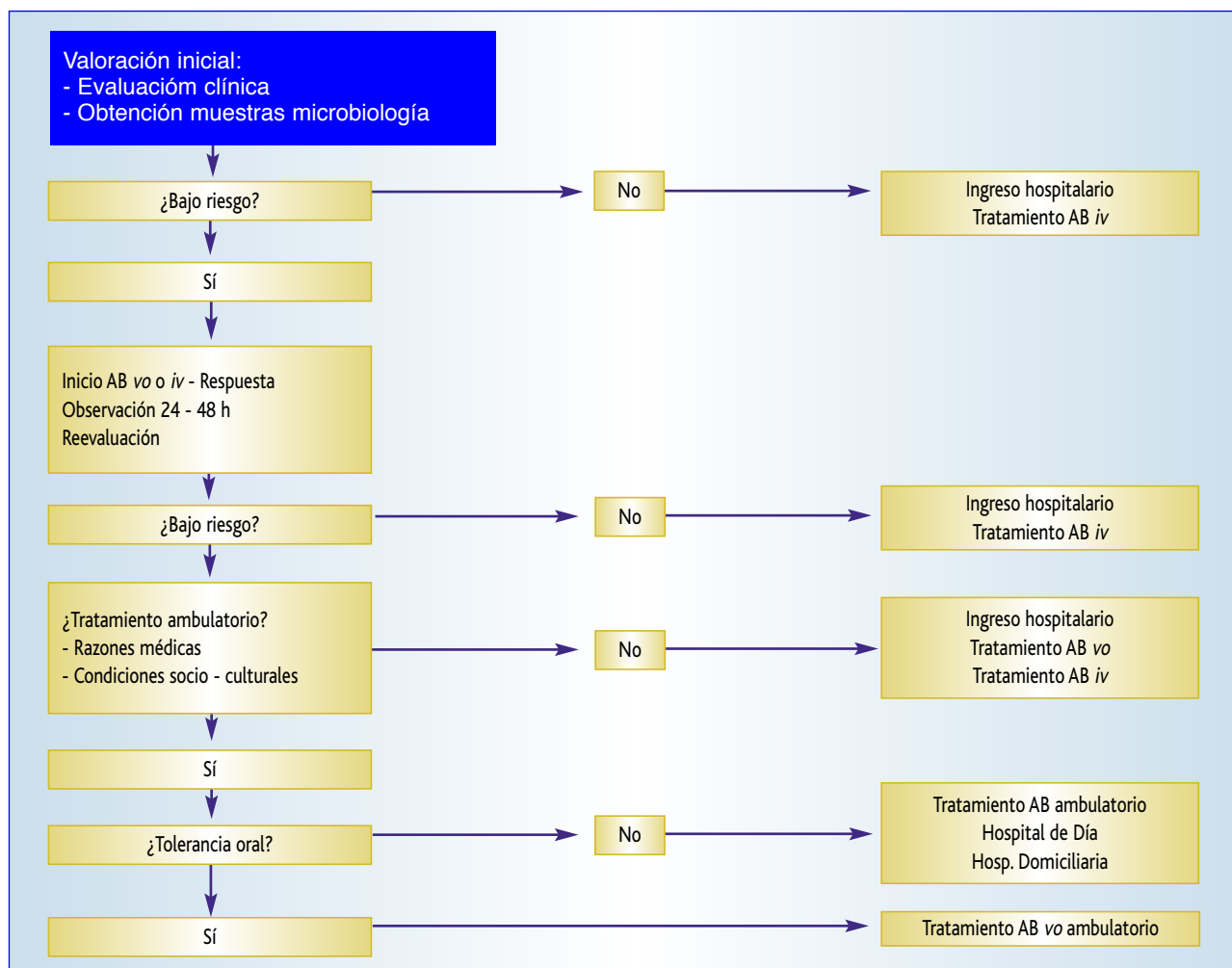


Fig. 1. Algoritmo de decisión (modificado de Protocolos SEIMC).

bacteriana con placebo, se observó que la profilaxis reduce la mortalidad global, siendo esto más evidente cuando el análisis se limitó al uso de flurquinolonas en la profilaxis.

Los riesgos potenciales de la profilaxis sería el aumento de resistencias de bacterias gramnegativas y se ha establecido como un factor de riesgo para bacteriemia por cocos grampositivos y particularmente de bacteriemia por *Streptococcus viridans* asociados a shock y síndrome de distress respiratorio del adulto. Por último, cabe esperar una pérdida de eficacia en esta indicación por el aumento de resistencias debido al amplio uso de estos antibióticos para otras indicaciones.

En la actualidad la mayoría de las guías publicadas desaconsejan su uso rutinario debiendo individualizar según grupos de riesgo. En pacientes de bajo riesgo de infección bacteriana (regímenes de quimioterapia estándar en tumores sólidos o pacientes en los que se preve una neutropenia < de 7 días) no estaría indicada la profilaxis con quinolonas, pudiéndose reservar éstas para tratamiento.

La profilaxis estaría indicada en pacientes de alto riesgo (trasplante alogénico de órgano hematopoyético, leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y pacientes en los que se preve una

neutropenia < 100 células durante > de 10 días y en los que además presentan alteración de las barreras mucosas). En pacientes de riesgo intermedio (trasplante autólogo, linfomas, leucemia linfática crónica, mieloma múltiple, regímenes con análogos de purina y en los que se preve una neutropenia durante 7 - 10 días) habría que individualizar el uso de profilaxis antibacteriana.

La pauta recomendada sería con una quinolona, ciprofloxacino o levofloxacino. Comenzar 5 - 6 días antes del inicio esperado de neutropenia y suspender cuando el paciente presente una cifra de neutrófilos por encima de 500/ μ l o presente fiebre, en cuyo caso, se iniciará tratamiento antibacteriano empírico.

Tabla 7. Antibióticos potencialmente útiles por vía parenteral. Adaptada de Batlle M. et al.

Antibiótico	Dosis
Ceftriaxona	1 - 2 g/d
Ertapenem	1 g/d
Teicoplanina	400 mg/12 h, 3 dosis seguidas de 400 mg/24 h
Amikacina	15 mg/kg/d

Tabla 8. Antibióticos por vía oral.
Adaptada de Batlle M. et al.

Pautas recomendadas	
Ciprofloxacina	750 mg/12 h
+	
Amoxicilina/ácido clavulánico	875 mg/8 h
Ciprofloxacina	750 mg/12 h
+	
Clindamicina	600 mg/6 h
Antibióticos potencialmente útiles sin experiencia suficiente	
Levofloxacina	500 mg/12 - 24 h
Moxifloxacina	400 mg/d
Cefixima	400 mg/12 - 24 h
Ceftibuteno	400 mg/12 - 24 h
Cefditoren pivoxilo	400 mg/12 h
Amoxi/Clav de liberación retardada	2 g/12 h
Linezolid	600 mg/12 h

Infección fúngica

La mortalidad por infección bacteriana se ha reducido notablemente gracias a la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro cada vez más efectivos y a su empleo empírico precoz en pacientes con neutropenia febril. Así mismo, la infección por CMV también ha presentado un descenso en su mortalidad gracias a los avances en los métodos diagnósticos y en profilaxis y tratamiento de dicha infección.

Por todo ello, las infecciones fúngicas invasoras (IFI) constituyen en la actualidad, la principal causa de morbilidad por infección en pacientes hematológicos con neutropenia inducida por quimioterapia y en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Actualmente entre un 10 - 50% de los pacientes hematológicos con neutropenia o receptores de un trasplante de médula ósea tienen un episodio de IFI durante la evolución de su enfermedad. *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* son las especies que causan un mayor número de estas infecciones. En los últimos años, las tasas de infección y mortalidad asociada a *Candida* han disminuido de forma evidente por el uso de profilaxis y por la utilización de tratamientos empíricos en enfermos con neutropenia febril. Sin embargo, estos descensos no han sido tan acusados en las infecciones por *Aspergillus* y otras micosis. La mortalidad por Aspergillosis invasiva (AI) en pacientes hematológicos continua siendo muy alta.

El pronóstico de la enfermedad fúngica en el paciente neutropénico va a depender de la resolución de la neutropenia y de la evolución de la enfermedad de base por una parte y de la precocidad del tratamiento.

La precocidad del tratamiento como factor pronóstico viene determinada por la patogenia de la infección fúngica. Los hongos, y particularmente los hongos filamentosos, tienen tropismo vascular, lo que condiciona el desarrollo de trombosis, isquemia y necrosis. Una vez alcanzada la fase de necrosis será ya tarde, dado que la llegada de los fármacos antifúngicos estará muy dificultada. Así mismo, dependerá del grado de extensión de la enfermedad y de los órganos afectados (SNC).

La precocidad del tratamiento depende de la precocidad en el diagnóstico. Sin embargo, los signos clínicos y radiológicos de la AI son normalmente poco específicos. Técnicas diagnósticas como la broncoscopia o la biopsia están a menudo contraindicadas debido a la trombopenia y la situación general del paciente, además de que este hongo puede infectar tejidos de difícil acceso. Por otra parte, los cultivos de lavado broncoalveolar y de muestras sanguíneas normalmente son negativos a pesar de la existencia de una aspergillosis probada posteriormente, debido a la baja sensibilidad del cultivo y a que son hongos de crecimiento lento. Las muestras de esputo tienen una baja sensibilidad y no permiten distinguir entre colonización y enfermedad invasiva. A esta situación hay que añadir el aumento constante de la lista de hongos patógenos que un laboratorio debe ser capaz de identificar, como es el caso de *Fusarium spp* y *Trichosporon spp*, que además muestran una sensibilidad impredecible a los antifúngicos convencionales, con casos de resistencia a la anfotericina B y a otros antifúngicos. En algunos casos, la mortalidad de las infecciones invasoras por estas especies emergentes se aproxima al 100%.

El tratamiento antifúngico en el paciente neutropénico no puede, pues, esperar a tener el diagnóstico de certeza. Dirigidos a la homologación de conceptos en la investigación se han establecido criterios de probabilidad en base a los factores de riesgo del paciente, la evidencia clínica y la evidencia microbiológica. Estos criterios son de utilidad en la clínica para establecer estrategias de tratamiento precoz.

En esta situación es necesario, pues, tener un alto índice de sospecha en base a los factores de riesgo establecidos, que nos permita, una vez puestas en marcha las medidas diagnósticas posibles, instaurar una estrategia de tratamiento antifúngico precoz.

Conocida la historia natural de la infección fúngica en el paciente neutropénico se pueden establecer varias estrategias de manejo según el momento en el que actuemos (Tabla 9):

- **Tratamiento específico:** Ante la evidencia de enfermedad establecida.
- **Tratamiento anticipado:** Con la evidencia de infección sin evidencia de enfermedad.
- **Tratamiento empírico:** Tratamiento de fiebre refractaria a tratamiento antibacteriano sin evidencia de enfermedad ni de infección.
- **Prevención de la infección:** Mediante el uso de profilaxis y de las medidas de control de infección.

La tendencia actual es evitar el establecimiento de pautas de profilaxis generalizada, tratamiento empírico generalizado, etc... para dirigir la estrategia antifúngica según grupos de riesgo (Tabla 9). Esto será posible si conocemos los factores de riesgo y disponemos de pruebas diagnósticas mejores que nos permitan sustituir muchos tratamientos empíricos por tratamientos específicos pero instaurados precozmente, incluso antes del desarrollo de la enfermedad clínicamente evidente: tratamiento anticipado.

Profilaxis antifúngica

Una revisión sistemática y metaanálisis publicado recientemente (Robenshtok E, et al. 2007) que incluyó 64 ensayos

Tabla 9. Tipos de tratamiento infección fúngica (modificada de Prentice et al. 2000)

Riesgo	Profilaxis	Tratamiento anticipado	Tratamiento empírico	Tratamiento dirigido
Bajo	—	Sí	?	Sí
Intermedio	—	Sí	?	Sí
Bajo	—	Sí	?	Sí
Alto	Sí	NA	Sí	Sí
Alto	Sí	NA	Sí	Sí

clínicos ha demostrado que la profilaxis antifúngica reduce la mortalidad global significativamente comparado con placebo, no tratamiento o el uso de antifúngicos no sistémicos. En el TPH alogénico se consigue una reducción de la mortalidad global, de la mortalidad relacionada a infección fúngica y de la infección fúngica invasiva. En leucemia mielóide aguda (LMA) hay una reducción significativa de la mortalidad relacionada a infección fúngica y de la infección fúngica invasiva.

De nuevo, la tendencia actual es individualizar la profilaxis antifúngica según los grupos de riesgo intentando distinguir factores de riesgo asociados a infección por *Candida* (neutropenia prolongada > de 10 días, mucositis grado IV, TPH) frente a aquellos grupos que además tienen riesgo de infección por *Aspergillus* (TPH alogénico, EICH, LMA, SMD, tratamiento esteroideo prolongado, uso de fludarabina o alemtuzumab asociado a otros factores de riesgo, etc...).

Así en pacientes de bajo riesgo de infección fúngica (quimioterapia convencional para tumores de órgano sólido) no se recomienda profilaxis antifúngica, en pacientes con riesgo de infección por *Candida* (leucemia linfoblástica aguda, TPH autólogo con mucositis) el fármaco recomendado es el fluconazol, mientras que en pacientes con factores de riesgo de infección por *Aspergillus* el antifúngico recomendado será el posaconazol o el uso de solución oral de itraconazol (problemas de tolerancia oral). Las equinocandinas se han mostrado eficaces en pautas de profilaxis siendo activas frente a *Candida* y a *Aspergillus*.

La profilaxis antifúngica se debería iniciar unos días antes del período de riesgo para alcanzar el estado de equilibrio y mantenerse durante todo el tiempo que dura el factor de riesgo asociado (neutropenia, EICH, esteroides, linfopenia CD4, etc...)

Tratamiento infección fúngica

Tratamiento empírico

Consiste, como hemos dicho, en iniciar tratamiento antifúngico ante la presencia de fiebre refractaria a tratamiento antibacteriano asumiendo la presencia de una infección fúngica oculta.

Hasta disponer de nuevas técnicas diagnósticas y suficiente experiencia con las actuales que nos permitan establecer con suficiente seguridad un diagnóstico lo suficientemente precoz y, por lo tanto, un tratamiento anticipado, creemos indicado mantener la estrategia del uso de tratamiento antifúngico

empírico en los grupos de alto riesgo. El tratamiento antifúngico empírico permite un inicio precoz a costa de sobretratamiento y la consecuente toxicidad y coste.

Las guías de tratamiento de la aspergilosis de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Walsh et al., 2008) establecen que el tratamiento antifúngico empírico con anfotericina, itraconazol, voriconazol o caspofungina está recomendado para pacientes de alto riesgo con neutropenia febril prolongada y refractaria a tratamiento antibacteriano de amplio espectro con un nivel de evidencia AI. No se recomienda para pacientes con neutropenia menores de 10 días de duración salvo que existan otros signos que indiquen la presencia de una infección fúngica invasiva.

Antes del inicio del tratamiento se debe buscar intensamente la posible infección fúngica existente. La decisión empírica de iniciar tratamiento antifúngico no es tan difícil como la decisión de suspenderla. En parte, la evaluación nos ayudará a decidir en el momento de la retirada.

En la elección del fármaco se debe tener en cuenta la administración previa de profilaxis y si el paciente se encuentra en ambiente protegido. Así, en los pacientes de alto riesgo, con factores de riesgo para infección por hongos filamentosos o por *Candida* resistente a los azoles o que hayan recibido profilaxis con azoles, se debería utilizar anfotericina B preferiblemente anfotericina B liposomal o caspofungina. El voriconazol puede ser una alternativa.

En los pacientes de bajo riesgo no es tan evidente la indicación de tratamiento antifúngico empírico. En el caso de pacientes que no han recibido profilaxis con azoles, sin factores de riesgo para infección por hongos filamentosos ni factores de riesgo para infección por especies de *Candida* resistentes a fluconazol se podría usar fluconazol y como alternativa anfotericina B en el caso de decidir tratamiento antifúngico empírico. No debe plantearse tratamiento empírico con fluconazol en pacientes con síntomas de sinusitis, evidencia radiológica de enfermedad pulmonar, o presencia de *Aspergillus* en cualquier cultivo.

Tratamiento anticipado

El uso de este término se refiere a la posibilidad de iniciar un tratamiento específico con la evidencia de infección, antes de que exista evidencia de enfermedad.

El uso más extendido se refiere al tratamiento anticipado de la aspergilosis invasiva. En la actualidad disponemos de técnicas

diagnósticas como la detección sérica de galactomanano por ELISA (antígeno de *Aspergillus*) y las técnicas de biología molecular como la PCR que, usadas periódicamente en pacientes de alto riesgo durante la neutropenia incluso antes de la aparición de la fiebre, se adelantan a la evidencia de enfermedad clínico - radiológica. Esto permite el inicio de tratamiento específico precoz. Con este objetivo se recomienda la monitorización periódica del galactomanano sérico en pacientes de alto riesgo durante la neutropenia.

En el caso de la infección por *Candida* podría aplicarse en cuanto se disponga de experiencia en el uso de la determinación de anticuerpos antimicelio y la detección combinada de antígeno y anticuerpos antimanano. También podría ser aplicado en casos de detección de colonización (ej., *Candida tropicalis*) con un alto valor predictivo de desarrollo de enfermedad en pacientes con otros factores de riesgo.

Además de las infecciones bacterianas y fúngicas, y sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia celular se deberá plantear la indicación de profilaxis frente a virus (VHS, VVZ), tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci*, etc...

Bibliografía

- Battle M, Lloveras N. Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl. 5):30-34.
- Bodey GP. Management of persistent fever in the neutropenic patients. *Am J Med* 2000;108:343-5.
- De Pauw BE, Meunier F. Infections in Patients with Acute Leukemia and Lymphoma. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) Mandell, Douglas and Bennett, Principles and Practice of Infectious Diseases (fifth ed.). New York, Churchill Livingstone 2000:3090-3101.
- Díaz-Pedroche, Salavert M, Aguado JM, Jarque I, Lizasoain M, Sanz MA. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:117-129.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-95.
- Gavaldá J, Ruiz I por parte de los Grupos de Estudio de la Infección Fúngica Invasora (MICOMED) y de la Infección en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasora. Infección fúngica invasora por *Candida* spp. *Enf Inf Microb Clin* 2003;21: 498-508
- Gavaldá J, Ruiz I por parte de los Grupos de Estudio de la Infección Fúngica Invasora (MICOMED) y de la Infección en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. *Enf Inf Microb Clin* 2003;21:571-8.
- Gudiol F, Berenguer J, Lizasoain M, Carratalá J, Capdevila JA. Infecciones en el paciente neutropénico. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J (eds). Protocolos Clínicos SEIMC. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: <http://www.seimc.org>.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:730-51.
- Kern WV. Risk assesment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:533-40.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk-index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-51.
- Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:32S-7S.
- Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenic Cancer Patients Using a Score Predictive for Complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-4134.
- Mensa J, Muñoz I. Tratamiento antibiótico de los episodios febriles del paciente neutropénico: pautas adaptadas. En: Pahissa A, Capdevila JA (eds) Neutropenia febril. Aspectos puntuales. Barcelona, Prous Science, 2000:81-9.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. 2009 <http://www.nccn.org>.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48: 503-35.
- Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
- Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based. Antifungal strategy in neutropenic patients. *British J Haematol* 2000;110:273-84.
- Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471-5489.
- Sociedad Española de Quimioterapia y asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:387-401.
- Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148:2501-68.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
- Uys A, Rapoport BL, Anderson R: Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-560.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:327-60.

Principales síndromes clínicos en el paciente con infección VIH

V.J. Moreno - Cuerda, M. Morales - Conejo, J. Ruiz - Galiana

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid

Historia clínica del paciente con infección VIH

La valoración del paciente con infección VIH se debe realizar en tres vertientes: 1) situación clínica, 2) situación inmunológica y 3) situación virológica. A través de la historia clínica y de parámetros analíticos se irán contestando cada una de estas variables.

Dado que la infección VIH presenta una serie de particularidades con respecto al resto de la población, se hace necesario recoger en la historia clínica la siguiente información: mecanismo de contagio, tiempo aproximado de evolución de la infección, si el paciente es seguido en una unidad especializada, si está recibiendo tratamiento antirretroviral (TARV), si ha presentado algún evento oportunista (B o C de los CDC de Atlanta, 1993 – Tablas 1 y 2), resultado del último mantoux, contactos tuberculosos antiguos o actuales, si ha realizado profilaxis para tuberculosis previamente, estancia previa en prisión, si presenta coinfección por el virus de la hepatitis B o C, o si presenta alguna otra enfermedad concomitante.

En la valoración urgente de un paciente con infección VIH es imprescindible conocer cuál es la situación inmunológica, es decir, la concentración actual de linfocitos CD4, dado que nuestra actitud diagnóstico - terapéutica va a depender de cuál sea esta situación. Dependiendo de la cifra de linfocitos CD4, el paciente presentará más o menos probabilidades de presentar ciertos eventos oportunistas, tanto infecciosos como tumorales (Tabla 3). Si el paciente está siendo seguido en una unidad especializada probablemente recuerde su cifra de linfocitos CD4. El problema radica cuando el paciente no está siendo seguido de forma rutinaria. En estos casos podemos hacer una aproximación de su situación inmunológica en base a los siguientes criterios: presencia o ausencia de eventos oportunistas previos y cifra de linfocitos totales. En líneas generales, una cifra inferior a 1.000 linfocitos totales se corresponde a menos de 200 linfocitos CD4, lo que sitúa al paciente en una situación de riesgo para múltiples eventos oportunistas. Igualmente, la presencia previa de un evento oportunista B o C, en ausencia de TARV probablemente se correlacione con menos de 200 linfocitos CD4/mm³.

Un paciente con más de 500 linfocitos CD4/mm³ se comporta inmunológicamente igual que otro que no presente infección

VIH. Un paciente con una concentración de linfocitos CD4 entre 200-500/mm³, a efectos prácticos se comporta de forma similar a un paciente inmunocompetente salvo que presenta una mayor incidencia de tuberculosis, linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi. Un paciente con menos de 200 linfocitos CD4/mm³ presenta un riesgo elevado de presentar eventos oportunistas.

Historia natural de la infección VIH

La historia natural de la infección VIH se divide en tres fases: 1) primoinfección, 2) fase de latencia o de infección crónica asintomática y 3) fase final o sintomática. Una vez llegados a la fase final o sintomática, el pronóstico vital del paciente sin TARV es de aproximadamente un año (Fig. 1).

Primoinfección. Dos o tres semanas después de la transmisión viral se produce el denominado síndrome retroviral agudo. Dos o tres semanas más tarde se produce una recuperación clínica completa del mismo, produciéndose en este momento la seroconversión. Hasta este momento cualquier método diagnóstico de infección VIH basado en la detección de anticuerpos frente al VIH (ELISA, Western blot, métodos rápidos de detección de anticuerpos en saliva) será negativo, debido a que estamos en la fase ventana de la infección.

Durante la primoinfección del VIH se produce un marcado descenso de la concentración plasmática de linfocitos CD4, asociado con un aumento importante de la carga viral plasmática del VIH. Este marcado descenso de la cifra de linfocitos CD4 se debe a muerte celular directamente inducida por el propio VIH.

Fase de latencia o de infección crónica asintomática. Doce semanas después de la transmisión viral comienza la fase de latencia. Esta fase se caracteriza por un descenso de la carga viral plasmática del VIH hasta un determinado nivel denominado *set point*, debido a la propia activación de la inmunidad celular. Este nivel se mantendrá estable con variaciones no significativas a lo largo de toda esta fase. El nivel de carga viral plasmática y, por tanto, de replicación viral varía notablemente de un paciente a otro. Éste es un hecho relevante debido a que este nivel de carga viral o *set point* es el que determina la velocidad de descenso de los linfocitos CD4. Es decir, a mayor carga viral plasmática mayor velocidad de progresión de la infección VIH y viceversa. Por tanto, la duración de esta fase de infección crónica asinto-

Tabla 1. Eventos B de los CDC de Atlanta, 1993

Angiomatosis bacilar
 Candidiasis oral
 Candidiasis vulvovaginal recurrente o persistente o que responde mal al tratamiento
 Leucoplasia vellosa oral
 Displasia cervical moderada o grave o carcinoma *in situ*
 Fiebre > 38,5°C de más de un mes de evolución
 Herpes zoster: dos o más episodios o un episodio que afecte a más de un dermatoma
 Listeriosis
 Púrpura trombótica trombocitopénica
 Enfermedad inflamatoria pélvica complicada con abscesos tubo - ováricos
 Neuropatía periférica
 Cualquier otra complicación relacionada con inmunosupresión no incluido en el grupo C

Tabla 2. Eventos C de los CDC de Atlanta, 1993

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
 Candidiasis esofágica
 Carcinoma de cérvix invasivo
 Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
 Criptococosis extrapulmonar
 Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes de evolución
 Infección activa por CMV que no afecte a hígado, bazo o ganglios linfáticos
 Retinitis por CMV
 Encefalopatía por VIH
 Infección por VHS que cause una úlcera muco - cutánea de un mes de evolución, o bronquitis o neumonitis o esofagitis de cualquier duración.
 Histoplasmosis diseminada en una localización diferente o además de los pulmones o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares
 Isosporidiasis de más de un mes de evolución
 Sarcoma de Kaposi
 Linfoma Burkitt
 Linfoma inmunoblástico
 Linfoma cerebral primario
 Infección diseminada o extrapulmonar por una micobacteria atípica
 Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar o diseminada
 Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
 Neumonía recurrente
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Sepsis recurrente *Salmonella no typhi*.
 Toxoplasmosis cerebral
 Wasting syndrome

mática dependerá del set point de cada paciente, pudiendo oscilar entre varios meses a más de 10 años.

En torno a un 4% de los pacientes infectados por VIH presentan una carga viral plasmática del VIH durante la fase crónica inferior a 5.000 copias/ml. Estos pacientes se denominan progresores lentos. Se caracterizan por un descenso lento de la cifra de linfocitos CD4, haciendo que la fase de latencia sea más prolongada comparada con otros pacientes infectados por VIH con cargas virales más elevadas.

Tabla 3. Procesos infecciosos oportunistas según la situación inmunológica

CD4 < 500/mm³

Tuberculosis pulmonar
 Herpes zoster
 Candidiasis orofaríngea
 Leucoplasia vellosa oral
 Sarcoma de Kaposi
 Linfoma Hodgkin y no Hodgkin

CD4 < 200/mm³

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
 Tuberculosis miliar y extrapulmonar
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Complejo demencia - SIDA
 Mielopatía vacuolar

CD4 < 100/mm³

Toxoplasmosis cerebral (especialmente si serología IgG +)
 Candidiasis esofágica
 Herpes simple diseminado
 Criptococosis
 Microsporidiasis

CD4 < 50/mm³

Mycobacterium avium complex
 Enfermedad diseminada por CMV (especialmente si serología IgG +)
 Linfoma cerebral primario

Fase final o sintomática. Se caracteriza por un aumento rápido de la carga viral plasmática del VIH con un marcado descenso de la cifra de linfocitos CD4, apareciendo en este momento la mayor parte de los eventos oportunistas, tanto infecciosos como tumorales.

Primo - infección VIH

Prácticamente la mayoría de los pacientes con primoinfección presentan síntomas clínicos. Sin embargo, debido a lo inespecífico de los mismos, y a que se resuelven de forma espontánea en pocas semanas, es difícil realizar el diagnóstico de un síndrome retroviral agudo. Característicamente se presenta en forma de fiebre (96%), adenopatías (74%), exantema eritematoso o maculopapuloso en cara y tronco (70%), faringitis (70%). Un 12% de los pacientes con primoinfección por VIH presentan síntomas neurológicos (meningitis linfocitaria, neuropatía periférica, síndrome de Guillain - Barré). Por tanto, en todo paciente con un cuadro febril de perfil mononucleósido debe pensarse en una primoinfección por VIH, especialmente si existen factores de riesgo (relaciones sexuales no protegidas, adicción a drogas por vía parenteral).

La primoinfección por VIH se caracteriza por una serología VIH negativa con carga viral plasmática elevada. Después de varias semanas de las manifestaciones clínicas se producirá la seroconversión (aparición de anticuerpos específicos frente al VIH).

Síndrome de reconstrucción inmune (SRI)

Este síndrome consiste en la aparición de enfermedades oportunistas o el empeoramiento de otras correctamente tratadas en

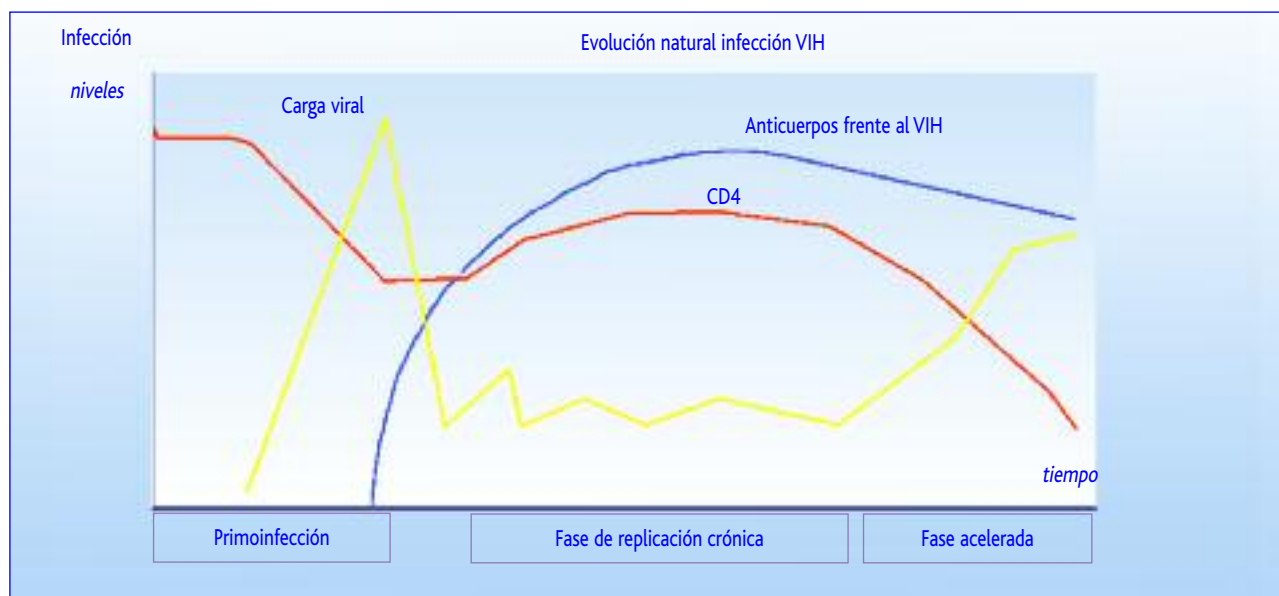


Fig. 1. Gráfico que muestra la evolución de la carga viral, linfocitos CD4 y anticuerpos frente al VIH durante la historia natural de la infección VIH.

las primeras 12 - 16 semanas tras el inicio del TARV en pacientes *naïve*. Éste es secundario a la propia reacción inflamatoria (y en menor medida, a la propia enfermedad oportunista), favorecida por la mejoría inicial de la respuesta inmunológica. En las primeras semanas tras el inicio del TARV se produce un descenso de la carga viral tanto en plasma como en tejidos que se puede asociar con un marcado aumento de la cifra de linfocitos CD4, fundamentalmente de tipo memoria. Este aumento de la cifra de linfocitos CD4 es debido esencialmente a una migración celular desde el compartimento linfático a la sangre. En este período también se produce una restauración del sistema celular patógeno - específica que es el responsable del SRI.

Las infecciones oportunistas más frecuentemente asociadas a este síndrome son: *M. tuberculosis*, *M. avium complex*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, virus del grupo herpes (CMV, virus varicela zóster, virus herpes simple, herpes virus humano tipo 8). El SRI no sólo se restringe a cualquier proceso infeccioso, sino que también se ha descrito con procesos tumorales como el sarcoma de Kaposi, linfoma y cáncer de pulmón. También se ha descrito la recrudescencia de fenómenos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide como forma de manifestación de un SRI.

El SRI puede cursar de forma muy variada, dependiendo del evento oportunista implicado. Habitualmente cursa como una reacción inflamatoria exagerada del órgano u órganos afectados previamente por el propio evento oportunista, frecuentemente asociado a fiebre. En ocasiones el SRI puede cursar únicamente con fiebre. En pacientes especialmente inmunosuprimidos (< 100 linfocitos CD4/mm³) que hayan iniciado TARV en las últimas semanas que refieran fiebre y/o alteraciones visuales, se debe sospechar una retinitis por CMV; si presenta fiebre y/o adenopatías focales con leucocitosis en el hemograma, se sospechará una linfadenitis por *M. avium complex*. También se ha descrito un empeoramiento de la tuberculosis al iniciar el TARV; el inicio simultáneo del tratamiento antituberculoso y

antirretroviral se asocia con un empeoramiento inicial de la tuberculosis hasta en un 36% de los casos.

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de este síndrome son los siguientes: 1) la existencia de una infección oportunista activa diseminada con carga de patógenos elevada (por ejemplo: tuberculosis), 2) cifra de linfocitos CD4 inferior a 50 - 100 células/mm³ o inferior al 10%, 3) probable predisposición genética. Algunas series han observado una asociación entre el SRI con el hecho de iniciar el TARV muy cercano en el tiempo a la propia infección oportunista (asociado con un rápido descenso de la carga viral); sin embargo, no todos los estudios publicados coinciden en esta afirmación.

El SRI requiere del tratamiento de la enfermedad subyacente; si ya lo está recibiendo, pueden ser útiles los antiinflamatorios no esteroideos y/o esteroideos (prednisona 1 mg/kg peso/día). Se ha postulado que el retraso del inicio del TARV en 2 - 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento de evento oportunista podía disminuir la incidencia e intensidad del SRI. Sin embargo, un estudio reciente (ACTG A5164) demuestra que no debe retrasarse el inicio del TARV en aquellos pacientes con infección VIH evolucionada debido a que este retraso puede ser causa de una mayor progresión de enfermedad e incluso de muerte. Por todo ello, actualmente se recomienda:

- 1) Inicio del TARV de forma inmediata cuando no se disponga de un tratamiento específico para el evento oportunista (criptosporidiasis o leucoencefalopatía multifocal progresiva).
- 2) Inicio del TARV en la segunda semana después de haber iniciado el tratamiento específico del evento oportunista, siempre y cuando no se trate de una tuberculosis o existan contraindicaciones clínicas.
- 3) Si el evento oportunista es una tuberculosis (puede aparecer en cualquier momento de la infección VIH, incluso con cifras elevadas de linfocitos CD4) se recomienda diferir el

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de las complicaciones respiratorias según patrón radiológico.

Patrón radiológico	Más frecuente	Menos frecuente
Normal	Bronquitis aguda Broncoespasmo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium complex</i> * Neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i> **
Infiltrado alveolar focal	Neumonía adquirida en la comunidad <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i> **	Linfoma Sarcoma de Kaposi <i>Mycobacterium avium complex</i> * Cáncer de pulmón
Infiltrado alveolo - intersticial bilateral	Neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i> ** <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Neumonía adquirida en la comunidad <i>Legionella</i> <i>Mycobacterium avium complex</i> * CMV	Sarcoma de Kaposi Síndrome de distrés respiratorio del adulto Insuficiencia cardíaca
Patrón miliar	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Sarcoma de Kaposi Neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i> Aspergilosis pulmonar
Cavitación	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>S. aureus</i> Nocardia <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Aspergilosis Anaerobios <i>Mycobacterium avium complex</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Rhodococcus equi</i>	Neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i> **
Derrame pleural	Derrame pleural paraneumónico <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Sarcoma de Kaposi <i>Mycobacterium avium complex</i> Aspergilosis Criptococosis Anaerobios Nocardia Linfoma pleural primario
Neumotórax (no traumático)	Neumonía <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

* La enfermedad por *Mycobacterium avium complex* cursa con una radiografía normal en el 60% de los casos. Menos frecuentemente puede debutar como un infiltrado alveolar focal o un infiltrado intersticial bilateral.

** La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* habitualmente cursa con un infiltrado alvéolo - intersticial bilateral. Sin embargo, hasta en el 20% de los casos puede tener una presentación radiológica atípica en forma de infiltrado alveolar focal; excepcionalmente se presenta como un patrón miliar. En ocasiones la radiografía de tórax es mínimamente expresiva, pudiendo ser causa de una radiografía de tórax normal.

TARV si la situación inmunológica del paciente lo permite. Si la situación inmunológica es precaria (linfocitos CD4 por debajo de 200 células/mm³) se recomienda iniciar TARV con una diferencia de 2 - 4 semanas con respecto al inicio del tratamiento anti - tuberculoso.

Clínica respiratoria

Historia clínica y exploración física: Se preguntará por síntomas respiratorios (tos, expectoración, hemoptisis), presencia

de fiebre y escalofríos, síndrome constitucional asociado. Un comienzo agudo de la clínica respiratoria orienta hacia una neumonía adquirida en la comunidad o una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, mientras que un comienzo subagudo asociado a síndrome constitucional orienta hacia una tuberculosis pulmonar.

Diagnóstico diferencial: Dependiendo del patrón radiológico y de la situación inmunológica se pueden acotar las distintas posibilidades diagnósticas (Tabla 4).

La principal causa de un infiltrado alveolar de distribución lobar es la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, si el comienzo de la clínica es subagudo debe sospecharse una tuberculosis, independientemente de cuál sea la locación del mismo.

Las causas principales de infiltrado alvéolo - intersticial bilateral en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/mm³ son: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía adquirida en la comunidad con mala evolución clínico - radiológica y tuberculosis. En pacientes con menos de 100 linfocitos CD4/mm³ deben valorarse además de los procesos enumerados previamente, los siguientes: neumonitis por CMV, *Mycobacterium avium complex* y sarcoma de Kaposi pulmonar (este último suele acompañarse de lesiones cutáneas).

La causa más frecuente de lesión pulmonar cavitada es la tuberculosis. La principal causa de lesiones cavitadas múltiples en un paciente adicto a drogas por vía parenteral es la embolia séptica por *S. aureus* procedente de una endocarditis tricuspídea.

Actitud diagnóstico - terapéutica: Ante un paciente con infección VIH y disnea debe realizarse una radiografía de tórax y una determinación de saturación de O₂ mediante pulsioximetría. En el caso de existir compromiso clínico o pulsioximétrico, debe realizarse una gasometría arterial basal y calcular el gradiente alvéolo - arterial de O₂. La actitud diagnóstico - terapéutica básicamente va a depender de los hallazgos radiológicos y de la situación inmunológica del paciente. Destacar que una radiografía de tórax normal no descarta un proceso respiratorio: existe un 10% de falsos negativos en la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*; una tuberculosis pulmonar, en ocasiones, puede cursar con una radiografía normal.

Infiltrado alveolar

Inicialmente se extraerán hemograma, bioquímica con perfil hepático, gasometría arterial basal, hemocultivos y baciloscopia en esputo con cultivo en medio de Löwestein. Si se estima que el paciente presenta más de 200 linfocitos CD4/mm³ se tratará de forma similar a un paciente sin infección VIH. Los criterios de ingreso en este caso serán los mismos que para un paciente inmunocompetente.

Si se estima que el paciente presenta menos de 200 linfocitos CD4/mm³ se procederá al ingreso del paciente, dado que puede presentar potencialmente una mala evolución clínico - radiológica. El tratamiento debe cubrir tanto la posibilidad de una neumonía típica como atípica. Por otro lado, dado que el 20% de los casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* tiene una presentación radiológica atípica (infiltrado alveolar), se debe añadir al tratamiento antibiótico cotrimoxazol.

Infiltrado alvéolo - intersticial bilateral

Inicialmente se debe realizar: hemograma, bioquímica con perfil hepático, gasometría arterial, electrocardiograma y hemocultivos. Igualmente se debe realizar baciloscopia y cultivo en medio de Löwestein del esputo (Fig. 2).

Si la baciloscopia del esputo es positiva, debe iniciarse tratamiento anti - tuberculoso con tres o cuatro fármacos (isonia-

cida, rifampicina, piracinamida ± etambutol) dependiendo de la probabilidad *a priori* de tuberculosis resistente a isoniacida (se sospecha que la probabilidad *a priori* de resistencia a isoniacida es superior al 4% en pacientes inmigrantes y en los casos de estancias prolongadas en prisión). Si además el paciente presenta una inmunosupresión muy severa (< 100 linfocitos CD4/mm³), se debe valorar la posibilidad de iniciar tratamiento para una micobacteria atípica, añadiendo al tratamiento antituberculoso etambutol y claritromicina. Si la baciloscopia repetida (x3) en esputo es negativa o el paciente no puede expectorar, se iniciará tratamiento antibiótico empírico. Posteriormente se realizará, si no existen contraindicaciones, una broncoscopia con lavado broncoalveolar y aspirado bronquial para realización de estudio microbiológico (gram y cultivo, cultivo viral, tinción específica para *Pneumocystis jiroveci*, tinción de auramina - rodamina y cultivo en medio de Löwestein). Puede ser de utilidad la realización en casos seleccionados de antigenemia pp65 para CMV en sangre periférica; una antigenemia pp65 fuertemente positiva no es diagnóstica, pero puede orientar a una neumonía por CMV, en los casos en los que por deterioro clínico no pueda realizarse una broncoscopia. Si la baciloscopia es negativa, pero el comienzo del cuadro clínico es subagudo, o bien se asocia a síndrome constitucional, el paciente debería estar en situación de aislamiento respiratorio hasta descartar de forma razonable una tuberculosis mediante estudio microbiológico del lavado broncoalveolar.

El tratamiento antibiótico inicial debe cubrir las siguientes posibilidades: *Pneumocystis jiroveci* y neumonía típica y atípica. Por tanto, el tratamiento inicial es: cotrimoxazol *iv* a dosis de 15 - 20 mg/Kg de trimetoprim y 75 - 100 mg/Kg/día de sulfametoxazol, asociado a ceftriaxona 2 g/día *iv* más levofloxacino 500 mg/día *vo* o *iv* o moxifloxacino 400 mg/día *vo*. Además del tratamiento antibiótico, debe iniciarse esteroideo si PO₂ es inferior a 70 mmHg o el gradiente alvéolo - arterial de O₂ es superior a 35 mmHg, con la finalidad de reducir una reacción inflamatoria precipitada por el propio *Pneumocystis jiroveci* al iniciar tratamiento con cotrimoxazol. Éste ha demostrado que disminuye el riesgo de intubación orotraqueal y la mortalidad, sin que aparentemente aumente el riesgo de tuberculosis u otras infecciones oportunistas graves. Las dosis recomendadas de tratamiento esteroideo recomendadas son: metilprednisolona 40 mg/12 h los primeros 5 días, 40 mg/día los días 6 - 10 y 20 mg/día los días 11 - 21. Aquellos pacientes que no toleren cotrimoxazol pueden recibir pentamidina *iv* 3 - 4 mg/Kg/día.

Lesión pulmonar cavitada

La primera maniobra que debe realizarse es el aislamiento respiratorio y obtener esputo para tinción de auramina - rodamina. A pesar que de forma repetida el resultado sea negativo, si la sospecha clínica *a priori* es elevada para tuberculosis, el paciente debe continuar bajo aislamiento respiratorio y realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar para estudio microbiológico de las muestras.

Cuando se aislen bacilos en la tinción de auramina - rodamina, se iniciará tratamiento antituberculoso, prestando especial atención a las interacciones medicamentosas con los fármacos antirretrovirales.

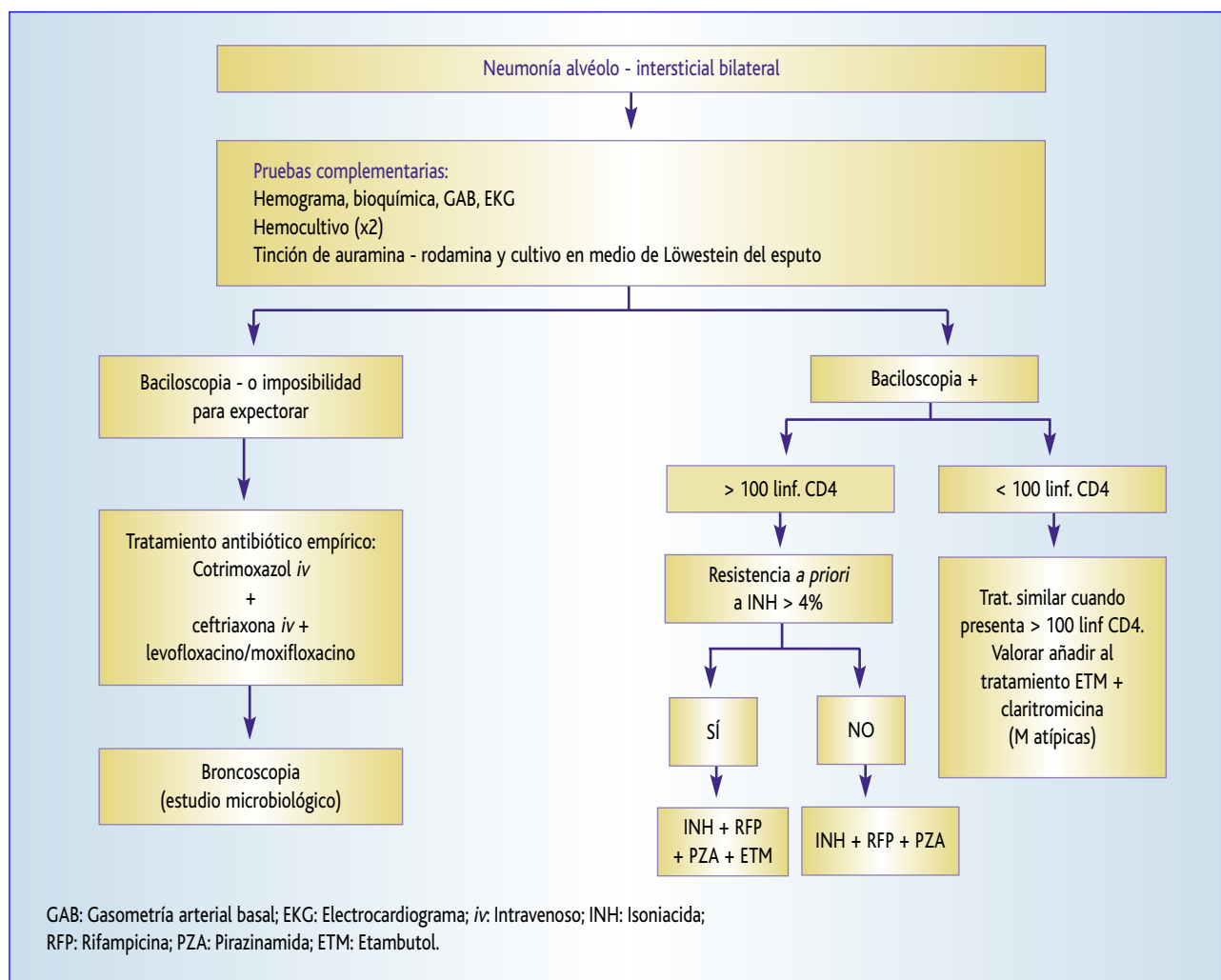


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico terapéutico del infiltrado alvéolo - intersticial bilateral.

En el caso de pacientes con adicción a drogas por vía parenteral, fiebre en picos con escalofríos y múltiples lesiones pulmonares cavitadas, la principal sospecha diagnóstica es la embolia séptica por *S. aureus*. En este último supuesto, deben extraerse hemocultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico con cloxacilina 2 g/4 h + gentamicina 3 mg/kg de peso/día iv; en pacientes alérgicos a penicilina, la cloxacilina se sustituye por vancomicina 1 g/12 h iv o teicoplanina 400 mg/12 h iv o im, o linezolid. En estos casos es necesaria la realización de un ecocardiograma para descartar una endocarditis tricuspídea.

Criterios de ingreso

- 1. Infiltrado alveolar.** Siempre que el paciente presente menos de 200 linfocitos CD4/mm³ y no reciba TARV. Si el paciente está recibiendo TARV de forma estable, y presenta un buen control virológico (carga viral indetectable) y la cifra de linfocitos CD4 está discretamente por debajo de este umbral, el paciente puede ser manejado de forma ambulatoria, tras un período de observación en urgencias. Si el paciente presenta una buena situación inmunológica, se aplicarán los mismos criterios que en la población general.

- 2. Infiltrado alvéolo - intersticial bilateral.** Todo paciente con infección VIH y patrón alvéolo - intersticial bilateral debe ser ingresado, independientemente de la situación inmunológica o del diagnóstico etiológico.

- 3. Cavitación pulmonar.** Todo paciente con lesión pulmonar cavitada sin diagnóstico etiológico debe ser ingresado para realizar estudio de extensión. Igualmente debe ingresar todo paciente adicto a drogas por vía parenteral con múltiples lesiones cavitadas por sospecha de embolia séptica. En caso de lesión cavitada pulmonar secundaria a tuberculosis, éste debe ingresar en caso de deterioro clínico, hemoptisis, sospecha de incumplimiento terapéutico en aquellos casos de mal soporte sociofamiliar.

Clínica digestiva

Disfagia

Historia clínica y exploración física: En la anamnesis los datos principales que deben ser recogidos son: localización de la disfagia (orofaríngea o torácica), intensidad, tiempo de evolución y si se asocia o no a síndrome constitucional. Es esencial la exploración de la cavidad oral en búsqueda de lesiones

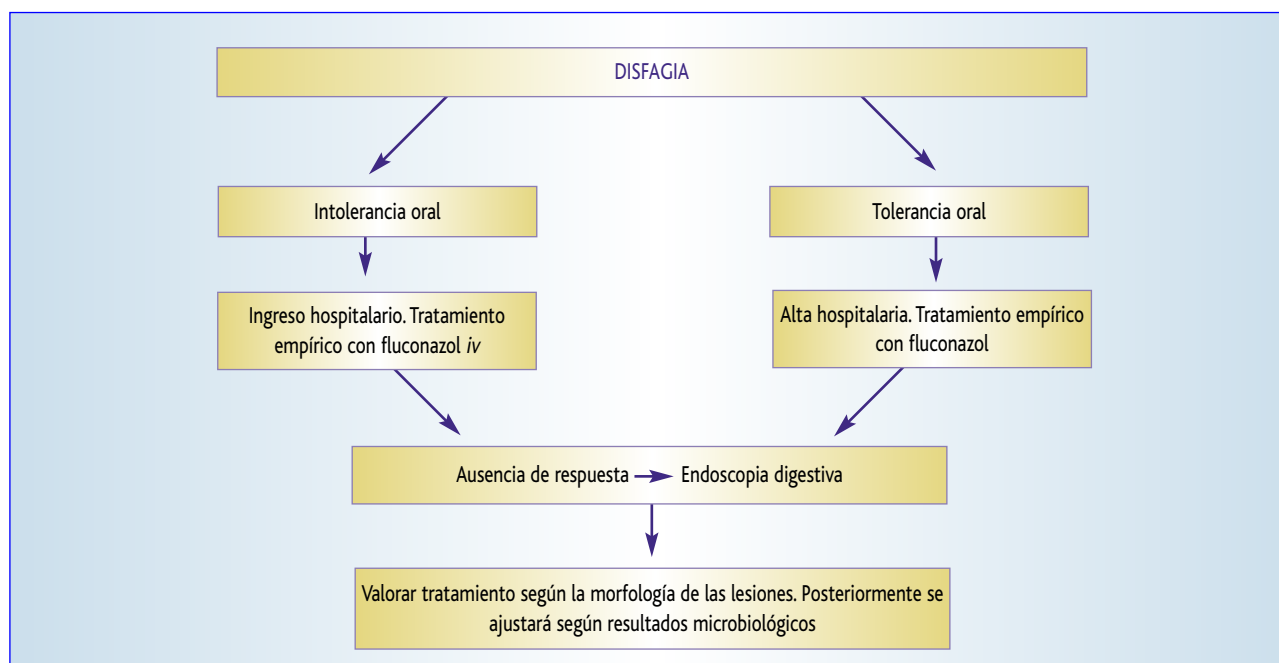


Fig. 3. Algoritmo de actuación ante una disfagia.

Tabla 5. Orientación del diagnóstico microbiológico según los hallazgos endoscópicos

Hallazgos endoscópicos	Orientación diagnóstica
Lesiones blanquecinas algodonosas. Lesiones ulcerosas con tendencia a coalescer, friables al roce del endoscopio.	Candida. CMV, VHS, menos frecuentemente VIH.
VHS: Virus herpes simple; CMV: Citomegalovirus.	

algodonosas blanquecinas en dorso de la lengua o paladar compatibles con candidiasis oral o bien de lesiones vesiculosas compatibles con herpes simple; sin embargo, la ausencia de candidiasis oral no excluye la posibilidad de una esofagitis candidiásica (un tercio de las candidiasis esofágicas no se asocian con lesiones en la cavidad oral por candida).

Diagnóstico diferencial: Las principales causas de disfagia son las siguientes: esofagitis candidiásica, CMV, herpética, el propio VIH, sarcoma de Kaposi y todas aquellas causas que puedan afectar a un paciente inmunocompetente, como es la esofagitis péptica. Sin embargo, la causa más frecuente de disfagia en un paciente con infección VIH y < 200 linfocitos CD4/mm³ es la candidiasis esofágica.

Actitud diagnóstico - terapéutica (Fig. 3): Independientemente de la presencia o ausencia de lesiones en la cavidad oral compatibles con candida, se realizará tratamiento empírico con fluconazol 100 mg/24 h vo durante 10 - 14 días. Si la clínica se resuelve, se asume el diagnóstico de candidiasis esofágica. En el caso de que la clínica persista o empeore, es obligada la realización de una endoscopia digestiva alta con toma de muestras para el laboratorio de microbiología (cultivo viral y cultivo para hongos). El tratamiento se hará de forma indivi-

dualizada según los resultados de la endoscopia. La presencia de ciertas lesiones macroscópicas en la endoscopia alta orientan el diagnóstico microbiológico (Tabla 5), aunque será el resultado microbiológico el que proporcione el diagnóstico final. En la Tabla 6 se muestra el tratamiento de la esofagitis según su etiología. En el caso de encontrar lesiones ulcerosas, friables al roce del endoscopio, se iniciará tratamiento empírico con valganciclovir vo o ganciclovir iv, dado que ambos fármacos tienen excelente actividad frente a CMV y VHS. Posteriormente, según los resultados microbiológicos, se modificará el tratamiento antiviral.

Criterios de ingreso hospitalario: En caso de intolerancia oral completa, o bien cuando se asocia a un síndrome constitucional importante secundario a hiporexia por la propia esofagitis. Si el paciente tolera oralmente, se iniciará tratamiento con fluconazol por vía oral, pudiendo ser dado de alta.

Diarrea

Historia clínica y exploración física: Es esencial en la anamnesis recoger el tiempo de evolución de la diarrea: aguda o crónica (> 3 semanas), así como las características de la misma: la presencia de productos patológicos orienta

Tabla 6. Tratamiento específico de los distintos tipos de esofagitis

Etiología	Tratamiento
Cándida	Fluconazol 100 mg/día vo o iv x 10 - 14 días. Alternativa: itraconazol 200 mg/día iv. En el caso de candidiasis esofágica refractaria a azoles → caspofungina 50 mg/día iv como alternativa se puede administrar anfotericina liposomal 3 - 5 mg/Kg/día iv.
VHS	Aciclovir 10 mg/Kg/8 h iv o 400 mg x 5 veces/día vo x 2 - 3 semanas.
CMV	Ganciclovir 5 mg/Kg/12 h iv o foscarnet 90 mg/Kg/12 horas vo x 3 - 4 semanas. Tratamiento alternativo: valganciclovir 900 mg/12 h vo.

VHS: Virus herpes simple; CMV: Citomegalovirus; vo: Vía oral; iv: Intravenosa.

a una diarrea enteroinvasiva. Se preguntará por el TARV que está recibiendo, si ha sufrido cambios o se ha introducido recientemente (los inhibidores de la proteasa producen diarrea con frecuencia). Otros aspectos esenciales de la anamnesis son: contexto epidemiológico, toma reciente de antibióticos (orienta a una colitis pseudomembranosa) y orientación sexual (en homosexuales descartar proctitis infecciosa). En la exploración física se buscarán datos clínicos de deshidratación.

Diagnóstico diferencial: Las principales causas de diarrea aguda en el paciente con infección VIH son similares a aquellos sin infección VIH. Es necesario descartar esencialmente: *Salmonella sp*, *Campylobacter sp*, *Shigella sp*, *Clostridium difficile* y *Giardia lamblia*, entre otros. Sin embargo, en los pacientes con infección VIH con menos de 100 linfocitos CD4/mm³ los patógenos que con frecuencia son causantes de diarrea son: *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Isospora belli*, *Mycobacterium avium complex*, VHS y CMV. En pacientes homosexuales es obligado descartar una proctitis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* y VHS. Entre las causas de diarrea de origen no infeccioso destaca la intolerancia al TARV (especialmente los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir).

Actitud diagnóstico - terapéutica (Fig. 4): Se realizará el mismo manejo diagnóstico - terapéutico que en cualquier paciente de la población general. Se evitará el tratamiento antibiótico empírico, espasmolítico y antidiarreico, estos últimos especialmente si existe fiebre.

En el caso de diarrea cuantiosa, deterioro del estado general o diarrea con productos patológicos se extraerá: hemograma, bioquímica y hemocultivos. Igualmente se realizará estudio microbiológico que comprende: coprocultivo (x3), parásitos en heces (x3) e identificación de toxina para *C. difficile*. También se realizará una radiografía de abdomen para descartar complicaciones asociadas. Se valorará el inicio de tratamiento antibiótico empírico con ciprofloxacino. En pacientes con menos de

100 linfocitos CD4/mm³, además, se obtendrán muestras de heces para tinción de Kinyoun o auramina (aislamiento de *Cryptosporidium* e *Isospora belli*).

En aquellos pacientes con inmunosupresión severa (< 100 linfocitos CD4/mm³) que presentan una diarrea con productos patológicos con ausencia de respuesta a tratamiento antibiótico empírico se realizará una colonoscopia con toma de biopsia (para laboratorio de anatomía patológica y microbiología - cultivo viral, tinción de auramina - rodamina y cultivo de Löwestein-) para descartar colitis por CMV, VHS o *Mycobacterium avium complex*. Si existe fiebre, es de interés la obtención de hemocultivos para micobacterias y una antigenemia pp65 para CMV.

Si un paciente con inmunosupresión severa (< 100 linfocitos CD4/mm³) presenta rectorragia, se debe valorar la posibilidad de una colitis por CMV o VHS. En estos casos está indicada la realización de una colonoscopia urgente con obtención de muestras para laboratorio de anatomía patológica y microbiología. La presencia en el colonoscopio de lesiones ulceradas sangrantes que tienden a coalescer orienta a una colitis por CMV o VHS, justificando el inicio de tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg/12 h iv a la espera de los resultados microbiológicos. En la Tabla 7 se recogen los distintos tratamientos según los diferentes agentes etiológicos. Si la diarrea coincide en el tiempo con el inicio reciente de TARV que incluye un inhibidor de la proteasa, se procederá a la instauración de medidas higiénico - dietéticas, y, si es preciso, se iniciará tratamiento con loperamida, evitando la retirada del TARV, a no ser que la diarrea sea importante.

Criterios de ingreso. Los mismos que se aplican a la población general. Si se sospecha clínicamente una colitis por CMV o VHS (diarrea con sangre en paciente con < 100 linfocitos CD4/mm³) se realizará una colonoscopia urgente y se decidirá ingreso hospitalario en base a los resultados de la misma. En el resto de los casos, se procederá al alta hospitalaria para posterior seguimiento en consulta donde se completará diagnóstico etiológico.

Síndrome confusional y focalidad neurológica

Historia clínica y exploración física: En la historia clínica se debe reseñar la presencia o ausencia de focalidad neurológica, fiebre, consumo de sustancias tóxicas, presencia previamente o en el momento actual de convulsiones. Es esencial conocer el tiempo de evolución y forma de instauración de la clínica: un deterioro cognitivo de instauración lenta, de meses de evolución orienta a un complejo demencia - sida, mientras que un comienzo subagudo en un paciente con menos de 100 linfocitos CD4/mm³ orienta a una meningitis subaguda (tuberculosa o criptocócica); un comienzo agudo orienta a una meningitis bacteriana, una encefalitis viral, una encefalopatía tóxica - metabólica o a un accidente cerebrovascular. Se realizará una exploración neurológica completa en la que se prestará especial atención a los signos meníngeos. La presencia de focalidad neurológica orienta a la presencia de una lesión cerebral estructural (toxoplasmosis, linfoma cerebral primario, leucoencefalopatía multifocal progresiva, tuberculomas...), o un proceso cerebrovascular. En líneas generales estos procesos producen más foca-

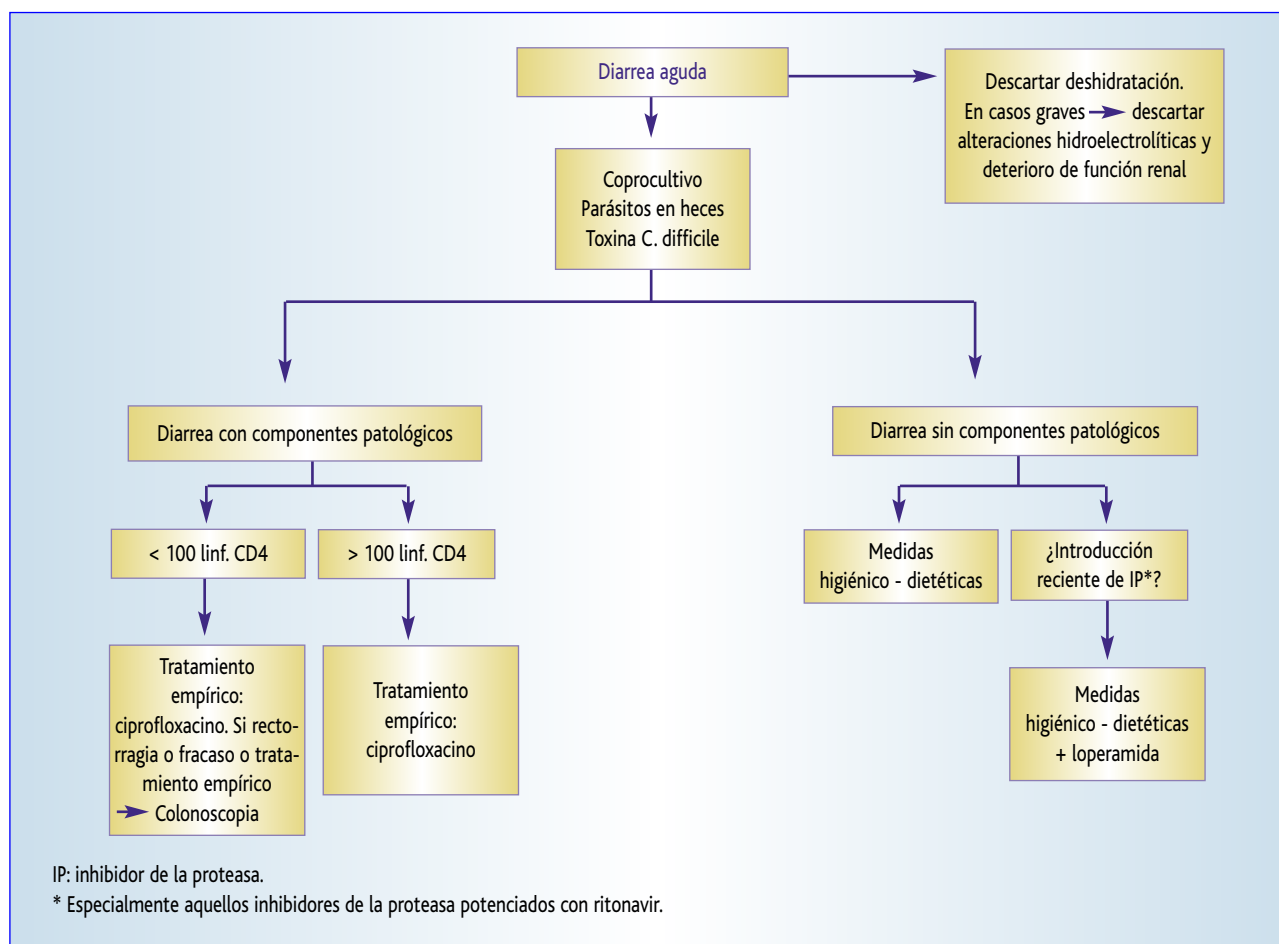


Fig. 4. Algoritmo diagnóstico - terapéutico de la diarrea aguda.

Tabla 7. Tratamiento específico para la diarrea aguda según el agente etiológico

Etiología	Tratamiento
<i>Salmonella (no typhi)</i>	Ciprofloxacino 500 - 750 mg/12 h vo o iv o ceftriaxona 2 g/día iv.
<i>Shyella</i>	Ciprofloxacino 500 - 750 mg/12 h vo o iv x 7 - 10 días.
<i>Campylobacter</i>	Azitromicina 500 mg/día x 5 días.
<i>C. difficile</i>	Metronidazol 250 mg/6 h vo o vancomicina 125 mg/6 h vo x 10 días.
<i>Cryptosporidium</i>	Debe ofrecerse TARV como parte inicial del manejo de esta complicación. La respuesta al tratamiento específico ha sido siempre desalentador. Nitazoxanida 500 mg/12 h x 3 días.
<i>Microsporidium</i>	Debe ofrecerse TARV como parte inicial del manejo de esta complicación. Albendazol 400 mg/12 h x 3 semanas.
<i>Isospora belli</i>	Cotrimoxazol 1 comp/6 - 8 h x 10 días; posteriormente 1 comp/12 h x 3 semanas. Alternativa: Pirimetamina 50 - 75 mg/día + ácido polínico 10 mg/día x 2 semanas vo.
CMV	Ganciclovir 5 mg/Kg/12 h iv o foscarnet 90 mg/Kg/12 horas iv x 3 - 4 semanas. Tratamiento alternativo: Valganciclovir 900 mg/12h vo.
<i>M. avium complex</i>	Claritromicina 500 mg/12h vo + etambutol 15 mg/Kg/día vo*.

* Requiere tratamiento prolongado hasta que exista una restauración inmunológica sostenida con TARV.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial del síndrome confusional

Lesiones estructurales (con focalidad neurológica):
Toxoplasmosis cerebral
Linfoma cerebral primario
Tuberculomas
Criptocomas
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Lesiones no estructurales o difusas:
Meningitis bacteriana (<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>)
Meningitis tuberculosa
Meningitis criptocócica
Meningoencefalitis herpética
Meningoencefalitis por CMV
Meningitis linfomatosa
Encefalopatía tóxica - metabólica
Complejo demencia - SIDA (diagnóstico de exclusión: deterioro cognitivo de larga evolución)

lidad neurológica que confusión, por lo que la presencia de síndrome confusional obliga a descartar edema perilesional o hipertensión intracraneal asociada.

Diagnóstico diferencial (Tabla 8)

Actitud diagnóstico - terapéutica (Fig. 5). Ante un síndrome confusional en un paciente con infección VIH, inicialmente se debe descartar mediante historia clínica y tóxicos en orina (si está disponible) una encefalopatía de origen tóxico. Si los signos meníngeos son positivos, se iniciará inmediatamente tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona 2 g/12 h, vancomicina 1 g/8 - 12 h y dexametasona para cubrir la posibilidad de una meningitis bacteriana (igual que en un paciente de la población general). Una vez descartada la presencia de hipertensión intracraneal y de lesiones ocupantes de espacio mediante TAC craneal se realizará una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) se procesará para: citobioquímica urgente (glucosa, pro-

Tabla 9. Diagnóstico diferencial según las características del LCR

Perfil purulento	Meningitis bacteriana
Perfil linfocitario con glucosa baja	Meningitis tuberculosa Meningitis criptocócica Meningitis bacteriana decapitada
Perfil linfocitario con glucosa normal	Meningitis viral (herpética, CMV)

teínas y células), gram y cultivo, tinción de auramina - rodamina y cultivo Löwestein, cultivo para hongos, PCR para virus herpes simple y CMV, detección del antígeno capsular de criptococo, serología luética (VDRL) y citología para laboratorio de anatomía patológica. Según el resultado de la citobioquímica urgente del LCR se decidirá continuar o no con el tratamiento antibiótico empírico. Las características del LCR orientarán las distintas posibilidades diagnósticas (Tabla 9), iniciándose así tratamiento empírico según el resultado del mismo.

Un LCR sin alteraciones citobioquímicas en el contexto de un deterioro cognitivo de meses de evolución orienta a un complejo demencia - sida; sin embargo, si el cuadro clínico es de comienzo agudo o subagudo, es imprescindible descartar una meningoencefalitis aguda o subaguda viral. En este caso, el diagnóstico es *a posteriori*, y viene dado por el resultado de las distintas pruebas microbiológicas. Mientras tanto, se puede empezar de forma empírica tratamiento con aciclovir *iv* para cubrir la posibilidad de una meningoencefalitis herpética (Tabla 10).

La presencia de focalidad neurológica se suele asociar con una o varias lesiones ocupantes de espacio en la TAC craneal. En ocasiones no existe esta correlación; este hecho se explica porque la técnica de imagen se ha realizado de forma precoz, antes que se produzcan alteraciones radiológicas. Cuando se objetiva una o varias lesiones ocupantes de espacio en la TAC craneal con o sin

Tabla 10. Tratamiento específico de los procesos neurológicos infecciosos

Meningitis bacteriana	Ceftriaxona 2 g/12 h + vancomicina 1 g/8 - 12 h + dexametasona (igual que en un paciente inmunocompetente). Además se añadirá ampicilina 2 g/4 - 6 horas (para cubrir la posibilidad de <i>Listeria monocytogenes</i>).
Meningitis tuberculosa	Isoniacida + rifampicina + piracinamida a las dosis habituales.
Meningitis criptocócica	Anfotericina B liposomal 4 mg/kg/día x 2 semanas asociado o no a fluorocitosina 25 mg/kg/6 h x 2 semanas. Continuar con fluconazol 400 - 800 mg/día x 8 semanas.
Meningoencefalitis herpética	Aciclovir 10 mg/kg/8 h <i>iv</i> .
Toxoplasmosis cerebral	Sulfadiazina 1 g/6 horas + pirimetamina 50 mg/día (primer día administrar 200 mg) + ácido fólico 10 mg/día durante 6 - 8 semanas. Si alergia a sulfamidas: Sustituir sulfadiazina por clindamicina 600 mg/6 h <i>iv</i> o <i>vo</i> . Posteriormente continuar con profilaxis secundaria.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Tratamiento antirretroviral.

iv: intravenosos; *vo*: vía oral

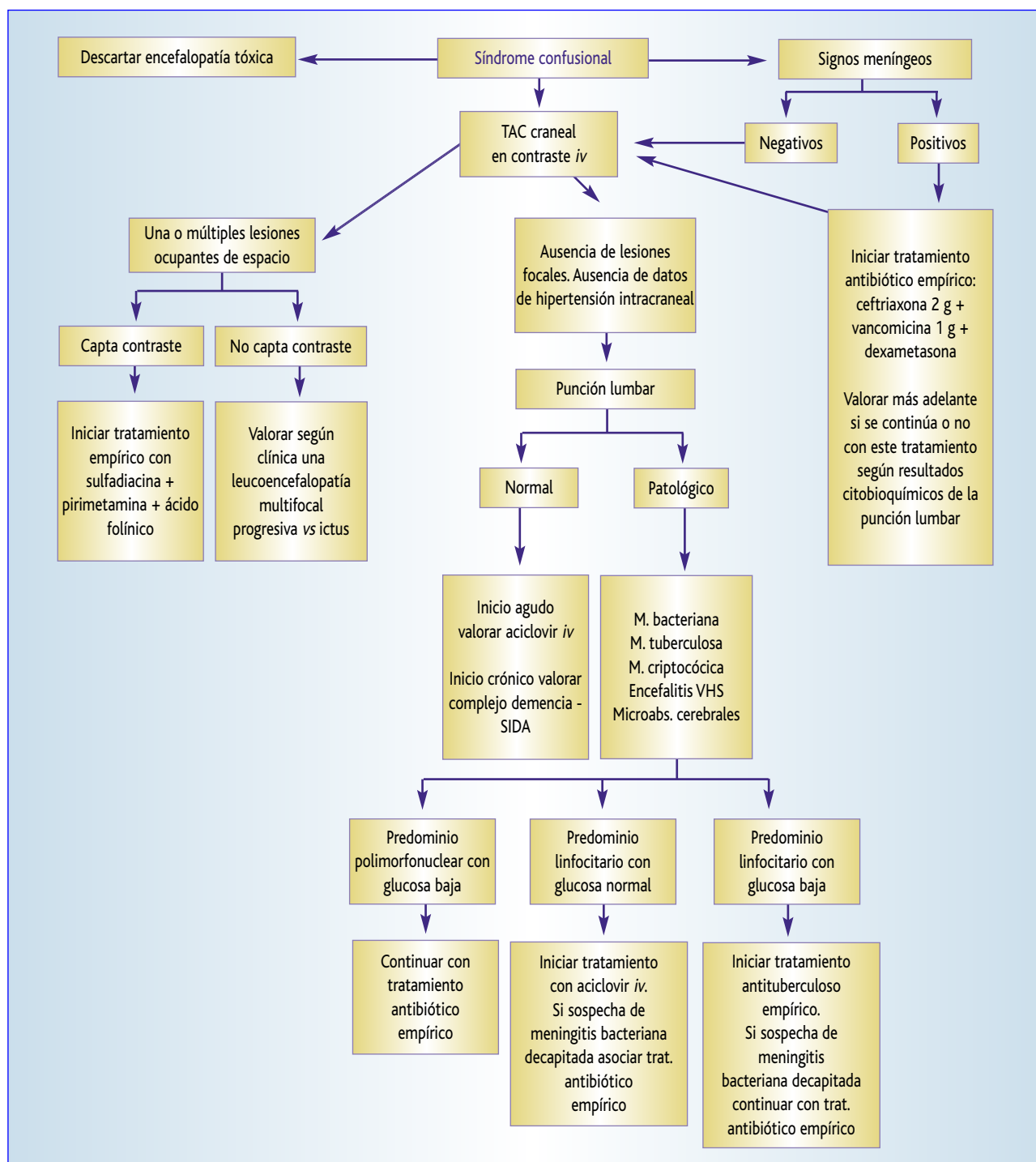


Fig. 5. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del síndrome confusional.

efecto masa que captan contraste se sospechará una toxoplasmosis cerebral, linfoma cerebral primario, tuberculosis entre otras posibilidades. En este caso, se iniciará tratamiento empírico para toxoplasmosis cerebral con sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico (Tabla 10). En el caso de presentar importante efecto masa con riesgo de enclavamiento cerebral se añadirá tratamiento con dexametasona 16 mg iv en una única dosis, y posteriormente 4 mg/6 h iv. En los siguientes 7 - 14 días se realizará seguimiento radiológico (TAC o RMN); en caso de ausencia de respuesta clínico - radiológica se debe realizar una biopsia cerebral.

También se puede plantear biopsia cerebral desde el inicio en casos seleccionados en los que se sospeche un linfoma cerebral primario (pacientes con serología para toxoplasma negativa, con profilaxis primaria correcta y lesión única en la RMN craneal).

Si las lesiones ocupantes de espacio no presentan efecto masa, no capta contraste y afecta exclusivamente a la sustancia blanca, se sospechará una leucoencefalopatía multifocal progresiva, valorándose la necesidad de realizar una biopsia cerebral durante el ingreso hospitalario.

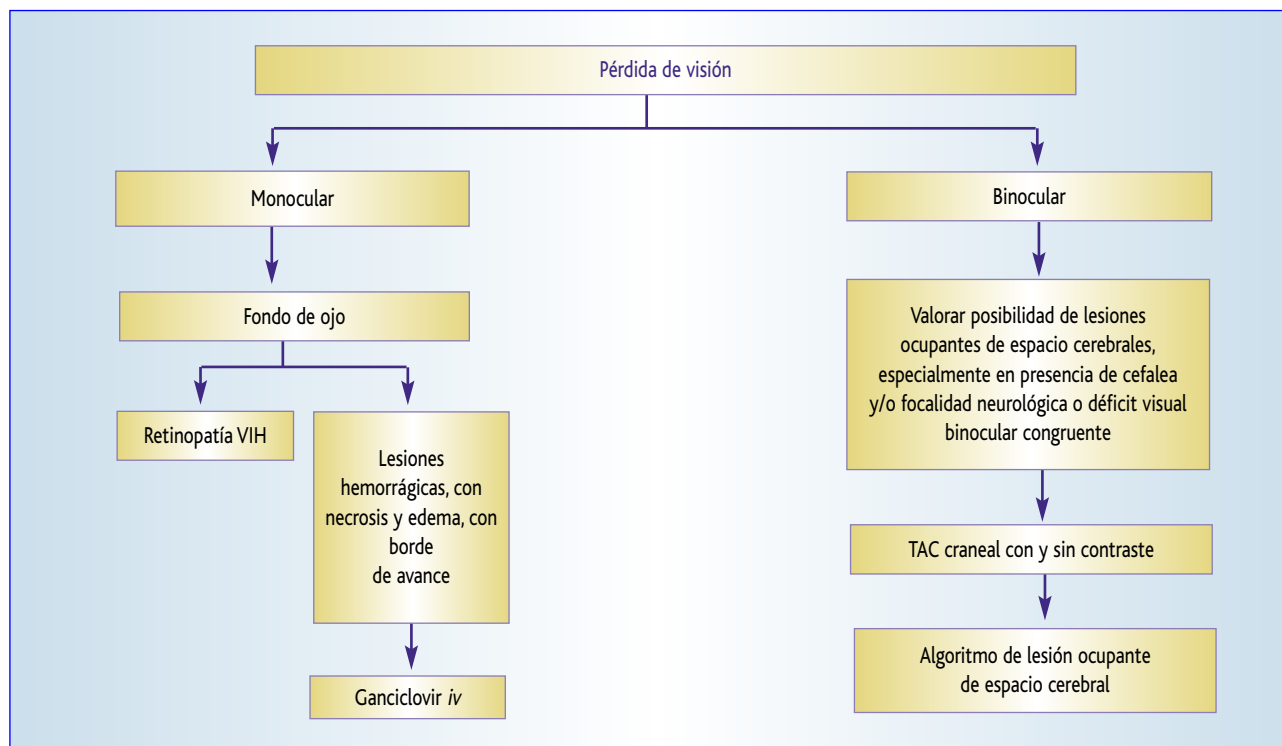


Fig. 6. Algoritmo diagnóstico - terapéutico de pérdida de visión.

Criterios de ingreso:

1. Todo paciente con síndrome confusional que no sea de origen tóxico, debe ser ingresado para su estudio etiológico y tratamiento específico.
2. Todo paciente con focalidad neurológica (aun a pesar de la ausencia de lesión en la TAC craneal) con infección VIH evolucionada debe ser ingresado para realizar estudio de extensión.

Pérdida de visión

Historia clínica y exploración física: Se preguntará si la pérdida de visión es monocular o binocular, si ha iniciado TARV recientemente, si presenta fiebre, cefalea y/o focalidad neurológica. En la exploración física es imprescindible la realización de un fondo de ojo por un oftalmólogo, y una exploración neurológica.

Diagnóstico diferencial: La patología ocular relacionada con infecciones oportunistas en pacientes con la infección VIH ha disminuido drásticamente con la introducción del TARV. Sin embargo, el inicio del mismo en pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/mm³ puede condicionar una retinitis por CMV en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune. Pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/mm³ están expuestos a procesos oportunistas de la cámara posterior: retinitis por CMV, retinopatía VIH, toxoplasma, necrosis retiniana por virus varicela. En la mayoría de los casos, la afectación ocular por procesos oportunistas es monocular, aunque en ocasiones puede ser binocular.

Actitud diagnóstico - terapéutica (Fig. 6): El primer paso es la realización de un fondo de ojo para descartar lesiones de la cámara posterior. La presencia de lesiones retinianas he-

morragicas, con zonas de necrosis y edema, con un borde de avance es altamente sugestivo de retinitis por CMV. Su diagnóstico es oftalmoscópico; en caso de duda, una buena respuesta al tratamiento con ganciclovir *iv* confirmaría el diagnóstico. Tan pronto se sospeche una retinitis por CMV mediante hallazgos oftalmoscópicos, se debe iniciar un tratamiento empírico con ganciclovir 5 mg/kg/12 h *iv*.

El tratamiento de elección de la retinitis por CMV consiste en la combinación de implante intraocular de ganciclovir y valganciclovir 900 mg/12 horas *vo*, especialmente entre aquellos pacientes con riesgo elevado de ceguera (lesiones maculares) durante 14 - 21 días. En caso de retinitis periférica sin riesgo de ceguera también se recomienda valganciclovir 900 mg/12 horas *vo* o ganciclovir 5 mg/kg/12 horas *iv* durante 14 - 21 días. Posteriormente, tras el ciclo de inducción anteriormente mencionado, se debe continuar con un tratamiento profiláctico con valganciclovir 900 mg/día *vo* hasta que el paciente presente un recuento de linfocitos CD4 superior a 100 - 150 células/mm³ estable durante al menos 3 - 6 meses.

La necrosis retiniana rápidamente progresiva por virus varicela se trata con aciclovir 10 mg/Kg/8 horas *iv* en combinación con foscarnet 60 mg/Kg/8 horas *iv*.

El 40 - 60% de los pacientes con sida presenta microinfartos múltiples en la cámara posterior (retinopatía VIH). En ocasiones puede confundirse con un foco inicial de retinitis por CMV, precisando un estrecho seguimiento oftalmológico en consulta.

Ante la presencia de pérdida de visión binocular en ausencia de lesiones en la cámara posterior se realizará una TAC cra-

neal con y sin contraste para descartar lesiones focales (toxoplasmosis cerebral, linfoma cerebral primario, leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Criterios de ingreso: Cuando el hallazgo oftalmoscópico es sugestivo de una retinitis por CMV, se decidirá un ingreso para iniciar el tratamiento con ganciclovir *iv*. Se puede realizar seguimiento estrecho en consulta en aquellos pacientes con retinitis por CMV periférica sin riesgo de ceguera y que realicen tratamiento con valganciclovir. Se ingresará al paciente cuando los síntomas visuales sean secundarios a una lesión focal en el sistema nervioso central.

Fiebre sin foco

Historia clínica y exploración física: Es esencial una historia clínica que recoja los siguientes datos: tiempo de evolución de la fiebre, presencia o ausencia de escalofríos, viajes recientes, tratamientos iniciados recientemente (síndrome de hipersensibilidad al abacavir, fiebre de origen medicamentoso), drogadicción activa, y cualquier síntoma que nos oriente el origen de la fiebre. En cuanto a la exploración física, es imprescindible una exploración completa buscando lesiones de venopunción recientes (bacteriemia por *S. aureus* o gram negativos), estigmas de endocarditis, esplenomegalia gigante (leishmaniasis). Se deben explorar los signos meníngeos (meningitis subaguda), y realizar un fondo de ojo cuando se sospeche que la cifra de linfocitos CD4 sea inferior a 100/mm³ (retinitis por CMV o toxoplasma), aun en ausencia de síntomas visuales.

Diagnóstico diferencial: En líneas generales, las causas de fiebre sin foco en un paciente con infección VIH con más de 200 linfocitos CD4/mm³ son las mismas que en la población general, a excepción de la tuberculosis y el linfoma no Hodgkin que son más frecuentes en el paciente con infección VIH. La diferencia con respecto a la población general radica en aquellos pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/mm³, en los que el diagnóstico diferencial es más amplio. La causa más frecuente de fiebre de origen desconocido en el paciente con infección VIH es la tuberculosis.

Actitud diagnóstico - terapéutica: En líneas generales la actitud en un servicio de urgencias es el mismo que para un paciente sin infección VIH, teniendo en cuenta una serie de consideraciones. Dado lo complejo y limitado del estudio de fiebre sin foco en un paciente con infección VIH, el principal objetivo es descartar un proceso potencialmente grave, para posterior estudio en consulta.

Es imprescindible descartar un síndrome de hipersensibilidad al abacavir si el paciente ha iniciado tratamiento con este fármaco en las seis semanas previas. Por otro lado, si presenta fiebre un paciente muy inmunosuprimido (< 100 linfocitos CD4/mm³) que ha iniciado TARV en las últimas semanas, se debe sospechar un **síndrome de reconstitución inmune**.

Las pruebas complementarias a realizar inicialmente incluyen: hemograma, bioquímica con perfil hepático, radiografía de tórax, hemocultivo y urocultivo con la finalidad de buscar un foco plausible a la fiebre. La presencia de pancitopenia en el hemograma, si se asocia a una esplenomegalia al menos moderada orientará el diagnóstico a una leishmaniasis visceral.

Tabla 11. Pruebas complementarias a realizar para el estudio de la fiebre sin foco de más de 2 semanas de evolución en consulta o durante ingreso hospitalario

Estudio inicial:

Hemocultivos seriados.
Urocultivo.
Serología para *Brucella*, lues, *Toxoplasma*, *Leishmania* y CMV.
Hemocultivos para micobacterias.
Tinción de auramina rodamina y cultivo Löwestein del esputo (x3) y orina (x3).
Antígeno capsular del criptococo en suero.
Antigenemia para CMV pp65.
Radiografía de tórax.
Ecografía abdominal.

Si el estudio inicial no orienta el diagnóstico, se solicitará:

TAC tórax - abdomeno - pélvico.
TAC craneal.
Ecocardiograma.
Punción aspiración y biopsia de médula ósea: estudio histológico, y cultivo para micobacterias y visión directa para *Leishmania*.
Biopsia hepática. Estudio histológico y cultivo para micobacterias y *Leishmania*.

Se debe prestar especial atención a la radiografía de tórax, buscando, por un lado, datos radiológicos sugerentes de tuberculosis. Por otro lado, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* inicialmente puede cursar con fiebre en ausencia de síntomas respiratorios, objetivándose únicamente un infiltrado intersticial bilateral tenue en la radiografía de tórax.

Si estas pruebas son normales y no existe deterioro clínico del paciente, se puede concluir el estudio en consulta (Tabla 11).

Criterios de ingreso: Se valorará ingreso en caso de fiebre prolongada (> 2 semanas) que cause deterioro importante del estado general. En caso de fiebre con un foco específico, se aplicará el criterio de ingreso según la patología subyacente.

Adenopatías

Historia clínica y exploración física: Se deben recoger los siguientes datos: tiempo de evolución, localización (focal o diseminado), velocidad de crecimiento y síntomas asociados (síndrome constitucional, tos de evolución subaguda, fiebre, sudación nocturna). Se preguntará al paciente si ha iniciado recientemente TARV (síndrome de reconstitución inmune) o tratamiento antituberculoso o para una infección por *M. avium complex* (respuesta paradójica; es decir, una recrudescencia del cuadro de base como respuesta a la instauración de tratamiento específico). En la exploración física se recogerá el tamaño, consistencia, adherencia a planos profundos, fistulización a planos superficiales (altamente sugestivo de tuberculosis).

Diagnóstico diferencial: la principal causa de adenopatías de pequeño tamaño (inferior a 1 cm), de forma generalizada, no induradas ni adheridas y en ausencia de crecimiento progresivo, es la linfadenopatía generalizada persistente. Las causas de adenopatías localizadas o generalizadas mayores de 1

cm son múltiples: tuberculosis, micobacterias atípicas, nocardia, leishmania, linfoma, sarcoma de Kaposi. Las causas más frecuentes son la tuberculosis y el linfoma (especialmente, el linfoma no Hodgkin).

Actitud diagnóstico - terapéutica: La estrategia diagnóstica se realizará de forma programada en consulta, salvo situaciones determinadas. La principal maniobra diagnóstica es la punción aspiración con aguja fina y/o la biopsia ganglionar. En ambos casos se procesará la muestra para estudio anatómopatológico y microbiológico (baciloscopia y cultivo de Löwestein). Otras pruebas complementarias que deben efectuarse son: mantoux, radiografía de tórax y, ante la sospecha de un linfoma, también se realizará tomografía computarizada tóraco - abdomino - pélvico, biopsia de médula ósea y gammagrafía con galio.

En el caso de una o múltiples adenopatías cervicales o axilares, la radiografía de tórax puede dar la clave diagnóstica. Si existieran lesiones cavitadas o infiltrados sugeriría una tuberculosis activa. Una radiografía normal no excluye esta posibilidad diagnóstica. En el caso de una adenopatía que ha fistulizado a piel (escrófula) se puede realizar una tinción de auramina - rodamina y cultivo de Löwestein del exudado.

La aparición de adenopatías focales tras el inicio de un TARV en pacientes con inmunosupresión severa (< 100 linfocitos $CD4/mm^3$) sugiere una linfadenitis tuberculosa, o por *M. avium complex*, en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune.

Criterios de ingreso: En principio es una patología de estudio ambulatorio, aunque en determinadas circunstancias

requiere de ingreso hospitalario: intensa afectación del estado general, síndrome constitucional significativo, rápido crecimiento de las adenopatías (sugiere un linfoma Burkitt), o cuando exista compromiso de determinadas estructuras, como es el caso del síndrome de vena cava superior.

Bibliografía

- Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (actualización marzo de 2008). Disponible en www.gesida.seimc.org
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2010). Disponible en www.gesida.seimc.org
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. CDC, National Institutes of Health, Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1-112.
- Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 1:S1-84.
- Protocolos de actuación sobre infección VIH en urgencias. En Moreno Cuerda VJ, Morales Conejo M. Ed.: IM&C. Madrid, 2007.

Evaluación de la fiebre en el paciente procedente del trópico

R. López - Vélez y E. Martín

Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción

Fiebre y viajes guardan una estrecha relación en la actualidad. Cada vez se realizan más viajes intercontinentales por motivos de turismo, negocios, cooperación, etc. Según la Organización Mundial del Turismo, durante 2005 tuvieron lugar más de 800 millones de llegadas de turistas internacionales en todo el mundo (incremento de 42 millones respecto al año anterior), de los que 49,3 millones lo hicieron al sudeste de Asia, 43,6 millones a América Central - Sur y 36,7 millones a África. La otra cara de los viajes, la de la inmigración y de los inmigrantes asentados que visitan a sus familiares en los trópicos, es una realidad creciente en Europa. Todo esto ha aumentado significativamente el número de personas con riesgo de padecer una enfermedad importada.

Aunque las enfermedades infecciosas representan sólo un 2% - 3% de las causas de muerte durante un viaje, son la primera causa de morbilidad y habitualmente son de fácil prevención y tratamiento. El síndrome febril afecta al 15% - 20% de los viajeros y suele presentarse antes de dos semanas tras el retorno en el 70% de los casos, pero en un 10% lo hace incluso después de seis meses.

La fiebre es un síntoma muy inespecífico, pudiendo ser una de las primeras manifestaciones tanto de una enfermedad banal como de otra potencialmente letal, por lo que nunca se menospreciará al viajero con fiebre, aunque se encuentre paucisintomático. Lo verdaderamente importante es saber reconocer y poder descartar las enfermedades graves (malaria, fiebre tifoidea, etc.) y aquellas potencialmente transmisibles (tuberculosis, fiebres víricas hemorrágicas, etc.). Es importante recordar que la fiebre no es un síntoma exclusivo de las enfermedades infecciosas y que no toda fiebre en un viajero tiene que guardar relación con el viaje, habiéndose descrito casos de fiebre al regreso del trópico debidos a enfermedades tumorales, inflamatorias, endocrinológicas y otras.

Al evaluar a un viajero con fiebre el médico debe hacerse 4 preguntas básicas: ¿qué es posible?, ¿qué es probable?, ¿qué es tratable? y ¿qué es transmisible?

Para responder a estas preguntas se seguirá la metodología obligada: anamnesis, exploración física y pruebas complementarias.

Anamnesis

Es muy importante conocer los siguientes puntos:

Destino: País y zona visitada, ámbito rural o urbano, carácter turístico o aventura (mochilero), altitud, estación del año. En el caso de los inmigrantes es importante conocer el país de origen y la ruta migratoria seguida hasta llegar al país de acogida.

Vacunaciones y quimioprofilaxis antipalúdica: Es preciso conocer la vacunación previa al viaje y tener en cuenta que ofrecen grados variables de protección (eficacia y duración). Hay que conocer si se han aplicado medidas barrera para evitar las picaduras de artrópodos y si se ha realizado quimioprofilaxis antipalúdica (fármaco, dosis, duración, cumplimiento de la pauta y fecha de la última toma), sabiendo que ninguna protege totalmente y que el cumplimiento por parte del viajero suele ser bajo, sobre todo al regreso.

Exposiciones y actividades: Se debe interrogar minuciosamente sobre los factores de riesgo, comportamientos y actividades. Los viajeros de larga estancia como expatriados y cooperantes constituyen un grupo especial, en los que se suman los típicos riesgos del turista y a los que están sometidos los habitantes locales (Tabla 1).

Período de incubación: Se establece en función de la cronología de la fiebre, síntomas acompañantes o precedentes y actividades o exposiciones de riesgo. Si no hay eventos o exposiciones sospechosas deberemos establecer de forma precisa el día de llegada al destino y el de regreso al país de origen (Tabla 2).

Duración y patrón de la fiebre: No deben interpretarse de forma rígida y se debe tener en cuenta el uso de antipiréticos y/o antibióticos que puede cambiar el patrón natural de la fiebre.

Fiebre continua: Se observa en la fiebre tifoidea y en las rickettsiosis.

Fiebre alterna con períodos afebriles: Se observa en la fiebre recurrente por *Borrelia recurrentis* o en la malaria. Fiebre terciana o cuartana se considera característica de malaria; fiebre bifásica sugiere dengue o fiebre hemorrágica viral.

Tabla 1. Infecciones asociadas a exposiciones de riesgo

Exposición	Proceso infeccioso asociado
Contacto con agua dulce	Esquistosomiasis, leptospirosis, amebiasis de vida libre
Contacto directo con tierra (caminar descalzo)	Anquilostomiasis, estrongiloidiasis, larva migrans cutánea, tungiasis
Contacto con animales Consumo de lácteos	Rabia, tularemia, fiebre Q, ántrax, fiebres hemorrágicas víricas, peste, brucelosis brucelosis, tuberculosis, fiebre tifoidea, shigelosis
Consumo de agua no tratada	Amebiasis, cólera, hepatitis A y E, fiebre tifoidea, shigelosis, criptosporidiasis, ciclosporiasis, giardiasis
Consumo de alimentos crudos poco cocinados	Hepatitis A, infecciones bacterianas entéricas, triquinosis, amebiasis, toxoplasmosis, teniasis, distomatosis hepáticas
Exposición a artrópodos	
Mosquitos	Malaria, dengue, fiebre amarilla, otras arboviriasis, filariasis
Garrapatas	Rickettsiosis, borreliosis, fiebre Q, tularemia, encefalitis, fiebre hemorrágica de Crimea - Congo
Moscas	Tripanosomiasis africana, leishmaniasis, oncocercosis, bartonelosis
Pulgas	Peste, tifus murino
Triatomíneos	Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)
Piojos	Tifus exantemático, fiebre recurrente
Ácaros	Fiebre de los matorrales
Contacto sexual de riesgo	VIH, VHB, VHC, herpes, gonorrea, sífilis, VEB, CMV.
Cuevas	Histoplasmosis, rabia
Contacto con enfermos	Tuberculosis, meningitis, gripe, fiebre de Lassa, fiebre de Ebola
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. VHB: Virus B de la hepatitis. VHC: Virus C de la hepatitis. VEB: Virus de Epstein Barr. CMV: Citomegalovirus.	

Fiebre indiferenciada: No presentan síntomas ni signos o éstos son inespecíficos. Con el paso del tiempo pueden aparecer síntomas y signos que orienten el diagnóstico, así como datos analíticos asociados.

Fiebre persistente o de larga duración: Mayor de 3 semanas y sin foco aparente: Iniciar un protocolo de estudio de fiebre de origen desconocido. Se deben descartar patologías de largo período de incubación (Tabla 2). No se debe olvidar que puede deberse a infecciones no relacionadas con áreas tropicales o enfermedades no infecciosas.

Fiebre y antecedentes remotos de residencia o viaje a áreas tropicales: Se debe considerar la reactivación de una infección latente o recrudescencia de una infección asintomática (tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, leishmaniasis visceral, malaria por *Plasmodium malariae*, melioidosis, estrongiloidiasis). Existe mayor riesgo en los pacientes inmunodeprimidos. No olvidar las neoplasias asociadas a infecciones crónicas (VHB, VHC, VEB...).

Exploración física

La exploración física puede aportar datos útiles para el diagnóstico y la situación de gravedad que presenta el paciente, permitiendo una aproximación sindrómica (Tabla 3).

Pruebas complementarias

Los datos de laboratorio iniciales se incluyen en la Tabla 4. Los resultados pueden orientar la patología: anemia fundamentalmente en malaria; eosinofilia en helmintiasis; leucopenia en fiebre tifoidea, brucelosis, rickettsiosis, malaria, o dengue; linfocitosis en viriasis. El suero de archivo es útil para estudio pareado en convalecencia.

Indicaciones de ingreso hospitalario

Signos de gravedad clínica: Son criterios de ingreso la presencia de manifestaciones neurológicas, distrés respiratorio, criterios de sepsis, o sospecha de fiebre hemorrágica (hemorrágicas mucocutáneas o de otra localización), diagnóstico que requiera ingreso. También se ingresa en el caso de malaria por *P. falciparum*, malaria grave o si la especie no está identificada o si procede de área endémica sin diagnóstico.

Medidas de aislamiento: Es razonable restringir las medidas de aislamiento a los pacientes con signos hemorrágicos que han llegado en los últimos 21 días de un área donde se han notificado casos de fiebre hemorrágica viral en los últimos 5 años. También procede aislamiento cuando existe historia de contacto con fluidos corporales de personas o animales poten-

Tabla 2. Período de incubación de diferentes patologías

Breve (< 2 semanas)	Intermedio (2 - 4 semanas)	Largo (> 4 semanas)
Arboviriasis	Malaria	Absceso hepático amebiano
Dengue	CMV	Malaria no falcipara (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. Enteritis bacterianas VIH malariae</i>)
Fiebre tifoidea	Fiebre tifoidea	Hepatitis viral
Leptospirosis	Tripanosomiasis	Tuberculosis
Malaria* (> si QP)	Hepatitis viral	Esquistosomiasis
Infección meningocócica	Brucelosis	Leishmaniasis visceral
Fiebre Q*	Esquistosomiasis	Tripanosomiasis
Psittacosis	Absceso hepático amebiano	Brucelosis
Rickettsiosis		Sífilis
Fiebre recurrente*		Histoplasmosis
Brucelosis*		Larva migrans visceral

* período de incubación habitual > 10 días. QP: Quimioprofilaxis. CMV: Citomegalovirus.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3. Fiebre y hallazgos físicos asociados. Diagnóstico diferencial

Hallazgos	Enfermedades probables
Rash cutáneo	Dengue y otras arboviriasis, viriasis exantemáticas, fiebre tifoidea, rickettsiosis, infección aguda por el VIH, reacción medicamentosa o drogas, enfermedad del sueño, esquistosomiasis aguda, fiebres víricas hemorrágicas, meningitis, sífilis secundaria, VEB.
Escara	Rickettsiosis, tripanosomiasis africana, tularemia.
Manifestaciones hemorrágicas	Sepsis meningocócica, dengue hemorrágico y otras fiebres hemorrágicas virales, leptospirosis.
Alteraciones neurológicas	Malaria por <i>P. falciparum</i> , meningitis bacteriana, fiebre tiroidea, encefalitis virales, neurocisticercosis, neuroesquistosomiasis, tripanosomiasis africana, leptospirosis o rickettsiosis.
Hepatomegalia	Absceso hepático, brucelosis, distomatosis hepáticas, esquistosomiasis, esplenomegalia, leishmaniasis, fiebre recurrente, fiebre tifoidea, hepatitis virales, malaria visceral, leptospirosis, toxoplasmosis, tripanosomiasis, VIH, VEB.
Adenopatías	Bartonelosis, brucelosis, CMV, escrófula, esquistosomiasis aguda, fiebre de Lassa, fiebre recurrente, filarias linfáticas, leishmaniasis visceral, peste, piodermatitis, sífilis secundaria, toxoplasmosis, tripanosomiasis africana y americana, tularemia, VIH, VEB.
Ictericia	Hepatitis virales, leptospirosis, malaria, colangitis, fiebre amarilla y otras fiebres virales hemorrágicas, tifus epidémico.
Broncoespasmo	Síndrome de Löeffler, fiebre de Katayama, eosinofilia pulmonar tropical.
Diarrea	Dengue, enteropatógenos, fiebres víricas hemorrágicas, malaria, tifus. Giardiasis, amebiasis o causas no infecciosas como colitis inflamatoria en casos crónicos.
Síntomas respiratorios	Amebiasis, coccidioidomicosis, fiebre Q, hidatidosis, histoplasmosis, legionelosis, leptospirosis, malaria (distrés respiratorio), neumonía bacteriana, neumonía eosinofílica, paragonomiasis, peste, tifus de los matorrales, tuberculosis.
Articular/muscular	Miositis bacteriana, artritis infecciosa o reactiva y arboviriasis.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. VEB; Virus de Epstein Barr. CMV: Citomegalovirus.

Tabla 4. Pruebas complementarias generales y específicas

Pruebas complementarias iniciales

Hemograma y bioquímica sanguínea con pruebas de función hepática.
 Orina elemental.
 Frotis y gota gruesa de sangre periférica. Test rápidos antigénicos de *Plasmodium*.
 Hemocultivos.
 Muestra de sangre para serología.
 Urocultivo si piuria y/o bacteriuria.
 Coprocultivo si diarrea. Análisis coproparasitológico.
 Rx tórax.

Pruebas complementarias a considerar según los síntomas/signos

Respiratorio: RX de tórax; tinción de Gram y baciloscopia con cultivo de esputo (bacterias, hongos, micobacterias); examen en fresco de esputo para investigación de huevos (*Paragonimus*) o larvas (*Strongyloides*); broncoscopia; TAC torácico.

Diarrea o dolor abdominal: Leucocitos y sangre oculta en heces, coprocultivo; análisis coproparasitológico; detección fecal de antígenos de *Giardia/Cryptosporidium*; endoscopia; ecografía, TAC.

Lesión cutánea: Raspado, aspirado o biopsia cutánea; tinciones y cultivos para bacterias, hongos, micobacterias, estudio de Leishmania.

Adenopatía: Aspirado y biopsia; tinciones y cultivos; radiografía; TAC.

Lesión genital: Frotis y cultivos de exudados; citologías; exploración ginecológica/urológica, ecografía.

Hematuria, hematospermia: Investigación de huevos de *Schistosoma* en orina y esperma.

Neurológico: Punción lumbar y examen de LCR (citobioquímica, cultivos, serología, biología molecular); TAC; RNM.

Artritis: Artrocentesis; examen y cultivos de líquido sinovial.

Eosinofilia: Análisis coproparasitológico; investigación de microfilarias en sangre; serologías para helmintiasis (*Toxocara*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Fasciola*, *Schistosoma*, filarías).

cialmente infectados por los virus de la fiebre de Crimea - Congo, Ebola, Marburg o Lassa, ya que pueden no mostrar signos hemorrágicos.

Indicaciones ingreso en observación de urgencias

1. Impresión de gravedad sin orientación diagnóstica.
2. Enfermedad que requiere tratamiento urgente y ver evolución.
3. Malaria en inmunizado.

Tratamiento empírico

1. Sepsis grave y no puede descartarse malaria: Tratamiento activo para *P. falciparum* cloroquina - R + Ceftriaxona 2 g/24 h/iv + Doxiciclina 100 mg/12 h.
2. Esquistosomiasis aguda grave: Praziquantel 20 mg/Kg/4 h (3 días) + esteroides.
3. Sospecha fiebre hemorrágica: Considerar ribavirina. Aislamiento estricto.

Patología tropical más frecuente

Malaria

La frecuencia y gravedad de la malaria obliga a descartarla frente a toda fiebre procedente del trópico. *P. falciparum*, *P. ovale*,

P. vivax y *P. malarie* infectan al hombre, a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. *P. falciparum* es el más frecuente y principalmente se adquiere en el África subsahariana (90%) y el 90% presenta síntomas antes de un mes desde la fecha de regreso. *P. vivax* se adquiere en Asia o América Latina y el 50% presentan síntomas antes de un mes, el 2% desarrolla fiebre después de un año.

El síntoma principal es la fiebre. Los otros síntomas también son inespecíficos: escalofríos, cefalea, náuseas y vómitos, dolor abdominal y mialgias. La esplenomegalia es frecuente. Los pacientes semi - inmunes como inmigrantes o turistas que toman profilaxis pueden tener síntomas más leves y un inicio más retardado.

La malaria grave puede manifestarse como: malaria cerebral (*P. falciparum*), distrés respiratorio, hipoglucemia, hipotensión, insuficiencia renal, anemia grave y parasitemia mayor del 5%. La malaria cerebral se manifiesta como alteración del estado mental, convulsiones o coma, tiene una mortalidad alta y es una emergencia médica.

Dada la poca especificidad de la clínica y el laboratorio es crucial el examen de la sangre en busca de parásitos. La gota gruesa tiene una sensibilidad 10 veces mayor que las extensiones. La muestra debe ser obtenida cuando el paciente esté febril y si es posible antes del inicio del tratamiento. Los tests rápidos de detección de

Tabla 5. Tratamiento de la malaria no complicado

Especie	Fármaco	Dosis
<i>P. falciparum</i>	Cloroquina - S	
	Cloroquina	600 mg + 600 mg a las 24 h + 300 mg a las 48 h
	Cloroquina - R	
	Atovaquona - proguanil	4 comp/día x 3 d
	Mefloquina	25 mg/Kg (en 3 dosis)*
	Quininina + doxiciclina	500 mg/8 h + 100 mg/12 h x 7 d
<i>P. vivax</i>	Cloroquina - S	
	Cloroquina + Primaquina	Igual 30 mg/d x 15 d
	Cloroquina - R	
	Atovaquona - proguanil + primaquina	Igual Igual
<i>P. ovale</i>	Cloroquina + primaquina	Igual 15 mg/d x 15 d
<i>P. malariae</i>	Cloroquina	Igual

R: Resistente; S: Sensible.

* No usar en pacientes del sudeste de Asia

antígenos de *P. falciparum* y *P. vivax* permiten el diagnóstico en 15 - 20 minutos, con una especificidad de alrededor del 90% y una sensibilidad variable dependiendo de la parasitemia. Si el frotis y la gota gruesa son negativos y persiste la sospecha de malaria hay que repetirlos varias veces más a intervalos de 8 - 12 horas. Si la probabilidad de malaria es alta, esto es, ante una esplenomegalia o una cifra de plaquetas < 150.000/ml o de hemoglobina < 12 g/dl y no se pueda realizar el diagnóstico o la demora sea mayor de 3 horas y en ausencia de otro diagnóstico se recomienda administrar tratamiento antimalárico empírico.

El tratamiento debe ser instaurado cuanto antes y depende de la especie (asumiendo que es *P. falciparum* si no ha podido determinarse), su sensibilidad probable (en función de la zona visitada) y la gravedad de la infección.

Los casos de malaria grave (considerar ingreso en UCI) han de tratarse con sal de quinina *iv* a dosis de 20 mg sal/kg a pasar en 4 horas (dosis de carga), seguido de 10 mg sal/kg/8 horas; ± doxiciclina a dosis de 100 mg/12 horas *iv*, o clindamicina a dosis de 10 mg/kg/12 horas *iv* (en niños o embarazadas). Las artemisininas parenterales son hoy día el tratamiento de elección, pero no están disponibles en Europa.

El tratamiento de la malaria no complicada se muestra en la Tabla 5.

Fiebre tifoidea

Causada por la infección sistémica de *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea) y *Salmonella paratyphi* (fiebre paratifoidea), patógenos que se transmiten por vía fecal - oral. La mayoría de casos son importados, principalmente del subcontinente indio. Su incidencia está disminuyendo por la disponibilidad de vacunas,

aunque la vacunación no excluye el diagnóstico (eficacia 70%). El período de incubación es de 5 - 21 días. Seguido de fiebre mantenida o en escalera y cefalea (80% de los casos). Pueden aparecer escalofríos, anorexia, dolor abdominal y la roseola tífica (máculas eritematosas pequeñas afectando a tronco que se desvanecen en pocos días, aunque pueden recurrir). El síndrome confusional es raro.

El diagnóstico se confirmará *a posteriori* y se basa en el aislamiento de la *Salmonella* de muestras biológicas. Tratamiento: Ceftriaxona 2 g *iv*/24 h x 10 d. Cefixima 400 mg oral/24 h x 10 d. Ciprofloxacina 750 - 500 mg oral/12 h x 10 d (la resistencia a quinolonas es común en Asia). Azitromicina (1 g/d x 7 d).

Dengue

Flavivirus con 4 serotipos (DEN - 1 a DEN - 4) transmitido al hombre por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. La enfermedad es endémica en áreas tropicales y subtropicales, produciendo epidemias frecuentes en el sudeste asiático, Caribe, América central y del Sur. Se considera una enfermedad reemergente, lo que unido al aumento del turismo a las zonas endémicas, ha aumentado su frecuencia en el viajero. Período de incubación de 3 - 14 días, por lo que el viajero puede empezar con los síntomas durante el viaje. Se manifiesta como un síndrome pseudogripal, con fiebre, cefalea retroorbital e intensas artromialgias (fiebre quebrantahuesos) con aparición a los 3 - 4 días de un rash maculopapular que se inicia en tronco y se extiende a extremidades y cara. Analíticamente pueden presentar leucopenia, linfopenia con linfocitos activados, trombopenia e hipertransaminasemia. Menos frecuente pero con riesgo vital es el dengue hemorrágico o síndrome de *shock* del dengue. El diagnóstico inicial es clínico, a la vista del contexto epidemiológico, y se confirmará

serológicamente *a posteriori*. Tratamiento sintomático, considerando el ingreso si aparecen manifestaciones hemorrágicas, trombopenia, hemoconcentración, derrame pleural o hipotensión. Conviene evitar la administración de salicilatos para no potenciar el riesgo hemorrágico.

Esquistosomiasis

Producida principalmente por *S. hematobium*, *S. japonicum* y *S. mansoni* (Fiebre de Katayama). Se debe pensar en ella en el caso de fiebre y eosinofilia tras el antecedente de baño en agua dulce de zona endémica (Mali, Uganda, Malawi...). Período de incubación de 2 a 6 semanas. Tras el contagio puede aparecer el prurito del bañista. Otras manifestaciones asociadas al agente causal son: *S. hematobium*: uropatía obstructiva, cor pulmonale, pielonefritis, síndrome nefrótico. *S. japonicum*: fiebre, urticaria, diarrea, hepatoesplenomegalia, tos, sibilancias, caquexia, lesiones focales en SNC, encefalopatía difusa. *S. mansoni*: diarrea sanguinolenta, hipertensión portal con función hepática normal, pseudopoliposis colónica, síndrome nefrótico, fibrosis periportal intrahepática, amiloidosis. El diagnóstico se realiza mediante analítica (anemia ferropénica, eosinofilia y hematuria), determinación de parásitos/huevos en heces y en orina y pruebas serológicas específicas.

Si la sospecha está bien fundada y el paciente parece grave debe instaurarse tratamiento empírico. Tratamiento: Praziquantel 20 mg/kg/8 - 12 h/1 día (*S. hematobium*: 40 - 60 mg/kg/día/8 h 1 - 3 días). En el síndrome de Katayama (esquistosomiasis aguda) 60 mg/kg/día en 3 dosis, 3 días + corticoides en casos graves, repetir a los 2 - 3 meses.

Bibliografía

- López-Vélez R. Valoración diagnóstica del paciente con síndrome febril tras viaje a los trópicos. *Rev Clin Esp* 2001;201:134-136.
- D'Acremont V, Burnand B, Ambresin A, Genton B. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers or migrants. *J Travel Med* 2003; 10 Suppl 2:S25-S52.
- Gómez Moreno J. Fiebre en el viajero: Actuación en urgencias. *Emergencias* 2004;16:152-161.

Direcciones de Internet

- Organización Mundial de Turismo. Barómetro del turismo mundial 2006.
<http://www.world-tourism.org>
- Guías clínicas de la SEIMC. Guía de aproximación al viajero con fiebre al regreso del trópico. <http://www.seimc.org>

Abordaje de los microorganismos multirresistentes. Política de antibióticos

B. Padilla

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Microorganismos multirresistentes

La aparición de cepas resistentes en los hospitales puede provocar brotes epidémicos, sobre todo en áreas donde los pacientes requieren un elevado número de procedimientos (catéter, sondaje, drenaje, ventilación mecánica), así como el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

Se estima que el 30 - 40% de las infecciones en el medio hospitalario por microorganismos resistentes son debidas a infecciones cruzadas vehiculizadas por las manos del personal sanitario, el 20 - 25% son consecuencia de la presión antibiótica, el 20% responden a un origen extrahospitalario y en el 20% restante el origen es desconocido.

Por estos motivos, en los hospitales, es importante la implantación de programas específicos para el control de los microorganismos resistentes, que combine estrategias dirigidas a los cuatro pilares en los que se asienta la dinámica de la resistencia: el paciente, el antimicrobiano, el ambiente y la bacteria.

Los 4 microorganismos multirresistentes de mayor importancia son: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Acinetobacter baumannii* multirresistente, enterobacterias productoras de beta - lactamasa de espectro extendido (BLEE) y *Enterococcus sp.* resistente a vancomicina.

Existen otros microorganismos con multirresistencia que producen infecciones y que actualmente están cobrando importancia como infecciones emergentes. Estos microorganismos son *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* resistente a glucopéptidos,... Con estos microorganismos la mejor forma de realizar un control es con su prevención, realizando un correcto uso de antimicrobianos y en el momento de aparición estableciendo medidas de aislamiento de contacto.

Otro microorganismo que merece especial mención, no por multirresistencia sino por su incidencia elevada en el medio hospitalario es *Clostridium difficile*, donde se ha demostrado su estrecha relación entre el uso de antimicrobianos y el desarrollo de diarrea asociada.

La prevención de las infecciones por cualquier microorganismo multirresistente se basa en:

- Realizar vigilancia activa para detectar pacientes colonizados.
- Evitar la transmisión del microorganismo mediante medidas preventivas y actuación sobre el reservorio.
- Evitar la infección en pacientes colonizados.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)

Las infecciones causadas por *S. aureus* tanto sensible como resistente a meticilina, son en su mayoría endógenas, la colonización del hospedador juega un papel importante en la epidemiología por estas infecciones.

Los reservorios son principalmente los pacientes colonizados, pero también pueden actuar de reservorio el personal sanitario que puede estar colonizado de forma permanente o temporal. La transmisión fundamentalmente se produce de forma cruzada, a través de las manos del personal sanitario. No hay que olvidar, aunque con menor importancia, el papel que juega el ambiente hospitalario (superficies, objetos de uso común,...).

Las infecciones causadas por SARM no son diferentes de las causadas por *S. aureus* sensible a meticilina. La única diferencia es que al ser más frecuentes las infecciones nosocomiales por SARM, los pacientes afectados suelen estar graves, con una mayor comorbilidad. Las infecciones más frecuentes causadas por SARM son:

- Bacteriemia primaria, relacionada con catéter, o secundaria.
- Infección del sitio de la cirugía.
- Neumonía, especialmente, asociada a ventilación mecánica.
- Otras como infección de piel y tejidos blandos, osteomielitis, endocarditis, ...

La identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por métodos tradicionales de cultivo es lenta. Con los cultivos en medio cromogénico este tiempo se ha acortado a 24 - 48 horas. Debido al aumento de las infecciones nosocomiales causadas por SARM, con la consiguiente necesidad de establecer aislamiento de contacto para limitar su expansión y pautar un tratamiento antimicrobiano adecuado, en la última década se han empezado a describir métodos rápidos, en horas, empleando PCR a tiempo real en muestras clínicas para detectar SARM. Los estudios realizados hasta el momento dan

a esta técnica una sensibilidad y especificidad muy altas (mayor al 90%). El único problema que se plantea es en que se basa la detección de SARM. Al realizar la toma de exudado nasal o de piel, pueden coexistir de forma habitual, cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulans* negativo resistente a meticilina. Si se emplea el gen *mecA* para realizar la detección, la técnica puede ser positiva tanto en ese caso como en el caso de que existiera verdaderamente SARM. Por este motivo, los últimos estudios se basan ya en la detección del *cassette* cromosómico *SCCmecA*, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100%. Probablemente, a nivel de vigilancia epidemiológica, éste sea el futuro en la detección rápida de SARM en cultivos de vigilancia.

Vigilancia activa

Los cultivos de vigilancia a realizar en pacientes ya conocidos como portadores de SARM son fundamentalmente frotis nasal y puede asociarse frotis de piel perineal para aumentar la sensibilidad.

Medidas preventivas de control

- Aislamiento de contacto en los pacientes colonizados y/o infectados.
- Descolonización mediante tratamiento tópico. Para evitar la aparición de resistencias, su uso debe evitarse en pacientes con úlceras de decúbito u otras heridas abiertas, con colonización de la vía respiratoria, sobre todo los pacientes traqueostomizados o con ventilación mecánica y pacientes con sondaje vesical. A estos pacientes se les considera como pacientes "no descolonizables". Si el paciente no presenta ninguno de los factores de riesgo previos, el fármaco recomendado para realizar la descolonización es la mupirocina, administrada en pomada nasal (3 aplicaciones al día en ambas fosas nasales, durante 5 días). Con esta medida se elimina el SARM de su reservorio natural (fosas nasales) y de la piel en más del 85% de las personas colonizadas. En algunos centros han aparecido cepas resistentes a este antimicrobiano en relación con una elevada utilización del mismo, por lo que se debe ser muy prudente en su utilización. Como alternativas, se han ensayado diversas pautas, como cotrimoxazol oral, cotrimoxazol asociado a rifampicina oral o ácido fusídico tópico, y rifampicina asociada a bacitracina tópica, entre otros.
- Lavado diario del paciente con *Clorhexidina jabonosa* y toallas desechables para el secado.

La actitud ante un brote epidémico o una epidemia es diferente. En centros sin casos de infección por SARM, el origen de un nuevo brote epidémico viene con frecuencia a través de un paciente índice procedente de otro hospital o de un centro de crónicos. Por tanto, se recomienda realizar cultivos de vigilancia a los pacientes trasladados desde otros hospitales o centros para detectar si están colonizados por SARM, especialmente si se conoce que la tasa de incidencia es elevada. Algunos hospitales incluso toman medidas de precaución de contacto con estos pacientes hasta que los cultivos de vigilancia descartan que esté colonizado. Los criterios para definir un brote epidémico de SARM son:

1. Incremento en el número de casos nuevos mensuales por encima del 25% de la tasa basal.

2. Un caso por mes en unidades de alto riesgo (UCIs, UCIs neonatales, unidades de quemados, unidades de diálisis) o unidades sin casos previos.
3. Tres o más casos nuevos en un mes en cualquier unidad.
4. Incidencia > 0,5 casos por 100 ingresos para hospitales de más de 500 camas, o > 0,25 para hospitales de 200 a 499 camas, o > 0,13 para hospitales de menos de 200 camas.

El control de los brotes epidémicos por SARM es complejo, y debe abordarse desde una perspectiva global y multidisciplinaria. Existen guías con recomendaciones al respecto, que deben ser adaptadas a cada centro. En los hospitales con tasas mantenidas de casos de SARM a pesar de haberse puesto en marcha las medidas de control ("endemia"), el abordaje de la situación es aún más complejo. En estas situaciones, el estudio detallado de la situación epidemiológica es muy importante. Debe reflexionarse sobre el cumplimiento de las medidas, sobre la forma de llevarlas a cabo y sobre hipótesis no consideradas previamente. Puede ser útil abordar el problema unidad a unidad, empezando por aquellas con pacientes de mayor riesgo. En las Unidades de Cuidados Intensivos es donde se localizan los pacientes con mayor riesgo de infección y donde la transmisión de los microorganismos multirresistentes tiene mayores consecuencias, por lo que se recomienda realizar cultivos de vigilancia activa, por ejemplo, exudado nasal, al ingreso de cualquier paciente en UCI para poder detectar de forma temprana una colonización por SARM y poder establecer las medidas basadas en la transmisión por contacto.

Acinetobacter baumannii multirresistente

En los últimos años se ha producido un rápido incremento en la incidencia de infección y de colonización por *A. baumannii* en pacientes hospitalizados. Incremento atribuible, como en el resto de los microorganismos multirresistentes, a la presión de antimicrobianos de amplio espectro, pacientes con mayor comorbilidad y mecanismos de resistencia con transmisión cruzada entre pacientes. *Acinetobacter* spp. es un microorganismo ubicuo y ampliamente distribuido en la naturaleza, que anteriormente a la aparición de la multirresistencia ocasionaba enfermedad de forma ocasional. El éxito de *A. baumannii* como patógeno nosocomial se debe a tres características:

1. Gran capacidad de resistencia ambiental que facilita la contaminación del mobiliario del hospital que se convierte en reservorio intermediario, y facilita la transmisión indirecta a través de las manos del personal sanitario.
2. Rápido desarrollo de resistencia a antimicrobianos: La capacidad de *A. baumannii* para la resistencia a los antimicrobianos es múltiple, debido a la facilidad para adquirir e intercambiar material genético por plásmidos, transposones y por cromosomas.
3. Virulencia limitada: Para ocasionar infección *A. baumannii* requiere un procedimiento invasor que le facilite el paso por la barrera cutáneo - mucosa.

La epidemiología de los brotes de infección nosocomial por *A. baumannii* está bien definida. El reservorio fundamental es el paciente. El medio ambiente hospitalario actúa como reservorio intermedio y las manos del personal sanitario son el principal mecanismo de transmisión, incluyendo el incorrecto uso de guantes, ya que *A. baumannii* tiene una alta capacidad de adherencia al látex.

La incidencia de *A. baumannii* es muy variable dependiendo del centro y de la existencia de brotes epidémicos. La secuencia característica de los brotes de *A. baumannii* es la aparición del caso índice propio o procedente de otro hospital, que ocasiona una intensa y rápida contaminación ambiental y secundariamente la transmisión cruzada a otros pacientes por las manos del personal sanitario. Si se produce la identificación precoz y se adoptan las medidas necesarias, se podrá controlar el brote. Si por el contrario la identificación se realiza tarde y las medidas no se aplican y cumplen correctamente, el brote inicial dará paso a una situación endémica con gran número de reservorios humanos y extensa contaminación ambiental de muy difícil control. Los estudios genotípicos demuestran que los brotes epidémicos suelen estar producidos por un solo clon de *A. baumannii*, mientras que la situación endémica es policlonal. Las infecciones por *A. baumannii* son de adquisición nosocomial, especialmente en las UCIs, y afectan casi exclusivamente a pacientes predispuestos, con procedimientos invasores. Los factores de riesgo conocidos para la adquisición de colonización - infección por *A. baumannii* son la estancia hospitalaria prolongada, la estancia en UCI, el ingreso previo en otra unidad, la alimentación enteral y el uso previo de antimicrobianos.

La infección del tracto respiratorio asociada a ventilación mecánica, la bacteriemia y la infección del lecho quirúrgico son las infecciones más frecuentes por *A. baumannii*. La neumonía y la bacteriemia se asocian a una elevada mortalidad cruda, pero es difícil discernir cuáles son la morbilidad y la mortalidad atribuibles al propio *A. baumannii* y cuáles las atribuibles a la comorbilidad tan frecuente y grave en estos pacientes.

Vigilancia activa

Los cultivos de vigilancia a realizar en pacientes ya conocidos como portadores de *A. baumannii* multiresistente son: frotis rectal, frotis de piel inguinal y axilar y frotis de exudado nasal o faríngeo.

Medidas preventivas de control

- Aislamiento de contacto en los pacientes colonizados y/o infectados.
- Limpieza ambiental sistemática y periódica.
- Mejora del uso de antimicrobianos: Reduciendo el espectro en el tratamiento empírico y realizando ajuste cuando se tenga estudio de sensibilidad ("des - escalar").
- Educación continuada a todo el personal del centro.
- Descolonización del paciente colonizado: La descontaminación intestinal selectiva utilizada para el control de brotes de infección por *A. baumannii* con colistina ha ocasionado el desarrollo de resistencia a este antimicrobiano. Por lo que se desaconseja su realización.
- Lavado diario del paciente con *Clorhexidina jabonosa* y toallas desechables para el secado.

Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

La extensión generalizada de estas cepas en los últimos años y las dificultades que plantean en el tratamiento de algunas infecciones han motivado el interés actual por diseñar las estrategias más apropiadas para su diagnóstico y control.

Durante muchos años el problema predominante ha sido la observación de brotes epidémicos nosocomiales de infecciones por *K. pneumoniae*, especialmente en las unidades de cuidados intensivos y en otras áreas especiales; más recientemente se ha constatado que esta circunstancia incluye también a los centros de larga estancia y residencias geriátricas. De forma progresiva se ha demostrado la extensión de BLEE a otras enterobacterias, fundamentalmente *E. coli*.

En España se realizó un estudio multicéntrico en el año 2000, donde se demostró que tanto *E. coli* como *K. pneumoniae* productoras de BLEE eran identificadas en el 90% de los hospitales participantes, *E. coli* era más frecuentemente aislado, pero la producción de BLEE era más prevalente en *K. pneumoniae*. El 51% de las cepas de *E. coli* BLEE eran aisladas de muestras de pacientes con infección adquirida en la comunidad. Es conocido que existe una relación entre brotes epidémicos por estos microorganismos y un amplio consumo de antibióticos, especialmente de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. El comportamiento epidemiológico de estas infecciones no está bien definido, pero suele ser diferente *K. pneumoniae* de *E. coli*. Los brotes nosocomiales publicados por *E. coli* u otras enterobacterias han sido poco frecuentes y en cambio se refieren de forma creciente infecciones producidas por microorganismos que son de carácter endémico o esporádicas, tanto nosocomiales como de aparente adquisición en la comunidad. Por otra parte, se han observado también infecciones esporádicas por *K. pneumoniae* intra o extrahospitalarias. Algunos autores han insistido en el posible papel de antibióticos distintos de las cefalosporinas, tales como el cotrimoxazol, los aminoglucósidos u otros, en la aparición y diseminación de estos microorganismos. También se ha observado una asociación frecuente entre la presencia de BLEE y la resistencia a fluoroquinolonas en cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*.

Los principales factores de riesgo de las enterobacterias productoras de BLEE son:

- Instrumentación
- Estancia hospitalaria prolongada
- Ingreso en UCIs
- Centros de crónicos, asilos, residencias,...
- Control de infección inadecuado
- Antibioterapia previa

Las formas clínicas de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE varían según el contexto epidemiológico. Las infecciones de carácter endémico y las aparecidas fuera del entorno de las UCIs se localizan preferentemente en el tracto urinario, mientras que las de carácter epidémico y en las UCIs fundamentalmente son bacteriemias relacionadas con catéter, neumonías asociadas a ventilación mecánica e infecciones quirúrgicas. Globalmente, un 40 - 60% de los pacientes afectados en las UCIs son únicamente portadores rectales. Entre los pacientes que desarrollan muestras clínicas positivas, más del 60% tienen auténticas infecciones y en la mayoría puede detectarse previamente el estado de portador rectal. La mortalidad cruda de este grupo de pacientes con infección suele ser elevada, superior al 30%.

La epidemiología de estos microorganismos es similar a los ya descritos previamente. El reservorio fundamental es el paciente, portador de estos microorganismos en su tracto digestivo y las manos del personal sanitario son el principal mecanismo de

transmisión, especialmente en las cepas que causan brotes epidémicos.

Vigilancia activa

Los cultivos de vigilancia a realizar en pacientes ya conocidos como portadores de enterobacterias productoras de BLEE son frotis rectal o heces.

Medidas preventivas de control

- Aislamiento de contacto en los pacientes colonizados y/o infectados.
- Racionalización y diversificación en el consumo de antibióticos. Obviamente, habrá que evitar en lo posible la utilización de cefalosporinas en la comunidad y también los picos de consumo en los centros hospitalarios, ya que ello se ha relacionado claramente con la aparición de brotes nosocomiales por *K. pneumoniae*.
- La descontaminación intestinal selectiva con colistina no se recomienda de forma universal, pero en algunos casos de un brote epidémico extenso ha demostrado su utilidad junto al resto de las medidas. El problema del uso generalizado es la posible aparición de resistencias antimicrobianas.
- Es conveniente el lavado diario del paciente con *Clorhexidina jabonosa* y toallas desechables para el secado.

Enterococcus sp. resistente a vancomicina (ERV)

Los primeros aislados se describieron en el Reino Unido a finales de la década de 1980. A partir de ese momento la incidencia de colonización por *Enterococcus sp.* resistente a vancomicina ha ido en aumento, especialmente en pacientes ingresados en UCI o sometidos a hemodiálisis. Según los datos del SENTRY, en EEUU, en el año 2001, el 28% de los aislados de *Enterococcus sp.* de las UCIs eran resistentes a vancomicina. Este problema, en España, no existe actualmente teniendo una incidencia menor al 2%. En el año 2003 se ha descrito el primer caso de transferencia de resistencia a vancomicina de un ERV a SARM.

La infección por ERV aparece en pacientes previamente colonizados, fundamentalmente en tracto digestivo.

En la colonización intervienen dos factores:

- **Exposición:** La colonización puede estar presente durante periodos de tiempo prolongados, facilitando así que el paciente colonizado actúe como reservorio y sirva de mecanismo de transmisión a otros pacientes. Lo más importante es la proximidad y la duración de la exposición.
- **Huésped predispuesto:** Como en otros microorganismos multirresistentes, los factores del huésped que influyen en la mayor predisposición a tener colonización son:
 - Enfermedad de base grave: Trasplante de órgano sólido, especialmente abdominal, y trasplante de médula ósea.
 - Tratamiento antimicrobiano múltiple y prolongado: Pacientes hematológicos e ingreso en UCIs.

La puerta de entrada del ERV incluye tracto urinario, intraabdominal (gastrointestinal y vía biliar), solución de continuidad de la piel y catéter venoso.

Las infecciones más frecuentes son:

- Infección del tracto urinario: En general, relacionadas con instrumentación previa.
- Colonización cutánea con el consecuente aumento de infección y sepsis relacionada con catéter venoso central e infección de herida quirúrgica.
- Infecciones intraabdominales.
- Bacteriemia: La mortalidad varía según la población de riesgo, desde un 10% en pacientes con trasplante de médula, 30% en endocarditis, 50% en pacientes con tumores sólidos y 70% en trasplante hepático.

Vigilancia activa

Los cultivos de vigilancia a realizar en pacientes ya conocidos como portadores de ERV son frotis rectal o heces.

Medidas preventivas de control

- Aislamiento de contacto en los pacientes colonizados y/o infectados.
- Política de utilización de antimicrobianos con restricción del consumo de vancomicina, especialmente vancomicina por vía oral. En 1995 se publicaron unas recomendaciones sobre el uso de vancomicina considerando que es inapropiado su uso en profilaxis quirúrgica de forma rutinaria, tratamiento empírico de fiebre y neutropenia, tratamiento de un hemocultivo con aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo*, continuación de un tratamiento empírico cuando ya se conoce que el microorganismo es sensible a β -lactámicos, profilaxis de inserción de catéter venoso central, descontaminación intestinal, erradicación de SARM, tratamiento inicial de diarrea por *C. difficile*, profilaxis del recién nacido de bajo peso, profilaxis de diálisis peritoneal continua ambulatoria, tratamiento de infecciones por Gram positivos en insuficiencia renal y uso tópico.
- Limpieza ambiental: ERV puede permanecer en el ambiente durante más de 1 semana. Se ha logrado aislar de todos los objetos que forman parte del ambiente hospitalario, incluyendo materiales médicos, de oficina,... La limpieza del reservorio ambiental es fundamental para el control de la endemia.
- Educación continuada a todo el personal sanitario.
- Descolonización intestinal con bacitracina oral, ramoplanina y novobiocina, con éxito escaso, por lo que no se recomienda su realización.
- Lavado diario del paciente con *Clorhexidina jabonosa* y toallas desechables para el secado.

Diarrea asociada a *C. difficile*

Aunque *C. difficile* no se considera un microorganismo multirresistente, se merece una mención en este capítulo debido a que comparte con el resto de los microorganismos tratados tres aspectos fundamentales, su adquisición nosocomial, su relación con el uso de antibióticos y la transmisión a través de las manos del personal sanitario. Recientemente, se ha descrito en EEUU un aumento importante de la incidencia de DACD, estimando que puede llegar a ser el microorganismo con mayor incidencia en la producción de infección nosocomial, por encima de SARM.

La diarrea asociada a *C. difficile* es una infección causada por ciertas cepas de *C. difficile* productoras de enterotoxinas y citotoxinas que habitan en intestino grueso en mayor proporción debido a la acción de antineoplásicos y fundamentalmente de antimicrobianos. *C. difficile* es la principal causa de diarrea y colitis asociada a antimicrobianos, siendo de adquisición nosocomial en su gran mayoría. En un 3% de personas sanas puede aislarse este microorganismo en las heces, este porcentaje aumenta al 20% de los pacientes hospitalizados y hasta un 80% de los niños menores de 1 año. La mayoría de estas cepas son no toxigénicas. Para que se produzca la infección primero tiene que existir una colonización por las células vegetativas de *C. difficile*, mediante la germinación de esporas preexistentes o por adquisición exógena. Las esporas se dispersan de forma importante a partir de portadores asintomáticos o pacientes con infección, teniendo el personal sanitario un papel clave en la transmisión.

La DACD se produce cuando existe una supresión de la flora intestinal normal como consecuencia del uso de ciertos antimicrobianos y algunos agentes quimioterápicos.

Los factores de riesgo que influyen en la adquisición de DACD son:

- Uso de antimicrobianos: El primer antibiótico que se relacionó con DACD fue clindamicina, pero se ha demostrado que casi todos pueden causarla, incluso vancomicina y metronidazol. Además de los antibacterianos, también se han relacionado antifúngicos, antineoplásicos o antivirales.
- Edad avanzada: mayores de 65 años.
- Enfermedades de base: Pacientes oncológicos, hemodiálisis, inmunosupresión, colitis ulcerosa, malnutrición, estancia prolongada en centros hospitalarios, trasplante de órganos, infección VIH,...

El diagnóstico se basa en la demostración de las toxinas a partir de heces diarreicas frescas. Actualmente el procedimiento diagnóstico más aceptado es la demostración de citotoxicidad directa en heces en cultivo celular, generalmente fibroblastos humanos (MRC5). Este método es costoso por el mantenimiento de las líneas celulares, por lo que una alternativa son los sistemas de enzima - inmuno - ensayo (EIA) con una alta especificidad pero con una baja sensibilidad.

El tratamiento de elección es metronidazol por vía oral o intravenosa y vancomicina por vía oral, debiendo reservarse esta última para evitar la aparición de cepas de EVR. Recientemente, se ha descrito tanto en Canadá como en EEUU un aumento en la incidencia de DACD causada por una cepa más virulenta asociada con mayor porcentaje de megacolon tóxico, reacción leucemoide, *shock*, necesidad de colectomía e incluso muerte y con peor respuesta al tratamiento con metronidazol, precisando tratamiento combinado con metronidazol y vancomicina. Las quinolonas solas o asociadas a otros antimicrobianos, como cefalosporinas de 3ª generación y clindamicina, estaban implicadas en el tratamiento previo del 52% de los casos.

Según todo lo expuesto las medidas de control tienen que ir encaminadas a:

- Disminución del uso innecesario de tratamiento antimicrobiano, especialmente antibióticos de amplio espectro y/o uso prolongado.

- Cumplimiento estricto de las medidas de aislamiento de contacto.
- Especial cuidado de la limpieza del ambiente hospitalario.
- Correcto cumplimiento del lavado de manos, teniendo en cuenta que en estos casos, el alcohol desinfectante de las manos no es recomendable dado, que no actúa sobre las esporas de *C. difficile*.

POLÍTICA DE CONTROL DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Los antibióticos pueden suponer hasta el 30% del gasto farmacéutico de un hospital. Según diversos estudios, más del 50% de las prescripciones de antibióticos en el ámbito hospitalario son inapropiadas. Además del coste económico innecesario que esto supone y de los perjuicios que el paciente puede sufrir, la prescripción inadecuada de antibióticos tiene una importante repercusión epidemiológica, ya que favorece la selección de las cepas bacterianas más resistentes a antimicrobianos y la sobreinfección por algunos microorganismos intrínsecamente resistentes a antibióticos, como es el caso de las infecciones fúngicas.

En las últimas décadas ha aumentado el interés por el desarrollo de programas encaminados a conseguir una utilización más adecuada de los antibióticos en el medio hospitalario. Actualmente este tipo de estrategias se consideran imprescindibles para el funcionamiento de cualquier gran hospital y lo que se discute es cuál de las estrategias es la más adecuada para conseguir este fin. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas lo recomienda expresamente en su documento para la prevención de las resistencias a los antimicrobianos en los hospitales.

Objetivos de los programas de Política de Control del uso de antimicrobianos

Estos programas han centrado sus objetivos en varios puntos:

- Terapia secuencial: paso de tratamiento a vía oral una vez alcanzada la estabilidad clínica del paciente; por ejemplo, en pacientes ingresados con neumonía, infección alta de vía urinaria u osteomielitis.
- Empleo de antibióticos por vía oral cuando la tolerancia del paciente así lo permite y los antibióticos prescritos tienen buena biodisponibilidad digestiva: fluoroquinolonas, clindamicina, metronidazol, linezolid.
- Restricción en el empleo de aminoglucósidos, por su elevada nefrotoxicidad, salvo en situaciones donde el beneficio es mayor que el riesgo de efectos adversos.
- Empleo de aminoglucósidos en monodosis diaria para disminuir su nefrotoxicidad.
- Restricción del empleo de antibióticos frente a Pseudomonas (carbapenemes, piperacilina - tazobactam, ceftazidima, cefepime) para infecciones donde es poco probable la implicación de esta bacteria, principalmente en infecciones adquiridas en la comunidad.
- Restricción y adecuación del espectro antibiótico una vez conocido el patrón de sensibilidad del aislamiento microbiológico de determinada infección.
- Restringir el empleo de antibióticos de manera empírica indiscriminada cuando la clínica no sugiere una infección bacteriana.

- Restringir el empleo de glucopéptidos a las situaciones donde realmente son útiles: alergia a betalactámicos o infecciones por cocos grampositivos resistentes a otros antibióticos.

Estrategias para conseguir racionalizar el uso de antimicrobianos

A continuación se comentan diversas estrategias que se han aplicado con mejor o peor resultado. El éxito de una u otra depende en gran medida de la idiosincrasia de cada centro, de modo que no todas las experiencias son extrapolables. Sin embargo, deben ser tomadas como punto de partida para el desarrollo de una estrategia local, adaptada a las circunstancias de cada hospital.

Modelos impositivos

Son programas que requieren la aprobación de un especialista en enfermedades infecciosas en la prescripción de determinados antimicrobianos. En diferentes estudios realizados se ha conseguido la reducción del gasto farmacéutico y una mejora de la sensibilidad antimicrobiana, aunque sin repercusión en la mortalidad. El inconveniente es su posible mala aceptación por la comunidad médica y la necesidad de contar con un especialista en enfermedades infecciosas disponible las 24 h del día para valorar todas las prescripciones.

Modelos educativos

Las medidas encaminadas al mejor conocimiento de los antibióticos por parte de la comunidad médica es una medida esencial para su correcto empleo, por lo que se deben promover las actividades educativas para llevarlo a cabo. No obstante, el grado de aplicación práctica y la efectividad de estas medidas se ha comprobado que es reducido si no se acompañan de otras acciones más cercanas al momento de la prescripción concreta de los antibióticos.

Modelos basados en sistemas informáticos

Estos programas pueden desarrollarse en aquellos hospitales que cuentan con un sistema de prescripción a través de un sistema informático en tiempo real, de modo que al introducir la prescripción de un determinado antibiótico surgen automáticamente en la pantalla una serie de propuestas que ayudan al médico a determinar si esa elección es la más adecuada para la afección que quiere tratar. En diferentes estudios realizados estos sistemas han demostrado la utilidad en el ahorro económico.

Modelos "personalistas"

Basados en la acción de un modelo multidisciplinar. Tan sólo existe un estudio realizado en un solo departamento de un hospital de 80 camas. Los resultados que se obtuvieron fueron espectaculares pero difícilmente extrapolables a un gran hospital con múltiples departamentos (médicos y quirúrgicos) y donde no es posible la supervisión directa de una sola persona.

Modelos basados en la consulta a infectólogos

En un estudio realizado en un hospital de 850 camas los resultados obtenidos fueron muy buenos en cuanto a adecuación de

antibióticos y empleo de los de espectro más restringido por parte de los infectólogos, realizando además con mayor frecuencia el tratamiento secuencial intravenoso - oral. No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre ambos grupos. Ésta es una opción difícil de implementar en hospitales de gran demanda asistencial. En este estudio sólo el 30% de los pacientes fueron atendidos inicialmente por los infectólogos.

Modelos basados en recomendaciones estandarizadas

Estos programas no requieren de la revisión personalizada por parte de un especialista de todas las historias de los pacientes en los que se realizan recomendaciones, por lo que resultan más baratos. Pero, lógicamente, para el médico prescriptor queda la duda de si su paciente se corresponde con el tipo "estándar" que se recoge en las recomendaciones, por lo que el grado de cumplimiento de las mismas es menor que en los sistemas de revisión y recomendación personalizada.

Modelos basados en recomendaciones personalizadas no impositivas

En España hay que destacar la experiencia piloto del Dr. Cobo, del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, que desarrolló a lo largo de 4 meses un programa de control y asesoramiento de tratamiento antibiótico en los Servicios de Endocrinología y Cirugía Vascular. Se comparó el consumo y el gasto antibiótico en el mismo período de tiempo en el que se realizó el estudio, pero del año previo. Se aceptaron el 85% de las recomendaciones realizadas. Se redujo el gasto antibiótico un 19% sin cambios en la mortalidad ni en el número de ingresos. El programa fue rentable desde el punto de vista económico y tuvo un efecto importante en la reducción estadísticamente significativa del número de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina y de diarrea por *Clostridium difficile*. En el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid se ha desarrollado el llamado Programa de Asesoramiento y Control de Terapia Antibiótica (PACTA) que intenta aplicar y rutinizar en la práctica clínica del hospital la experiencia piloto del Ramón y Cajal y que sigue activo en el momento actual. Este programa también se basa en la revisión de las historias clínicas y la elaboración de recomendaciones que se adjuntan al tratamiento del paciente para que el médico responsable pueda seguir las libremente. Acorde con los resultados obtenidos por Cobo y cols., este programa ha contado con una excelente aceptación por parte de los médicos prescriptores y ha logrado un notable ahorro económico, un consumo más racional de los antibióticos, una mejor implantación de las pautas de terapia secuencial y una disminución de la incidencia de ciertas infecciones nosocomiales, como la diarrea asociada a *C. difficile* y la colonización por *Candida sp.*

Es necesario señalar que otros estudios han comprobado lo rápido que se regresa a la situación de base en cuanto se interrumpe la aplicación del programa de control del tratamiento antibiótico.

En resumen, como ya se ha comentado previamente, en la actualidad la pregunta no es si es necesario un sistema de control del tratamiento antibiótico, sino cuál de esos sistemas es el más adecuado. Todos ellos tienen ventajas e inconvenientes

y deben ser adaptados a las características locales de cada hospital. Probablemente lo óptimo es la combinación de varios de ellos. Según la experiencia de algunos investigadores, las claves para el éxito de estos programas son:

- Cualquiera de los sistemas debe mantenerse a lo largo del tiempo para que conserve su eficiencia.
- Son más exitosos aquellos más cercanos al prescriptor.
- Tienen más éxito aquellos en los que la acción del especialista en enfermedades infecciosas es más prominente.
- En cualquiera de ellos debe primar el beneficio del paciente sobre el simple ahorro económico.

Es fundamental seguir investigando en el desarrollo de estos programas que benefician al paciente que recibe el tratamiento, ayudan al control epidemiológico de la flora bacteriana (especialmente de la nosocomial) y optimizan la distribución de los recursos económicos del sistema sanitario.

Bibliografía

Working Party Report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect* 1998;39:253-290.

Muto CA, Jeringan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386.

Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html

Vigilancia y el control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. 2007. Disponible en: <http://www.seimc.org/grupos/geih/>
Procedimientos SEIMC: Cultivos de vigilancia epidemiológica. 2006. Disponible en: <http://www.seimc.org/>

HICPACCommittee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-113.

López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. Efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(4):186-90.

Carratalá J, Navas E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez Cerrato V. Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA). Ed: Aguado JM, Fortún J. 2006. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/index.asp?apV=documentos&apV=guias2006&apnv0=guias_clinicas2006_index.htm

Documento de consenso sobre recomendaciones y recursos necesarios para un programa de control de la infección nosocomial en los hospitales españoles. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias. 1999. Disponible en: <http://www.seimc.org/geih/>

Vigilancia de la infección nosocomial

B. Padilla

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Definición de infección nosocomial

Las infecciones hospitalarias o nosocomiales son las que se adquieren durante el ingreso en un hospital y constituyen uno de los mayores problemas sanitarios. Deben excluirse las infecciones que en el momento del ingreso estaban presentes o en período de incubación. La adquisición de una infección nosocomial tiene un impacto en la morbi - mortalidad y una gran repercusión económica. Las infecciones nosocomiales prolongan la estancia hospitalaria entre 1 y 30 días, según el tipo de infección, con una mortalidad atribuible entre un 7% y un 35%. Las 4 infecciones nosocomiales más relevantes son la bacteriemia, la neumonía, la infección del sitio de la cirugía y la infección urinaria. La frecuencia de cada una de ellas en los hospitales, dependerá del tipo de hospital y de la actividad que desarrolle. Todas están relacionadas con procedimientos invasores, que son cada día más frecuentes en los hospitales y fuera de ellos, de aquí la importancia que está adquiriendo el término de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. En general, las infecciones urinarias relacionadas con el sondaje vesical son las más prevalentes pero las que comportan menor gravedad y la menos prevalente es la bacteriemia relacionada con catéter vascular aunque comportan la mayor gravedad.

Mecanismos de transmisión

Para que se produzca una infección los microorganismos tienen que trasladarse desde un reservorio hasta un huésped susceptible. En el medio hospitalario los pacientes, el personal sanitario y los factores del medio ambiente hospitalario pueden actuar como reservorios. La transmisión de estos microorganismos puede ser directa o indirecta. La transmisión directa se puede producir por contacto directo o por la emisión de gotas grandes. Los ejemplos más representativos son la infección de la herida quirúrgica y la transmisión del virus respiratorio sincitial, respectivamente. Dentro de la transmisión directa está la transmisión vertical de madre a hijo, pero esta se escapa de lo que concierne a la vigilancia de la infección hospitalaria.

La transmisión indirecta, es la más común de transmisión en el medio hospitalario. La transmisión a través de las manos del personal es el ejemplo más claro, aunque también se encuadrarán dentro de este punto la transmisión a través de vehículos

como el agua, la comida contaminada, los fluidos biológicos o el instrumental médico compartido. La transmisión a través del aire es otra forma de transmisión indirecta, como en el caso de la tuberculosis, a través de las gotitas pequeñas. La forma menos frecuente de transmisión indirecta en nuestro medio es la que se da a través de vectores.

Infecciones endémicas y epidémicas

Cuando hablamos de endemia nos referimos a la tasa habitual de una enfermedad dentro de una población definida. En el terreno de las enfermedades infecciosas puede implicar también que un microorganismo o una infección esté continuamente presente y diseminándose a una tasa constante. Las infecciones urinarias asociadas al sondaje, las infecciones del sitio de la cirugía, las neumonías asociadas a ventilación mecánica y las bacteriemias relacionadas con catéter vascular son ejemplos de infecciones endémicas en el hospital, ya que existen de forma constante. Lo que hay que pretender es que la tasa de estas infecciones sea lo más baja posible, en alguna de ellas por su gravedad y transcendencia en la morbi - mortalidad se aplica el término "tolerancia cero" como en la bacteriemia relacionada con catéter. Más del 90% de las infecciones nosocomiales son endémicas.

El término de epidemia se define como un aumento superior al esperado de la tasa de infección, en un tiempo y espacio definidos. Los brotes de infección nosocomial se dan habitualmente en períodos cortos de tiempo y afectan por lo general a una población específica. Desde el punto de vista microbiológico suelen estar producidos por una sola cepa microbiana, aunque existen brotes por diferentes microorganismos y en distintas localizaciones, que son más difíciles de establecer.

Factores de riesgo de la infección nosocomial

Los riesgos que presentan los pacientes son diferentes, existen factores extrínsecos e intrínsecos en cada paciente que predisponen a diferentes infecciones nosocomiales. Los factores de riesgo intrínsecos suelen ser inalterables (edad) o mínimamente alterables (alteración del sistema inmunitario). Los factores de riesgo extrínsecos son los que tienen más importancia en las infecciones nosocomiales, fundamentalmente los

que están relacionados con las manipulaciones diagnósticas o terapéuticas que se realizan a los enfermos hospitalizados. Sobre estos es sobre los que se puede influir. También hay que tener en cuenta la exposición a antimicrobianos, dado que favorecen la aparición de resistencias.

Vigilancia de la infección nosocomial

La vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales (IN) se puede definir como el proceso de recogida, análisis e interpretación de datos y la distribución de la información resultante a los servicios asistenciales y a los profesionales que lo precisen para su labor, dirigida a establecer intervenciones con fines preventivos, y finalmente evaluar el impacto de esas intervenciones.

A partir de los resultados del estudio SENIC (*Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) existe una base científica fundamentada que indica que la vigilancia es un método eficaz para la prevención de las infecciones nosocomiales. Dicho estudio demostró que, en los hospitales adheridos a dicho programa, la vigilancia de la infección nosocomial y las actividades de prevención y control se asociaban con un descenso de las tasas de infección hospitalaria, descenso que era de mayor magnitud cuanto más intensas eran las actividades desarrolladas por el hospital.

Objetivos de la vigilancia de la infección nosocomial

El objetivo principal es la obtención de información útil para facilitar decisiones sobre el control de las infecciones. El propósito final es utilizar esta información para reducir las tasas de infección.

Los objetivos específicos de los programas de vigilancia de la IN son:

1. Establecer la frecuencia de las infecciones nosocomiales, detectar cambios en los patrones, identificar los microorganismos implicados y conocer los factores de riesgo de infección.
2. Definir la sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados.
3. Detectar a tiempo real la posible presencia de un brote.
4. Juzgar la necesidad de adoptar medidas preventivas y de control para erradicar un brote.
5. Reducir al mínimo la frecuencia de las IN e identificar pacientes de alto riesgo para introducir medidas específicas y asegurar que las acciones de prevención y control se aplican adecuadamente y de manera coste efectiva.
6. Estandarizar la información para poder realizar comparación con estándares nacionales e internacionales.

Métodos empleados en la vigilancia de la IN

La "vigilancia pasiva" con notificación por parte de personas no pertenecientes al grupo de control de infecciones tiene poca sensibilidad. Por lo tanto, se recomienda alguna forma de vigilancia activa de las infecciones. En España, en el año 1999, se redactó un "documento de consenso sobre recomendaciones y recursos necesarios para un programa de control de la infección nosocomial en los hospitales españoles" en el que participaron

el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene y el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias. En este documento de consenso se establecían, siguiendo las bases ya establecidas por otros organismos internacionales, fundamentalmente el C.D.C. (*Center for Diseases Control*), las siguientes recomendaciones:

- Se establece la importancia del Comité de Infecciones en los hospitales y su carácter multidisciplinar. Es el organismo máximo responsable del programa de control de la infección en el hospital, dependiente con carácter consultivo de la Dirección Médica del centro y habitualmente integrada, junto con otras comisiones técnicas asesoras, en el Departamento de Calidad Asistencial.
- La creación de un equipo de control de infecciones multidisciplinar integrado por personal de enfermería formado en este campo y un médico especialista en Infecciosas, Medicina Preventiva y Microbiología, con la participación de un médico intensivista. Este grupo se deberá adaptar en cuanto a tamaño y funciones según el tipo de hospital y número de camas.
- Se establecen unos indicadores de infección nosocomial y unos sistemas de medida en cada caso.
- Recomendaciones del uso de antimicrobianos en profilaxis quirúrgica y tratamiento.
- Protocolo de desinfección, esterilización y otros procedimientos diversos.
- Política de vacunaciones y vigilancia de enfermedades transmisibles entre el personal sanitario.

Los dos sistemas de medida fundamentales son los estudios de prevalencia y los estudios de incidencia, que se aplicarán a cada tipo de infección nosocomial y dependiendo del tamaño del hospital y los recursos existentes.

Estudios de prevalencia

El estudio de prevalencia puntual se define como un "corte transversal" en el que se identifican las infecciones de todos los pacientes hospitalizados en un momento determinado. Se trata, haciendo un símil, de la "fotografía" momentánea. En un estudio de prevalencia se estudian los casos nuevos y los ya existentes. Se va a obtener una tasa de prevalencia (porcentaje). Un estudio de prevalencia es sencillo, rápido y relativamente barato. En España, debido al desarrollo e implantación sostenida del estudio EPINE existe una amplia experiencia sobre este tipo de estudios de prevalencia. La recomendación es realizar al menos un estudio de prevalencia general en todos los hospitales, al año, como actividad mínima e indispensable de vigilancia de las infecciones nosocomiales.

Estudios de incidencia

Los estudios de incidencia son el método considerando como de referencia y frente al cual se comparan otros sistemas. Se les considera teóricamente dotados con una sensibilidad y especificidad del 100%. La identificación prospectiva de nuevas infecciones (vigilancia de la incidencia) exige observación de todos los pacientes dentro de una población definida en un período determinado. Esta vigilancia exige mayor trabajo, lleva más tiempo y es más costosa que los estudios de prevalencia. Suele

realizarse en determinadas unidades de alto riesgo, como las unidades de cuidados intensivos y en determinados procedimientos, como la infección de herida quirúrgica.

Esta vigilancia proporciona tasas de incidencia y es más eficaz para detectar las diferencias en las tasas de incidencia de infección, seguir las tendencias, vincular las infecciones con los factores de riesgo y hacer comparaciones entre hospitales y unidades.

Actualmente el prototipo de estudio de incidencia es el NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance System*), desarrollado en los Estados Unidos y promovido por los CDC a principios de los años 70, en el que los hospitales participan voluntariamente y aportan a la agencia estatal los datos de incidencia de infecciones nosocomiales. Los resultados del NNIS permiten conocer la evolución de las IN en los hospitales de Estados Unidos, y los hospitales pueden contrastar sus resultados con los globales del país en publicaciones periódicas (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis_pubs.html). Este estudio ha aportado novedades importantes a la epidemiología nosocomial, como la utilización de la densidad de incidencia en los indicadores de IN y el índice de riesgo NNIS para la estratificación de las infecciones quirúrgicas.

En España, se ha creado el programa ENVIN, un programa de vigilancia de la IN específico para las UCIs, que ya lleva unos años de experiencia y con buen grado de colaboración por parte de muchos hospitales en España. Recientemente se ha transformado en ENVIN - HELICS, adaptándose a la metodología europea. En el año 2005, se ha estado trabajando para incluir la base de datos en una Web, de manera que la introducción de los datos se realizará a partir del año 2006 de forma directa en una base única, a la que tendrán acceso todos aquellos que aporten la casuística de sus unidades y que permitirá el disponer de los datos propios, así como información de los datos generales, garantizando la privacidad.

Muchos hospitales han seguido la misma metodología que el CDC, utilizando sus definiciones de infección nosocomial y elaborando sus propios sistemas de vigilancia y publicando sus resultados individual o colectivamente.

En resumen, las recomendaciones actuales respecto al seguimiento y control de la infección nosocomial son:

- Establecer un mapa hospitalario de los microorganismos más frecuentes y su sensibilidad antimicrobiana.
- Obtener incidencia por 1.000 estancias de las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes.
- Realizar al menos un estudio de prevalencia de infección y consumo de antimicrobianos anual.
- Para las 4 infecciones nosocomiales más frecuentes:
 - Infección del tracto urinario asociada a sondaje vesical: Estudio de prevalencia anual.
 - Infección de la herida quirúrgica: Estudio de incidencia, seleccionando procedimientos.
 - Neumonía nosocomial: Densidad de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica en UCIs.
 - Bacteriemia relacionada con catéter venoso central: Estudio de densidad de incidencia en UCIs y seguimiento de todas las bacteriemias en el hospital.

Indicadores de infección nosocomial

Estos indicadores deben ser establecidos por cada hospital o centro sanitario en función de su actividad. En el año 1.999 tres sociedades científicas en España redactaron un documento sobre los elementos necesarios en la vigilancia de la infección nosocomial. Los indicadores propuestos son los siguientes:

1. Infección nosocomial global mediante un estudio anual de prevalencia.
2. Infección del sitio de la cirugía: Estableciendo como mínimo realizar estudios de incidencia de cirugía protésica limpia y cirugía electiva de colon.
3. Bacteriemia: Primaria fuera de UCI y bacteriemia en pacientes con nutrición parenteral.
4. Infección nosocomial en UCI: Bacteriemia relacionada con catéter vascular (venoso central) y neumonía asociada a ventilación mecánica.
5. Vigilancia de brotes nosocomiales.
6. Porcentaje de pacientes con sondaje vesical cerrado.
7. Uso global de antimicrobianos.

Cada hospital deberá decidir cuál de estos indicadores implementa, según tipo de hospital y actividad desarrollada. Si se recogen, el equipo de control y vigilancia de infección nosocomial debe difundir los resultados a los servicios implicados en el seno de los Comités de Infecciones realizando un sistema de retroalimentación. Los indicadores obtenidos deben ser comparados con resultados ya conocidos tanto nacionales como internacionales para poder planificar medidas de mejora. Existen resultados publicados en España de prevalencia de infección (EPINE), incidencia en cuidados intensivos (ENVIN-HELICS: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>), incidencia quirúrgica (VINCat: <http://www10.gencat.net/catsalut/vincat/es>) y datos del CDC (Center of Diseases Control) en <http://www.cdc.gov/nhsn/>.

Bibliografía

- Ducel G, Fabry J, Nicolle L. Prevención de las Infecciones Nosocomiales. Guía Práctica. 2ª edición. 2003. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/PISpanish3.pdf>
- Infection Control Guidelines for Healthcare-Associated Infections. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/guidelines.html>
- Practical Guidelines for Infection Control in Health Care Facilities. 2003. World Health Organization. Disponible en: http://www.wpro.who.int/sars/docs/practicalguidelines/cover_page.pdf
- Padilla Ortega B, Sallés Creus M. Medidas preventivas generales de las infecciones nosocomiales. En: V. Auxina Ruiz y S. Moreno Guillén. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ed. Médica Panamericana. Madrid. 2006, capítulo 16:211-218.
- Curso on-line Aula Science sobre Infección Nosocomial: Conceptos y causas. Coordinadores B. Almirante y A. Pascual. 2004. <http://www.aulascience.es/principal.php>
- Procedimientos SEIMC: Cultivos de vigilancia epidemiológica. 2006 (en prensa). <http://www.seimc.org/>
- Muto CA, Jeringan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial. Transmission of Multidrug-Resistant Strains

- of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386.
- HICPA Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-113.
- López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. Efecto de un Programa no Impositivo de Control de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(4):186-90.
- Carratalá J, Navas E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez Cerrato V. Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA). Ed: Aguado JM, Fortín J. 2006. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/index.asp?apV=documentos&apV=guias2006&apnv=guias_clinicas2006_index.htm
- Documento de consenso sobre recomendaciones y recursos necesarios para un programa de control de la infección nosocomial en los hospitales españoles. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Críticos y Unidades Coronarias. 1999. Disponible en: <http://www.seimc.org/geih/>

Resucitación cardiovascular y respiratoria. Soporte vital básico y avanzado

M. Gómez, A. Muiño

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Reanimación cardiopulmonar

La causa más frecuente de Parada Cardiorrespiratoria (PCR) en el adulto es la Fibrilación Ventricular (FV). Por cada minuto sin Reanimación Cardiopulmonar (RCP) la supervivencia de la FV disminuye un 7 - 10%. Cuando se inicia reanimación por los testigos, la disminución de la supervivencia es más gradual, del 3 - 4% por minuto desde el colapso hasta la desfibrilación. Se han descrito supervivencias del 49 al 75% en parada súbita por FV con RCP inmediata por los testigos y desfibrilación en los 3 a 5 min del colapso.

La secuencia de respuesta ante una emergencia viene definida por la Cadena de Supervivencia. Incluye 4 eslabones:

- Rápido reconocimiento de la emergencia y activación del Servicio de Emergencias Médica.
- RCP precoz por los testigos.
- Desfibrilación precoz.
- Soporte Vital Avanzado seguido de cuidados postresucitación por profesionales.

Las recomendaciones de RCP del adulto son aplicables desde los 8 años de edad. En el Hospital o en unidades de cuidados pediátricos pueden extender las guías de Soporte Vital Avanzado Pediátrico hasta el inicio de la adolescencia o pubertad, definida como presencia de caracteres sexuales secundarios.

Soporte Vital Básico

El Soporte Vital Básico (SVB) incluye los 3 primeros eslabones de la Cadena de Supervivencia:

- Llamada precoz.
- RCP precoz.
- Desfibrilación precoz.

Los cambios más significativos van encaminados a simplificar la enseñanza de la RCP y aumentar el número de compresiones torácicas por minuto y reducir las interrupciones en las compresiones torácicas durante la RCP.

En la Figura 1 detallaremos los diferentes pasos de la atención en el SVB.

Valorar la respuesta

El reanimador debe asegurarse de que la escena es segura.

Golpee a la víctima por el hombro y pregunte

¿Está usted bien?

Si la víctima responde pero está herida o necesita asistencia médica, deje a la víctima y llame al 112. Retorne tan pronto sea posible y revalore frecuentemente a la víctima.

Activar el Sistema de Emergencias

- Cuando un único reanimador encuentra una víctima que no responde debe activar el Sistema de Emergencias, obtener un DEA si es posible y volver con la víctima para dar RCP y desfibrilación si es necesario.
- Cuando hay 2 o más reanimadores, uno debe iniciar la RCP mientras otro activa el sistema de emergencias y consigue un DEA.
- El reanimador profesional puede alterar la secuencia. Si la causa probable de la PCR es la asfixia (niños, ahogamiento, sobredosis, traumatismo, obstrucción de vía aérea por cuerpo extraño), debe dar 5 ciclos de RCP antes de dejar a la víctima para activar el sistema de emergencias.
- Al pedir ayuda se debe identificar el sitio de la emergencia, el número de víctimas y las condiciones de las mismas, el equipo disponible, etc.

Abrir vía aérea y valorar ventilación

En toda persona inconsciente se produce una hipotonía de los músculos de la faringe y laringe, produciendo un desplazamiento hacia atrás de su propia lengua, obstruyendo la vía aérea.

- Colocar a la víctima en decúbito supino.
- Abrir vía aérea:
 - Usar la maniobra frente - mentón, si no hay evidencia de traumatismo craneal ni cervical. Colocar la mano del reanimador en la frente de la víctima, dejando libre el dedo pulgar e índice, y hacer un movimiento de extensión, a la vez que se eleva el mentón con el dedo índice y medio de la otra mano apoyados en la parte ósea del mismo.

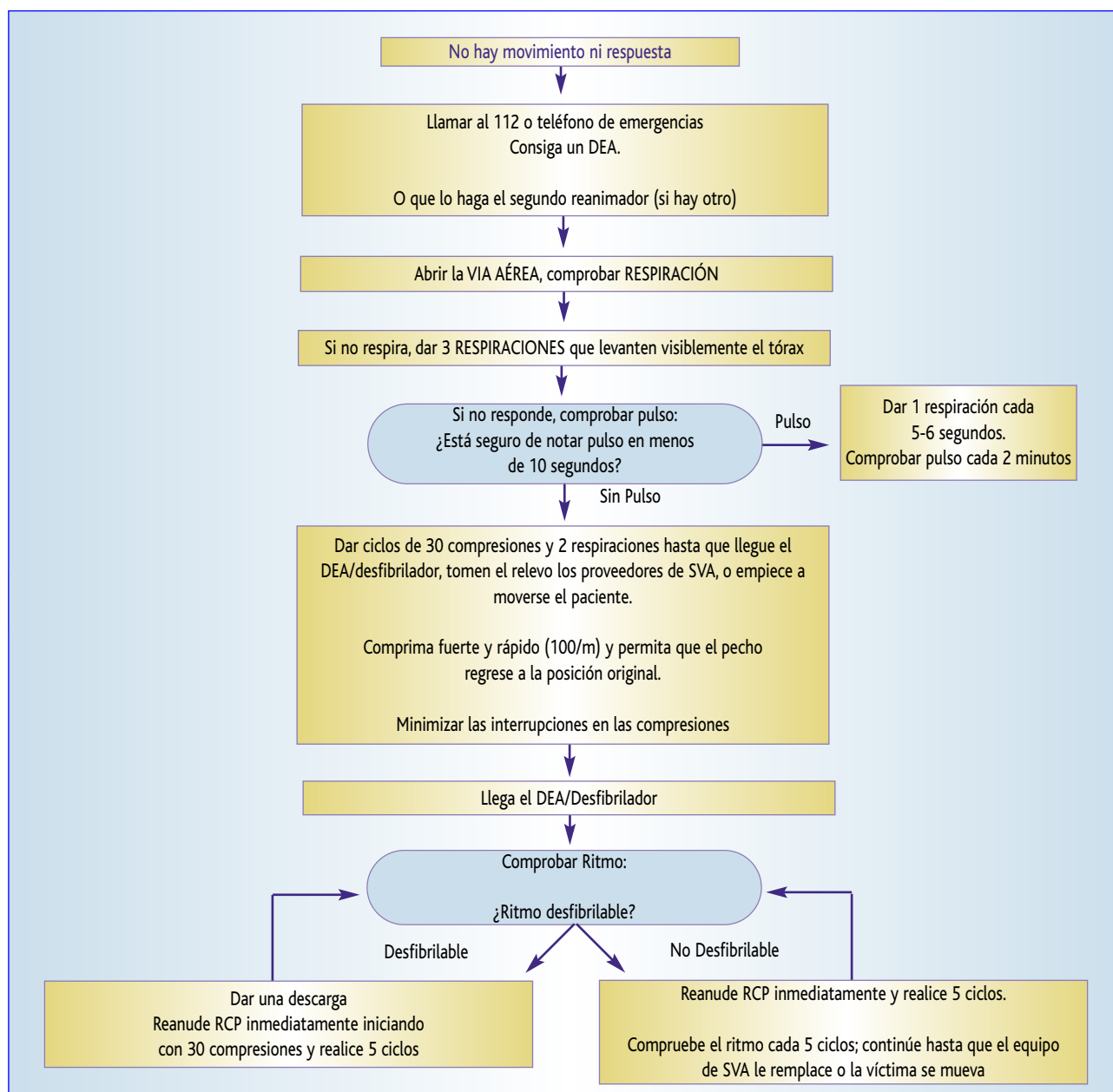


Fig. 1. Algoritmo de soporte vital básico.

- Si sospecha lesión medular cervical debe usar la maniobra de tracción mandibular sin extensión. Se coloca la mano en la frente igual que en la maniobra anterior, pero no se hace hiperextensión, y con la otra mano se hace tracción desde los ángulos de la mandíbula hacia arriba. Si no se consigue abrir la vía aérea con la maniobra de tracción mandibular, dado que en la RCP es prioritario mantener la vía aérea abierta y una adecuada ventilación (Clase I), se debe usar la maniobra frente mentón.
- Comprobar que la vía aérea es permeable. Se deben retirar las prótesis dentales si no están bien fijadas. Retirar cuerpos extraños, sólo si se ven, con el barrido digital.
- Valoración de la ventilación.
 - Mientras se mantiene la vía aérea abierta, con nuestra

mejilla encima de la boca de la víctima y mirando el tórax, en menos de 10 segundos:

- ver si eleva y desciende el tórax,
- oír el aire espirado, y
- sentir el aire espirado en nuestra mejilla.

- Se debe tratar a la víctima que tiene ventilaciones agónicas como si no ventilase y dar las ventilaciones de rescate (Clase I).
- Si el paciente respira, colocarlo en *posición lateral de seguridad*.

Dar ventilaciones de rescate.

- Dar 2 ventilaciones de rescate, cada una durante 1 segundo, con el suficiente volumen para producir una visible ele-

lación del tórax. Esta recomendación es para todos los tipos de ventilación durante la RCP, boca - boca, boca - ambú, o con manejo avanzado de la vía aérea, con o sin oxígeno suplementario. Durante la RCP el flujo sanguíneo a los pulmones es muy reducido, por lo que una adecuada relación ventilación - perfusión puede mantenerse con menores volúmenes tidal y frecuencia respiratoria de lo normal. Excesiva ventilación es innecesaria y puede ser perjudicial porque aumenta la presión intratorácica, disminuye el retorno venoso y disminuye el gasto cardíaco y la supervivencia.

- Con la vía aérea abierta, pinzar la nariz con el dedo índice y pulgar, abrir bien nuestra boca y abarcar toda la boca de la víctima, haciendo un sellado con nuestros labios, e introducir aire de forma homogénea.
- Dar cada ventilación de rescate durante 1 segundo (Clase IIa).
- Dar el suficiente volumen como para producir una visible elevación del tórax (Clase IIa). Durante la RCP volúmenes de 500 a 600 ml (6 a 7 ml/kg) son suficientes (Clase IIa). Este volumen también es razonable usarlo en pacientes con asfixia (Clase IIb).
- Retirarnos y dejar que se produzca una espiración pasiva.
- Evitar ventilaciones rápidas o fuertes.
- Ventilación boca - boca.
 - Abrir vía aérea, tapar la nariz de la víctima y crear un sello boca - boca. Dar 1 ventilación durante 1 segundo y una segunda ventilación de rescate durante 1 segundo (Clase IIb).
 - La causa más frecuente de ventilación dificultosa es la inadecuada apertura de vía aérea, por lo que si se observa que no se eleva el tórax de la víctima durante la primera ventilación, rehacer la maniobra frente mentón y dar la segunda ventilación de rescate.
- Ventilación boca - mecanismos de barrera.
 - Los mecanismos de barrera no reducen el riesgo de transmisión de infecciones, y algunos pueden aumentar la resistencia al flujo de aire. Si usa un mecanismo de barrera no debe retrasar las ventilaciones de rescate.
 - Un reanimador sólo debe usar un escudo facial como sustituto del boca - boca. Debe cambiar a una mascarilla o ambú tan pronto sea posible.
 - La mascarilla facial debe tener una válvula unidireccional que dirige la ventilación a la víctima mientras desvía el aire espirado. Algunas mascarillas incluyen una toma de oxígeno para la administración de oxígeno suplementario. Cuando se dispone de oxígeno, se debe administrar a un flujo mínimo de 10 a 12 l/min.
- Ventilación boca - nariz y boca - estoma.
 - La ventilación boca - nariz está recomendada si (Clase IIa):
 - Es imposible ventilar a través de la boca de la víctima (muy dañada).
 - No se puede abrir la boca.
 - La víctima está en el agua.
 - Es difícil realizar un sellado boca - boca.
 - Se debe dar ventilación boca - estoma a una víctima con un estoma traqueal que necesite ventilaciones. Una

alternativa es crear un fuerte sellado alrededor del estoma con una mascarilla facial pediátrica redondeada (Clase IIb). No hay datos publicados de la seguridad y fiabilidad de la ventilación boca - estoma.

- Ventilación con bolsa y mascarilla (ambú).
 - Se deben dar las ventilaciones durante 1 segundo y con el suficiente volumen como para elevar el tórax.
 - La mascarilla debe ser transparente, para detectar regurgitación. Debe ser capaz de crear un sellado de la cara, abarcando boca y nariz. Deben tener una entrada de oxígeno, conector estándar 15 mm/22 mm.
 - La ventilación bolsa - mascarilla requiere práctica para realizarla correctamente. Es más efectiva cuando hay 2 reanimadores, de forma que uno abre la vía aérea y sella la mascarilla a la cara mientras el otro comprime la bolsa. Ambos reanimadores deben mirar la elevación del tórax.
 - Se debe usar una bolsa de adultos (1 a 2 l). Si la vía aérea está abierta y no hay fugas, el volumen puede darse con compresiones de la bolsa de 1 l de la mitad a dos tercios de su volumen, y para la de 2 l alrededor de un tercio del volumen.
 - Se puede usar oxígeno suplementario ($O_2 > 40\%$, flujo mínimo de 10 - 12 l/min). Idealmente se debe colocar un reservorio a la bolsa capaz de dar oxígeno 100%.

• Presión cricoidea.

La presión sobre el cartílago cricoides empuja la tráquea hacia atrás, comprime el esófago contra la columna vertebral y puede prevenir la insuflación gástrica y reduce el riesgo de regurgitación y aspiración. La aplicación de la presión cricoidea precisa de un tercer reanimador. Sólo se puede usar si la víctima está profundamente inconsciente (sin reflejo nauseoso ni tos).

Valoración del pulso

- Valorar pulso carotideo.
- No emplear más de 10 segundos para valorar el pulso (Clase IIa). Si no se encuentra pulso en 10 segundos, proceder como si no existiese, con las compresiones torácicas.

Ventilaciones sin compresiones torácicas

- En una víctima con pulso sin ventilación (parada respiratoria) dar ventilaciones a una frecuencia de 10 a 12 por minuto, o 1 ventilación cada 5 a 6 segundos (Clase IIb).
- Se debe revalorar el pulso cada 2 minutos (Clase IIa), pero no tardar más de 10 segundos en ello.

Compresiones torácicas

Consiste en aplicación de presión rítmica en la mitad inferior del esternón. Estas compresiones crean flujo sanguíneo por aumento de la presión intratorácica y por compresión directa sobre el corazón. Pueden producir presión sistólica pico de 60 a 80 mmHg, pero la presión diastólica es baja y la presión media en arteria carótida no suele exceder los 40 mmHg. El flujo sanguíneo generado por las compresiones

torácicas proporciona una pequeña pero crítica cantidad de oxígeno al cerebro y miocardio. En víctimas de muerte súbita por FV las compresiones torácicas aumentan la probabilidad de que la desfibrilación sea exitosa. Las compresiones torácicas son especialmente importantes si la primera desfibrilación es dada después de 4 min del colapso.

- La víctima debe estar en decúbito supino en una superficie dura.
- El reanimador debe colocar el talón de la mano en el esternón, en la línea intermamilar, y colocar el otro talón encima del primero de forma que las manos estén superpuestas y paralelas (Clase IIa).
- Deprimir el esternón aproximadamente 4 a 5 cm y dejar que el tórax retorne a la posición normal. El tiempo de compresión y relajación deben ser aproximadamente iguales (Clase IIb).
- Dar a una frecuencia de 100 compresiones/min.
- Relación compresiones torácicas - ventilaciones 30:2.
- Dar 5 ciclos de 30:2 ininterrumpidamente (2 min) y revalorar pulso. Continuar haciendo bucles de 5 ciclos hasta que la víctima se mueva, llegue el desfibrilador o el soporte vital avanzado.
- Interrumpir las compresiones lo mínimo posible, y no más de 10 segundos excepto para intervenciones específicas como una vía aérea avanzada o desfibrilar (Clase IIa).
- Cuando hay 2 o más reanimadores es razonable cambiar cada 2 min en las compresiones torácicas, debiendo tardar menos de 5 segundos en el cambio.

Tratamientos eléctricos. DEA, desfibrilación, cardioversión, marcapasos

Desfibrilación primero vs RCP primero

- Cuando un reanimador profesional trata una parada cardíaca hospitalaria o en otras localizaciones con desfibrilador en el sitio, debe dar inmediatamente RCP y usaría el DEA/desfibrilador tan pronto sea posible.
- En una parada no presenciada por el reanimador a la que se tarda más de 4 minutos en responder, debe dar 5 ciclos de RCP antes de valorar el ritmo e intentar la desfibrilación (Clase IIb).

Protocolo desfibrilación

En estudios animales interrupciones frecuentes o prolongadas de las compresiones torácicas fueron asociadas con disfunción miocárdica postresucitación y baja tasa de supervivencia. También se ha demostrado que la interrupción de las compresiones se asocia con una disminución de la probabilidad de conversión de la FV.

Se ha demostrado que la secuencia de 3 choques retrasa el comenzar con masaje más de 37 seg después del primer choque; este retraso es difícilmente justificable cuando se sabe que la eficacia del primer choque es > 90% con desfibriladores bifásicos. Si falla el primer choque el beneficio de otro choque es bajo y posiblemente la RCP tenga más valor que otro choque.

- Cuando hay FV/TV sin pulso se debe dar 1 choque e inmediatamente iniciar RCP comenzando por el masaje (Clase

IIa). No debe retrasar el inicio de las compresiones valorando el pulso o el ritmo.

- Después de 5 ciclos de RCP el DEA debe analizar el ritmo y dar otra desfibrilación si está indicado (Clase IIb). Si no está indicado un nuevo choque se debe iniciar de nuevo la RCP comenzando por las compresiones torácicas (Clase IIb).
- Para desfibriladores monofásicos el primer choque debe ser de 360 J; si persiste la FV el segundo y siguientes choques deben ser de 360 J.
- La desfibrilación con ondas bifásicas de baja energía (≤ 200 J) es segura e igual o más eficaz que el desfibrilador monofásico de igual o mayor energía. No se ha demostrado en estudios cuál es la energía óptima inicial en los desfibriladores bifásicos ni en las siguientes descargas. Es razonable el uso de 150 J a 200 J en el primer choque. Para los siguientes choques usar la misma o mayor energía (Clase IIa). No se ha demostrado superioridad en ninguna de las dos formas de dar la energía, con niveles ascendentes o no.

Desfibrilador Externo Automático (DEA)

Los DEA son muy seguros en el análisis del ritmo. Aunque no se han diseñado para dar descarga sincronizada, podría recomendar un choque en TV monomórfica o polimórfica si la frecuencia o la morfología de la onda R excede los valores determinados.

Las palas se deben colocar en la parte anterosuperior derecha (infraclavicular) y en la parte inferolateral izquierda, lateral a la mama izquierda (Clase IIa). Otras posiciones aceptadas son biaxiales o bien la pala izquierda en la posición estándar y la otra pala en la parte superior derecha o izquierda de la espalda (Clase IIa).

Colocar las palas al menos 2,5 cm separados de un marcapasos. No colocarlas encima de parches de medicación transdérmica; se deben quitar los parches y limpiar el área antes de colocar el electrodo.

Si la víctima está en el agua, o mojada o está muy diaforética, retirarla del agua y limpiarla antes de colocar los electrodos y dar la descarga. Se pueden usar cuando la víctima está en la nieve o hielo.

El DEA sólo se puede colocar en una víctima que hemos comprobado que no responde, no respira y no tiene pulso. Los pasos universales para manejar un DEA se indican en la Tabla 1.

Desfibrilación manual

No hay datos para recomendar desfibrilación con dosis crecientes de energía frente a dosis no crecientes. En el momento actual tampoco hay datos de que una onda bifásica sea más efectiva que otra.

- Con un desfibrilador bifásico es recomendable seleccionar de 150 a 200 J de energía con una onda exponencial bifásica o 120 J con una onda bifásica rectilínea para la descarga inicial. Para la segunda y siguientes descargas usar la misma energía o mayores (Clase IIa).

Tabla 1.

Paso	Acción
1	ENCIENDA el DEA (esto activa las instrucciones verbales). • Abra la caja que contiene el DEA o levante la tapa del equipo. • Encienda el DEA (algunos se conectan automáticamente al levantar la tapa o abrir el dispositivo).
2	CONECTE los parches al pecho desnudo de la víctima. • Seleccione los parches adecuados a la edad o al tamaño de la víctima. Si están disponibles, utilice parches o sistemas pediátricos en niños menores de 8 años de edad. No utilice parches pediátricos ni sistema pediátrico en víctimas de 8 o más años. • Retire la protección posterior de los parches (electrodos) adhesivos. • Seque rápido el pecho de la víctima, si es que tiene agua o sudor. • Aplique los parches al pecho desnudo de la víctima. - Coloque uno de los parches en la zona superior derecha del pecho desnudo, a la derecha del esternón y directamente debajo de la clavícula. - Coloque el otro parche a la izquierda del pezón, unos 10 cm por debajo de la axila izquierda. • Conecte los cables de conexión del DEA a la caja del DEA, si no vienen conectados.
3	"Aléjese" de la víctima y ANALICE el ritmo. • Siempre debe alejarse de la víctima mientras se realiza el análisis. Asegúrense de que ninguna persona esté tocando a la víctima, ni siquiera la persona encargada de administrar las respiraciones. • Algunos DEA le indicarán que presione un botón para autorizar al DEA a iniciar el análisis del ritmo cardíaco; otros lo iniciarán automáticamente. El análisis puede durar entre 5 y 15 segundos. • El DEA le indicará si es necesario administrar una descarga.
4	Si el DEA recomienda una descarga, le avisará de que debe asegurarse de estar alejado de la víctima. • Antes de administrar la descarga, aléjese de la víctima: asegúrese de que nadie esté tocando a la víctima a fin de evitar que se lesionen los reanimadores. - Diga en voz alta la consigna para alejarse del paciente "¡Todos fuera!". - Compruebe visualmente que nadie está en contacto con la víctima. • Presione el botón SHOCK/DESCARGA. • La descarga provocará una contracción súbita de los músculos de la víctima.
5	En cuanto el DEA haya administrado la descarga, inicie RCP, comenzando por las compresiones torácicas.
6	Tras 2 minutos de RCP, el DEA le avisará que repita los pasos 3 y 4.

- Con un desfibrilador monofásico seleccionar 360 J para todas las descargas.

La secuencia a seguir para la desfibrilación es:

- Colocar gel o pasta. Son tan eficaces los electrodos autoadhesivos como las palas. Dado que los electrodos autoadhesivos se pueden colocar antes, pueden servir para monitorizar y dar una descarga rápidamente, se recomienda usarlos rutinariamente en lugar de las palas. No colocar los electrodos cerca o encima del generador de un marcapasos, porque la desfibrilación puede estropearlo y porque puede bloquear la corriente al miocardio durante la desfibrilación, produciendo una energía subóptima. Se recomiendan palas y electrodos autodhesivos de 8 a 12 cm de diámetro, aunque la desfibrilación puede ser más exitosa con los electrodos de 12 cm que con los de 8 cm. Electrodos pequeños pueden ser perjudiciales y causar necrosis de miocardio.
- Seleccionar energía. Debe estar en posición desincronizada.
- Cargar energía.
- Colocar las palas sobre el tórax y presionar sobre el mismo.

- Avisar de la descarga. Comprobar que el campo está libre.
- Comprobar el ritmo en el monitor.
- Descargar.

Cardioversión sincronizada

Es dar una descarga sincronizada con el complejo QRS. Esta sincronización evita el dar la descarga durante la fase refractaria relativa del ciclo cardíaco, cuando una descarga puede producir FV. La energía usada es menor que para la desfibrilación. Estas descargas de baja energía se deben dar siempre como sincronizadas, porque si se dan como no sincronizadas pueden inducir FV. Si se necesita una descarga sincronizada y no es posible sincronizarla, usar descarga no sincronizada de alta energía.

La cardioversión está indicada para tratar taquiarritmias con un complejo QRS organizado y en paciente con pulso. Se usa en:

- Taquicardia supraventricular debida a reentrada inestable.
- FA y flúter auricular.
- TV monomórfica inestable.

No indicada en:

- Taquicardia de la unión o en taquicardia auricular multifocal, porque tienen un foco automático.
- FV, TV sin pulso o en la TV polimórfica inestable.

Marcapasos

Recomendado en pacientes con bradicardia sintomática con pulso.

- Los reanimadores profesionales se deben preparar para colocar el marcapasos en el paciente que no responde a atropina (o segunda línea de drogas).
- El marcapasos está indicado inmediatamente si el paciente está muy sintomático, sobre todo cuando el bloqueo está en o por debajo del haz de Purkinje.

Pasos a seguir para colocar el marcapasos:

- Colocar los electrodos autoadhesivos.
- Seleccionar la frecuencia cardíaca.
- Activar el marcapasos con la menor intensidad posible (30 mA).
- Aumentar la intensidad hasta que cada espícula se siga de un complejo QRS (captura).
- Mejorar la tolerancia del paciente poniendo analgesia y sedación e intentando bajar la intensidad sin perder captura.

Golpe precordial

No hay estudios prospectivos que avalen el uso del golpe precordial. En 3 casos la FV/TV sin pulso se transformó en un ritmo de perfusión, pero en contra otras series de casos vieron deterioro del ritmo cardíaco o aumento de la frecuencia cardíaca o conversión de TV en FV o desarrollo de bloqueo completo o asistolia tras el golpe precordial.

- El golpe precordial no está recomendado para los reanimadores de SVB.
- No se puede hacer recomendación en contra o a favor de su uso entre los reanimadores de SVA (Clase Indeterminada).

Obstrucción de vía aérea por cuerpo extraño

La mayoría son debidos a impactos de comida y suelen ocurrir mientras la víctima está comiendo. El reanimador debe distinguir entre una obstrucción leve y una grave.

Son signos de obstrucción severa:

- Mala entrada de aire o ausencia de entrada de aire
- Tos débil, no efectiva o ausencia total de tos
- Ruido agudo al inhalar, o ausencia total de ruido
- Aumento de la dificultad respiratoria
- Posible cianosis
- Incapacidad para hablar
- Agarrarse el cuello con el pulgar y el resto de los dedos, lo que es el signo universal de asfixia
- Incapacidad para inhalar y espirar aire

En caso de obstrucción leve:

- Mientras la víctima presenta buena entrada de aire anime-

la a que continúe espontáneamente con sus esfuerzos para toser y respirar.

- No interfiera con los intentos de la víctima para expulsar el cuerpo extraño, pero permanezca a su lado y vigile cómo se encuentra.
- En caso de persistencia de una obstrucción leve, active el sistema de emergencias.

En la obstrucción grave de la vía aérea:

- Activar el sistema de emergencias rápidamente si el paciente presenta dificultad respiratoria.
- Para el paciente consciente > 1 año utilice compresiones abdominales rápidas (maniobra de Heimlich).
 - Póngase detrás de la víctima y coloque los brazos alrededor de la cintura.
 - Cierre el puño de una de las manos.
 - Coloque el pulgar de la mano con el puño cerrado contra el abdomen de la víctima, en la línea media, ligeramente por encima del ombligo y por debajo del esternón, a buena distancia de éste.
 - Cójase el puño con la otra mano y presione contra el abdomen de la víctima, haciendo una compresión rápida y hacia arriba.
 - Repita las compresiones hasta que el cuerpo extraño sea expulsado o la víctima pierda el conocimiento.
 - Cada nueva compresión que realice debe ser un movimiento único, con el fin de eliminar la obstrucción.
 - Si la víctima está embarazada o es obesa, realice las compresiones con golpes secos en el tórax en lugar del abdomen.
 - Las víctimas que han recibido compresiones abdominales rápidas deben ser examinadas por personal del equipo de salud para descartar complicaciones, tales como el daño de órganos internos.
- Si el paciente pierde la conciencia:
 - Colóquelo en el suelo, active el sistema de emergencias, abra la vía aérea, retire el cuerpo extraño si lo ve, e inicie RCP.
 - Cada vez que se abra la vía aérea durante la RCP el reanimador debe mirar dentro para ver si hay algún cuerpo y extraerlo. Sólo se debe hacer barrido digital cuando se vea un material sólido obstruyendo la vía aérea en paciente inconsciente. Si no se ve un cuerpo extraño, continúe con la RCP.

Soporte vital avanzado

La base de SVA es una buena atención al SVB, con RCP rápida y de calidad y desfibrilación precoz en el caso de FV/TV sin pulso.

Durante los primeros minutos de un paro cardíaco por FV las respiraciones de rescate no son tan importantes como las compresiones torácicas, ya que el suministro de oxígeno a los tejidos está más limitado por el flujo sanguíneo que por el contenido arterial de oxígeno. Por lo tanto, se deben limitar las interrupciones de las compresiones torácicas para dar las

ventilaciones o colocar un dispositivo de vía aérea o comprobar el pulso. La administración de fármacos tiene una importancia secundaria.

Una vez iniciada la RCP y el intento de desfibrilación, los reanimadores pueden:

- Establecer una vía intravenosa (*iv*).
- Colocar un dispositivo avanzado para la vía aérea.
- Valorar el tratamiento farmacológico.

Vía intravenosa

Es de elección un acceso venoso periférico, que no interrumpe la RCP. La administración de fármacos se debe hacer en forma de bolo seguido de 20 ml de líquido por vía *iv*, con elevación de la extremidad de 10 a 20 segundos.

El acceso intraóseo (*io*) es seguro y efectivo para la administración de fluidos, fármacos y obtención de muestras de sangre, en todos los grupos de edad. Se puede usar un acceso *io* si no se dispone de un acceso *iv* (clase IIa).

Si no se puede obtener un acceso por vía *iv* o *io* se pueden administrar algunos fármacos por vía endotraqueal. La lidocaína, adrenalina, atropina, naloxona y vasopresina se absorben por la tráquea, aunque se alcanzan menores concentraciones en sangre, por lo que se debe administrar 2 a 2,5 veces la dosis recomendada por vía *iv*, diluida en 5 a 10 ml de agua o solución salina fisiológica e inyectarlo directamente en el tubo endotraqueal.

Sólo en el caso de que no se retorne a la circulación espontánea tras la desfibrilación y la administración de fármacos con vía *iv* o *io* se puede valorar la colocación de un acceso venoso central, si no hay contraindicaciones.

Accesorios para el control de la vía aérea y la ventilación

El objetivo de la ventilación durante la RCP es mantener una adecuada oxigenación y eliminación de CO₂, pero no se sabe el volumen corriente, la frecuencia respiratoria ni la concentración de oxígeno necesaria para conseguirlo.

Dado que durante la RCP se reduce la perfusión periférica, se puede mantener la relación ventilación/perfusión con una ventilación por minuto menor de la normal.

Siempre que se tenga disponible se debe administrar oxígeno al 100%.

Ventilación con bolsa - mascarilla

La ventilación con este dispositivo es útil en los primeros minutos de la resucitación o cuando se retrasa o no se puede colocar un dispositivo avanzado en la vía aérea, pero requiere un entrenamiento adecuado y práctica frecuente.

Cuando aún no se ha colocado un dispositivo avanzado para la vía aérea, se debe administrar el volumen suficiente para ele-

var el tórax (aproximadamente 6 - 7 ml/kg o 500 - 600 ml) en 1 segundo, sincronizando con las compresiones (30 compresiones: 2 ventilaciones).

Con un manejo avanzado de la vía aérea, se administran 8 a 10 respiraciones por minuto, cada respiración debe durar aproximadamente 1 segundo, sin sincronizarse con las compresiones torácicas.

La ventilación bolsa - mascarilla puede producir distensión gástrica, con riesgo de regurgitación y aspiración, elevación del diafragma, restricción del movimiento pulmonar y disminución de la distensibilidad del aparato respiratorio.

Accesorios para la vía aérea

1. Cánulas orofaríngeas (Guedel).

Sólo lo debe colocar personal entrenado en pacientes inconscientes, sin reflejo de tos ni nauseoso (Clase IIa).

2. Cánulas nasofaríngeas.

Son útiles cuando no se puede colocar una cánula en la boca por trismus. Son mejor toleradas que las cánulas orofaríngeas en el paciente que no está totalmente inconsciente.

3. Dispositivos avanzados para la vía aérea.

Se debe retrasar la colocación de un dispositivo avanzado de la vía aérea hasta que el paciente no responda a las maniobras iniciales de RCP y a los intentos de desfibrilación o se observe el retorno a la circulación espontánea (Clase IIb).

Con un dispositivo avanzado de la vía aérea no se debe interrumpir las compresiones para dar las ventilaciones, y el reanimador que administrar las compresiones torácicas lo hará a una frecuencia de 100 compresiones por minuto, y el que administra ventilaciones dará 8 a 10 ventilaciones por minuto sin sincronizarse. Los dos reanimadores deben intercambiar sus funciones cada 2 minutos.

Para la ventilación durante la RCP se acepta tanto la ventilación bolsa - mascarilla como bolsa a través de un dispositivo avanzado, debiendo estar entrenado el personal en su uso (Clase IIa).

a. Combitube esofagotraqueal

Se consigue un aislamiento de la vía aérea, disminución del riesgo de aspiración y ventilación más fiable que con la mascarilla laríngea. Se puede utilizar por personal entrenado como alternativa al tubo traqueal (Clase IIa). Sus principales complicaciones son no detectar si la luz distal está en esófago o tráquea y el traumatismo esofágico con laceraciones, hematomas y enfisema subcutáneo.

b. Mascarilla laríngea

Aporta una ventilación equivalente a la del tubo traqueal, su uso es más fácil, ya que no requiere laringoscopia, pero no asegura una protección absoluta contra la aspiración y hay una pequeña proporción de pacientes que a pesar de la correcta colocación no pueden recibir ventilación. Se puede utilizar como alternativa al tubo traqueal (Clase IIa).

c. Intubación traqueal

Sus ventajas son:

- Mantiene la vía aérea abierta.
- Permite la aspiración de secreciones.
- Se puede suministrar oxígeno a alta concentración.
- Es una vía alternativa para la administración de ciertos fármacos.
- Facilita la aplicación de un volumen corriente adecuado.
- Protege la vía aérea evitando la aspiración.

Debe ser realizado sólo por personal entrenado, interrumpiendo lo mínimo las compresiones torácicas.

Se debe confirmar la correcta colocación del tubo traqueal inmediatamente después de su colocación mediante:

- La expansión bilateral del tórax,
- La auscultación de ambos campos pulmonares durante la ventilación, y
- Un dispositivo detector de CO₂ espirado (Clase IIa).

Si existen dudas sobre la correcta colocación del tubo traqueal se debe visualizar con un laringoscopio que el tubo pasa a través de las cuerdas vocales, pero si siguen quedando dudas, se debe retirar el tubo y ventilar con bolsa - mascarilla hasta que se pueda colocar de nuevo el tubo. Después de confirmar la correcta colocación del tubo se debe registrar la profundidad del tubo según la marca existente a la altura de los dientes incisivos y asegurarlo en esa posición mediante una cinta adhesiva o un dispositivo comercial (Clase I).

Tratamiento farmacológico

La administración de fármacos durante la reanimación tiene una importancia secundaria. Son pocos los fármacos que tienen un aval científico sólido.

Adrenalina

Por su acción α - adrenérgica (vasopresora) aumenta la perfusión coronaria y cerebral durante la RCP, aunque hay pocas evidencias que demuestren que mejora la supervivencia.

Se administra una dosis de 1 mg *iv* o *io* cada 3 a 5 minutos durante la PCR. Se puede administrar vía endotraqueal en una dosis de 2 a 2,5 mg.

Vasopresina

Es un vasoconstrictor periférico no adrenérgico que también produce vasoconstricción coronaria y renal. No se ha demostrado diferencias entre la adrenalina y la vasopresina en cuanto al retorno a la circulación espontánea, ni en supervivencia. Se puede administrar una dosis de 40 U de vasopresina *iv/io* en sustitución de la primera o segunda dosis de adrenalina.

Atropina

Acción vagolítica. Se puede administrar en la asistolia o AESP, a dosis de 1 mg cada 3 a 5 minutos, un máximo de 3 mg.

Amiodarona

Se puede pautar en FV/TV sin pulso que no responde a la administración de una descarga, RCP y un vasoconstrictor (Clase IIb). Administrar una dosis inicial de 300 mg *iv/io* y se puede seguir con una dosis de 150 mg.

Lidocaína

En un estudio extrahospitalario, aleatorio, controlado, doble ciego, que comparó amiodarona y lidocaína se demostró que la amiodarona mejoró la tasa de supervivencia hasta la hospitalización y que la lidocaína estaba asociada a una mayor incidencia de asistolia tras la desfibrilación. Puede ser un tratamiento alternativo a la amiodarona (Clase Indeterminada). La dosis inicial es de 1 a 1,5 mg/kg *iv*. Si la FV/TV sin pulso persiste se pueden administrar dosis adicionales de 0,5 a 0,75 mg/kg *iv* cada 5 a 10 minutos, hasta un máximo de 3 mg/kg.

Magnesio

El sulfato de magnesio se puede administrar en la FV/TV sin pulso asociado a *torsades de pointes*, a dosis de 1 a 2 g diluidos en 10 ml de dextrosa al 5% durante 5 a 20 minutos (Clase IIa para *torsades de pointes*). No es efectiva para el tratamiento de paro cardíaco por otras causas.

Fibrinólisis

Se puede considerar en casos individuales, cuando se sospecha Tromboembolismo pulmonar (Clase IIa). Las maniobras de RCP no son una contraindicación para la fibrinólisis.

Ritmos en el paro cardíaco

El paro cardiorrespiratorio se produce como consecuencia de cuatro ritmos posibles.

- Fibrilación ventricular (FV).
- Taquicardia ventricular rápida (TV).
- Actividad eléctrica sin pulso (AESP).
- Asistolia.

En el algoritmo del SVA podemos seguir el tratamiento del paro cardiorrespiratorio (Fig. 2).

Fibrilación ventricular/taquicardia ventricular sin pulso

Se debe iniciar la RCP inmediatamente por los testigos y la desfibrilación en cuanto sea posible. En un paro cardíaco no presenciado al que se tarda más de 4 minutos en llegar, el personal de SVA debe realizar 5 ciclos de RCP antes de intentar la desfibrilación.

- Cuando la verificación del ritmo revela FV/TV sin pulso, los reanimadores deben realizar RCP mientras se carga el desfibrilador, hasta el momento en que deben "alejarse" para administrar la descarga.
- Se debe administrar una única descarga.

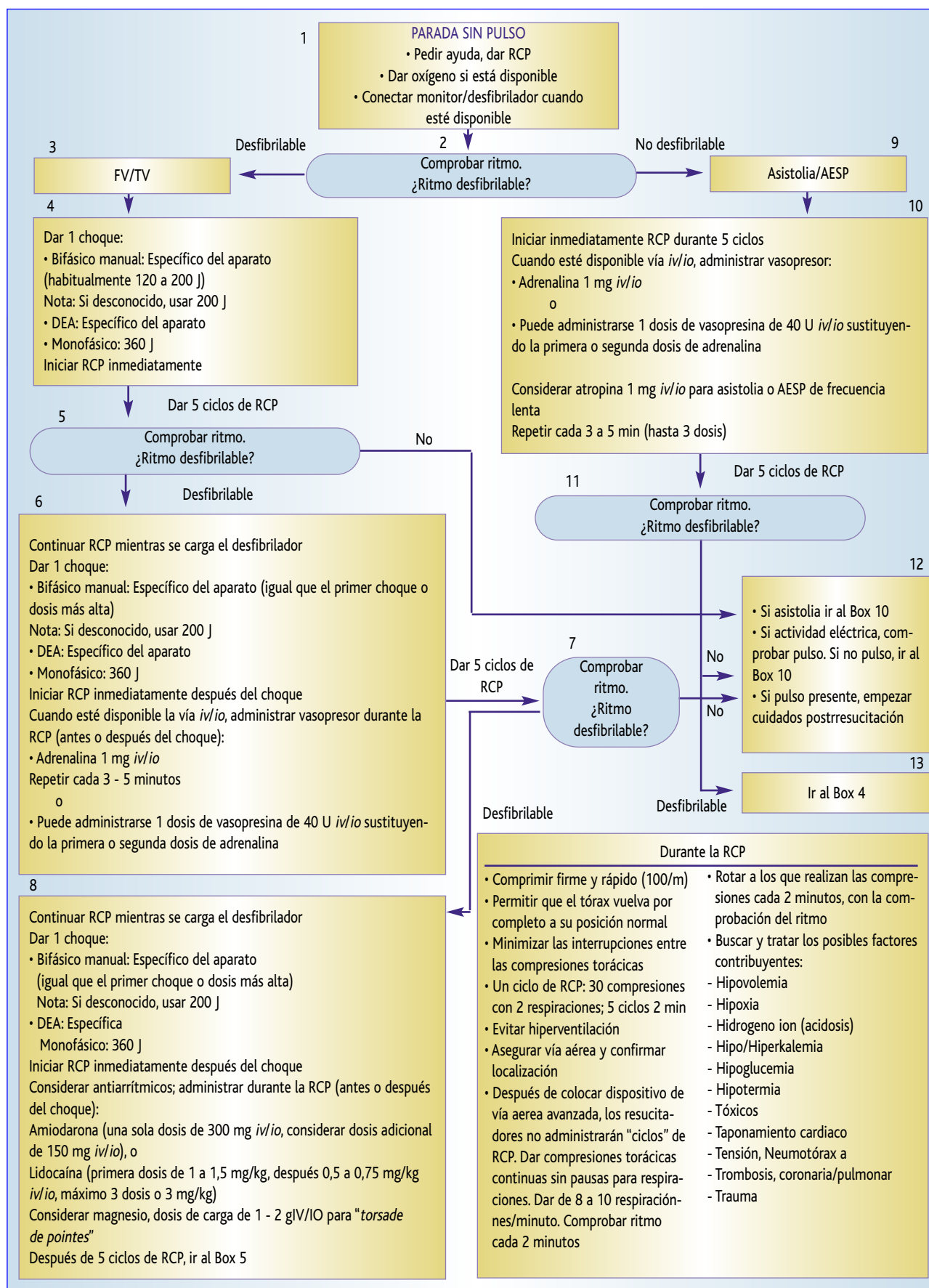


Fig. 2. Algoritmo de soporte vital avanzado.

- Nada más dar la descarga se debe iniciar la RCP, comenzando por las compresiones torácicas y dar 5 ciclos (unos 2 minutos), y luego verificar el ritmo y pulso.
- Cuando se tiene un manejo avanzado de la vía aérea el reanimador que da las compresiones torácicas lo debe hacer a una frecuencia de 100 por minuto sin pausas para la ventilación, y el que da las ventilaciones debe dar 8 a 10 respiraciones por minuto. Cada 2 minutos se deben turnar los reanimadores para dar las compresiones torácicas.
- Recordar las "H" y las "T" para identificar las causas que pueden haber causado el paro o las posibles complicaciones.
- Si la FV/TV persiste tras una o dos descargas más RCP, administre un vasopresor, adrenalina cada 3 a 5 minutos o una dosis de vasopresina en lugar de la primera o segunda dosis de adrenalina. Los fármacos se pueden administrar antes o después de la descarga, en una secuencia de RCP - VERIFICACIÓN DEL RITMO - RCP (mientras se administra el fármaco y se carga el desfibrilador) - DESCARGA, que se repite según sea necesario. Las dosis de fármacos se deben preparar antes de verificar el ritmo, y al administrarlo después de comprobar el ritmo la RCP que se realiza antes y después de la descarga hace que el fármaco circule.
- Cuando la FV/TV sin pulso persiste después de 2 o 3 descargas y la administración de un vasopresor, valore administrar un antiarrítmico como la amiodarona, o lidocaína si no es posible utilizar la anterior. En caso de *torsades de pointes* administre sulfato de magnesio.
- El pulso sólo se debe comprobar cuando hay un ritmo no desfibrilable organizado (complejos regulares y estrechos). Si hay dudas sobre si hay pulso o no, reanude la RCP.
- Si se consigue un ritmo de perfusión, pero no se logra mantener entre las descargas (FV/TV recurrente) el paciente podría ser candidato a tratamiento rápido con fármacos antiarrítmicos.
- Si el ritmo del paciente pasa a asistolia o AESP, seguir dichos algoritmos.
- Si se consigue un ritmo organizado con pulso, inicie los cuidados postresucitación.

Asistolia y actividad eléctrica sin pulso (AESP)

Se ha demostrado que los pacientes con AESP tienen contracciones mecánicas asociadas, pero tan débiles que no se pueden detectar. Frecuentemente es debido a causas corregibles, y se puede tratar si se identifican y corrigen.

La tasa de supervivencia en la asistolia es mínima. Como en la AESP el éxito de la resucitación depende de identificar y tratar una causa reversible.

Estos pacientes no se benefician de la desfibrilación. Todos los esfuerzos deben ir dirigidos a realizar RCP de buena calidad, interrumpiéndola lo mínimo posible, e identificar las causas reversibles o que complican el cuadro.

- Una vez verificado un ritmo no desfibrilable, inicie inmediatamente la RCP.
- Se puede administrar un vasopresor. La adrenalina se puede dar cada 3 a 5 minutos, o bien una dosis de vasopresina que puede sustituir a la primera o segunda dosis de adrenalina. El fármaco se debe dar lo antes posible después de verificar el ritmo, pero no interrumpa la RCP para administrarlo.
- En pacientes con asistolia o AESP lenta se puede administrar atropina.
- Con un manejo avanzado de la vía aérea el reanimador que da las compresiones torácicas lo debe hacer a una frecuencia de 100 por minuto sin pausas para la ventilación, y el que da las ventilaciones debe dar 8 a 10 respiraciones por minuto. Cada 2 minutos se deben turnar los reanimadores para dar las compresiones torácicas.
- Recordar las "H" y las "T" para identificar las causas que pueden haber causado el paro o las posibles complicaciones.
- Se intentará tomar pulso si hay un ritmo organizado. Si no hay pulso o tiene dudas, continúe con la RCP.
- Si se consigue un ritmo organizado con pulso, inicie los cuidados postresucitación.

Bibliografía

- Guías 2005 de la American Heart Association sobre resucitación cardiopulmonar y atención cardiovascular de emergencia. *Circulation* 2005;112,suppl IV-1:IV-216
- Soporte vital cardiovascular avanzado. Libro para el proveedor. American Heart Association. Ed. Prous Science. Barcelona, 2008.
- Recomendaciones 2005 en Resucitación Cardiopulmonar del European Resuscitation Council. Disponible en <http://www.erc.edu>
- Delayed Time to Defibrillation after In-Hospital Cardiac Arrest. Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, Nallamothu BK, and the American Heart Association. National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:9-17.
- Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:647-56.
- Public-Access Defibrillation and Survival after Out-of-Hospital Cardiac Arrest The Public Access Defibrillation Trial Investigators. *N Engl J Med* 2004;351:637-46.
- Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary Resuscitation: History, Current Practice, and Future Direction. *Circulation* 2006; 114: 2839-2849.
- Ali B, Zafari AM. Narrative review: cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: review of the current guidelines. *Ann Intern Med* 2007;147:171-9.

Tratamiento del síndrome coronario agudo en Urgencias

G. García de Casasola*, J. Torres**

* Servicio de Medicina Interna - Urgencias.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.

** Servicio de Urgencias.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.

Introducción

España es uno de los países industrializados con tasas relativamente bajas de cardiopatía isquémica. Esto se debe tanto a características genéticas como a factores adquiridos como es la tradicional dieta mediterránea rica en frutas, verduras, pescados y grasas de origen vegetal, como el aceite de oliva, que se relaciona con una menor tasa de incidencia y prevalencia de enfermedad coronaria. Sin embargo, la cardiopatía isquémica supone en nuestro país, tras la hipertensión arterial (HTA), el primer motivo de consulta por enfermedad cardiovascular. La patología cardiovascular es la primera causa de muerte en España (37%) y la cardiopatía isquémica constituye su máximo exponente.

Etiopatogenia del síndrome coronario agudo

La base etiopatogénica de la cardiopatía isquémica es la aterosclerosis en más del 90% de los casos. Las placas de ateroma provocan una progresiva reducción de la luz arterial. Estas placas pueden ser estables (resistentes a su rotura y que crecen de forma lenta permitiendo el desarrollo de circulación colateral) o vulnerables (susceptibles de romperse o fracturarse). La rotura de la placa hace que el componente subendotelial de la misma se exponga al torrente sanguíneo. Esto desencadena la formación de un trombo plaquetario (hemostasia primaria), que se estabiliza mediante la formación de redes de fibrina (hemostasia secundaria o cascada de la coagulación). Este trombo puede obstruir de forma parcial o total la luz de las arterias coronarias y provoca el síndrome coronario agudo.

Clasificación de los síndromes coronarios agudos

Cuando el trombo que se forma tras la rotura de la placa de ateroma obstruye de forma parcial la luz de la arteria coronaria, la consecuencia es la angina inestable o el infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST. Si el trombo obstruye por completo la luz arterial, la consecuencia suele ser el IAM con elevación del segmento ST.

La diferencia entre la angina inestable y el IAM sin elevación del ST depende de si la isquemia miocárdica tiene la suficiente magnitud como para elevar de forma significativa los marcadores de lesión miocárdica (IAM sin elevación del ST) o no (angina inestable). En el IAM con elevación del ST siempre hay elevación significativa de los marcadores de lesión miocárdica.

Esta clasificación no es arbitraria, ya que tiene implicaciones terapéuticas, el tratamiento del infarto agudo de miocardio difiere si existe o no elevación del segmento ST.

Bases del tratamiento del síndrome coronario agudo

Ya que el síndrome coronario agudo se debe a la formación de un trombo sobre la rotura de una placa aterosclerótica la base del tratamiento consiste en disolver o destruir ese trombo recién formado. Para ello disponemos de dos pilares básicos: el tratamiento antitrombótico o las técnicas de revascularización percutánea.

Tratamiento antitrombótico

En la Tabla 1 figuran los fármacos antitrombóticos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

Es preciso recalcar que, si no existen contraindicaciones, se debe utilizar una asociación de estos fármacos de forma simultánea. Es decir, un paciente con síndrome coronario agudo debe generalmente ser tratado con doble o triple antiagregación (aspirina, clopidogrel, inhibidores del receptor GPIIb/IIIa), heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) y fibrinólisis si está indicada. De esta forma se actúa a diferentes niveles del proceso de formación del trombo para mejorar la eficacia del tratamiento.

Revascularización percutánea

Consiste en la realización de una coronariografía con el objetivo de descubrir la lesión causante del síndrome coronario agudo para actuar sobre ella (angioplastia con o sin colocación de stent) para que se restablezca el flujo coronario.

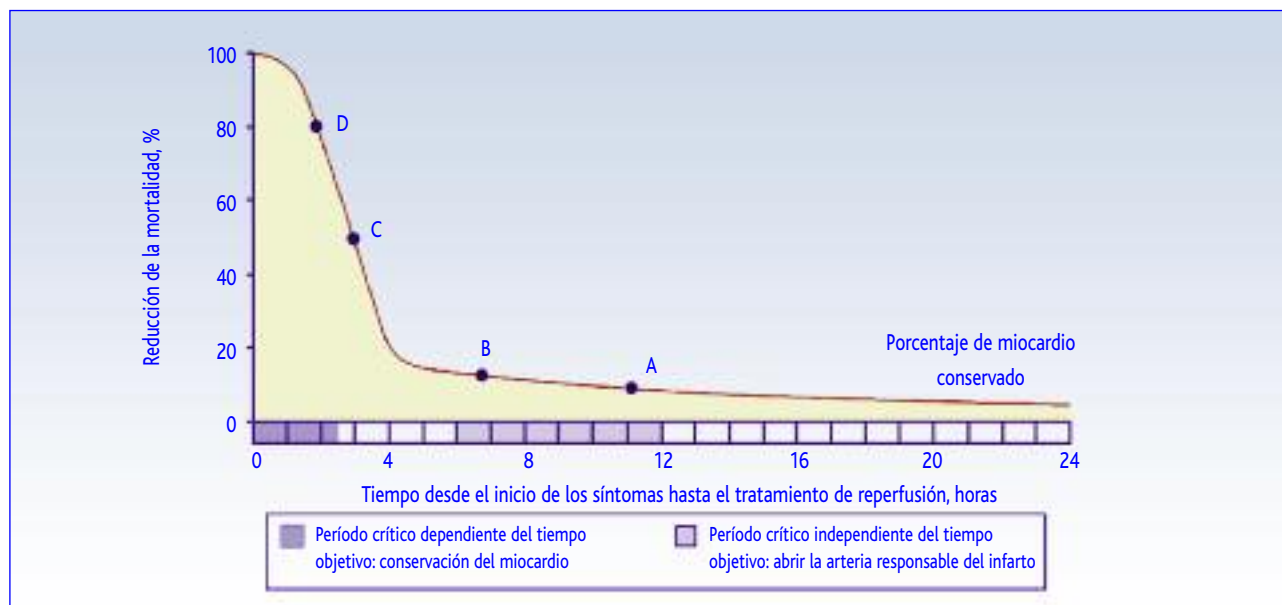


Fig. 1. La reducción de la mortalidad es máxima cuando la terapia de reperfusión (fibrinólisis ó angioplastia primaria) se inicia en las 2 - 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas de un infarto agudo de miocardio. Después de ese período los beneficios del tratamiento disminuyen de forma muy significativa. A partir de las 12 horas desde el inicio de los síntomas el beneficio del tratamiento es muy escaso.

Tabla 1. Fármacos antitrombóticos utilizados en el síndrome coronario agudo

- Antiagregantes plaquetarios:
 - o Aspirina
 - o Clopidogrel
 - o Inhibidores del receptor GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatida)
- Heparinas:
 - o Heparina no fraccionada
 - o Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina)
 - o Fondaparinux
- Fibrinolíticos (alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, estreptoquinasa)

La revascularización percutánea y el tratamiento antitrombótico no son excluyentes, de hecho se utilizan simultáneamente. Únicamente está contraindicada la asociación de fibrinólisis y revascularización percutánea al mismo tiempo.

Un hecho de capital importancia es la rapidez de la instauración del tratamiento. La eficacia del tratamiento antitrombótico y/o de la revascularización percutánea son máximas en el síndrome coronario agudo cuando se instauran en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas. A partir de las 12 horas del inicio de los síntomas, la eficacia del tratamiento es marginal (Fig. 1).

Tratamiento del paciente con síndrome coronario agudo. Los primeros 10 minutos

El diagnóstico de síndrome coronario agudo se sospecha por la historia clínica y las alteraciones del electrocardiograma (ECG), y se establece de forma definitiva cuando se demuestra la elevación en sangre de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (CK - MB o troponina). El síntoma clásico es el dolor

en la región retroesternal que puede describirse de diferentes formas (opresivo, ardor...) y que puede irradiarse a cuello, mandíbula, extremidades superiores o espalda. Suele ser persistente y se inicia generalmente en reposo. A veces se asocia con síntomas vegetativos. Otras formas de presentación pueden ser disnea, debilidad, desorientación, síncope o cursar de forma asintomática (principalmente en ancianos o diabéticos).

Es obligado hacer una anamnesis dirigida y preguntar al paciente (si es varón) si ha tomado inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, tadalafil) en las últimas 24 horas. En caso de respuesta positiva el uso de nitratos es muy peligroso debido al riesgo de hipotensión grave. Ante una eventual realización de fibrinólisis debemos comprobar que no existan contraindicaciones para la misma (Tabla 2).

Una vez que tenemos sospecha elevada de que el paciente tiene un síndrome coronario agudo, en los primeros 10 minutos debemos hacer lo siguiente:

- Hacer **ECG** (12 derivaciones), que puede repetirse cada 5-10 minutos en caso de dudas y monitorización de ECG y SO_2 .
- Tomar **constantes**: TA y $SatO_2$.
- **Canalizar vía venosa** y obtener muestra de sangre para hemograma, coagulación básica (TP, APTT), bioquímica básica (glucosa, creatinina, sodio, potasio) y biomarcadores de necrosis (CK - MB, troponina).
- Realizar **anamnesis dirigida** (consumo de inhibidores de la fosfodiesterasa, contraindicaciones de fibrinólisis).
- Administrar **oxígeno** (ventimask al 50%).
- **Aspirina 100-300 mg** (mejor en comprimidos masticables que en cápsulas de protección entérica).
- **Clopidogrel**: dosis de carga habitual 300 mg vía oral. No obstante, en individuos mayores de 75 años la dosis de

inicio es de 75 mg dado el aumento del riesgo de hemorragia.

- **Nitroglicerina sublingual:** 0,4 mg cada 5 minutos si no cede el dolor (máximo 3 veces).
- **Cloruro mórfico:** 2 - 4 mg *iv* (se puede repetir dosis en caso de dolor persistente cada 5 - 15 minutos e incluso subir la dosis hasta 8 mg).
- Realizar **Rx tórax portátil** de calidad.
- Avisar intensivista y/o cardiólogo.

En los primeros 10 minutos y tras la valoración preliminar debemos estar en condiciones de saber si el síndrome coronario agudo se trata de un IAM con elevación del ST o no. Como ya hemos comentado anteriormente, el tratamiento del IAM con elevación del ST difiere del de la angina inestable o del IAM sin elevación del ST.

Tratamiento del IAM con elevación del ST

Betabloqueantes

Se deben utilizar siempre que no estén contraindicados (Tabla 3) y de forma precoz. En caso de HTA y/o taquicardia es preferible pautarlos *iv* (Ej.: atenolol 5 mg *iv* en perfusión lenta y se puede repetir dosis a los 5 minutos). En caso contrario se puede empezar por vía oral (Ej.: atenolol 50 - 100 mg *vo* cada 24 horas).

Nitroglicerina intravenosa

Sólo está indicada si persiste el dolor a pesar del tratamiento previo con nitroglicerina sublingual y morfina, si el paciente está hipertenso o en caso de insuficiencia cardíaca.

Posología: 50 mg en 500 ml de suero glucosado al 5% y se inicia una perfusión a 6 ml/hora que se titulará según la evolución clínica del paciente.

La perfusión de nitroglicerina *iv* no debe durar más de 24 - 48 horas. Las contraindicaciones para el uso de nitroglicerina intravenosa son:

- TA sistólica < 90 mmHg.
- Bradicardia (< 50 lats/min) o taquicardia (> 100 lats/min) significativas.
- IAM de ventrículo derecho.
- Miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica.
- Uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en las últimas 24 horas.

Heparina

Se debe utilizar siempre, independientemente de si el paciente va a ser sometido a fibrinólisis o a reperfusión percutánea precoz o a ninguno de estos tratamientos.

Se puede utilizar heparina sódica intravenosa (bolo inicial de 4.000 UI seguido de perfusión de 1.000 UI/hora) aunque es mucho más cómoda y de eficacia similar la heparina de bajo peso molecular (Ej.: enoxaparina, bolo inicial de 30 mg *iv*

seguido de 1 mg/kg/peso cada 12 horas). En caso de deterioro de la función renal es preciso ajustar dosis. La duración del tratamiento es de 24 - 48 horas.

Inhibidores del receptor GPIIb/IIIa

Los receptores GPIIb/IIIa plaquetarios son los más abundantes (más de 80.000 en cada plaqueta) y tienen capacidad para unirse al fibrinógeno y al factor de Von Willebrand estabilizando el trombo plaquetario.

Disponemos de dos tipos de inhibidores de este receptor: los anticuerpos monoclonales contra el receptor (abciximab) y los inhibidores de la síntesis del receptor (tirofiban, eptifibatida).

En el IAM con elevación del ST estos inhibidores (abciximab) sólo están indicados si se va a realizar terapia de reperfusión percutánea primaria. Si se realiza fibrinólisis estos fármacos aumentan considerablemente el riesgo de sangrado y no tienen clara utilidad.

Fibrinólisis frente a revascularización percutánea precoz

Ante un paciente con IAM con elevación del ST se debe plantear siempre el tratamiento fibrinolítico o la revascularización percutánea precoz mediante coronariografía. Ambas armas terapéuticas son muy eficaces sobre todo si se utilizan en las primeras tres horas desde el inicio de los síntomas. La elección entre ambas formas de tratamiento va a depender fundamentalmente de la existencia de contraindicaciones para la fibrinólisis y de la disponibilidad de un equipo de hemodinamistas suficientemente entrenados (Tabla 4).

En las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas es fundamental la rapidez en el inicio del tratamiento. En ese sentido la fibrinólisis tiene sus ventajas ya que se puede emplear incluso antes de que el enfermo llegue al hospital (tratamiento protocolizado en las UVI's móviles). Por otra parte, en las tres primeras horas el trombo es mucho más friable y fácil de disolver con la trombólisis.

El gran problema para hacer revascularización percutánea precoz es la disposición de un equipo médico suficientemente entrenado y disponible. En España son pocos los centros que cuentan con equipo de hemodinamistas de guardia.

Entre los fibrinolíticos, la tenecteplasa es muy fácil de utilizar. Se administra en un bolo único de 0,5 mg/kg/peso en 5 - 10 segundos, no hace falta diluirlo en sueros y no requiere medidas especiales de conservación. Como ya hemos comentado, la fibrinólisis se emplea asociada a aspirina, clopidogrel y heparina.

Tratamiento del IAM sin elevación del ST o del angor inestable

En el tratamiento del IAM sin elevación del ST o del angor inestable la conducta terapéutica en los primeros 10 minutos

Tabla 2. Contraindicaciones de la fibrinólisis

Absolutas	Relativas
Hemorragia activa en los últimos 10 días	Shock cardiogénico
Traumatismo, litotricia o cirugía mayor reciente (< 14 días)	Diátesis hemorrágica o adquirida
Neoplasia, fístula o aneurisma intracraneal	Cirugía menor en los últimos 7 días
Antecedente de ictus hemorrágico	Cirugía mayor (> 14 días y < 3 meses)
Antecedente de ictus embólico en los últimos 6 meses	HTA no controlada (> 180/110 mmHg)
Diseccción aórtica	Enfermedad sistémica grave
Sospecha de rotura cardíaca	Pericarditis aguda
	Retinopatía diabética hemorrágica
	Úlcus péptico activo

Tabla 3. Contraindicaciones del uso de betabloqueantes

Frecuencia cardíaca < 60 lats/min
TA sistólica < 100 mmHg
Disfunción sistólica conocida moderada o grave (fracción de eyección < 40%)
Bloqueo AV de II o III grado
Asma o EPOC mal controlado
IAM asociado a consumo de cocaína
Signos de ICC o riesgo elevado de ICC

(incluido la utilización de aspirina y clopidogrel) y el uso de betabloqueantes y de nitroglicerina es exactamente igual que en el IAM con elevación del ST.

Clopidogrel

Cómo ya hemos comentado anteriormente, la dosis de carga de clopidogrel es de 300 mg, pero si se programa coronariografía en las primeras 24 horas, la dosis de carga es de 600 mg. En caso de angioplastia o de necesidad de colocación de un *stent*, la dosis de 600 mg previene mejor que la de 300 mg la reestenosis coronaria. Es preciso recalcar que a las dosis habituales (75 mg al día) el clopidogrel tarda unas 48 horas en ejercer de forma total su efecto antiagregante. Con la dosis de carga su efecto antiagregante se consigue en tan sólo dos horas. El clopidogrel requiere una biotransformación *in vivo* a un metabolito activo no identificado que bloquea los receptores de ADP y, por tanto, sus efectos no son inmediatos, como sucede con la aspirina.

Únicamente el clopidogrel está contraindicado si existe una alta probabilidad de cirugía de revascularización o si el hospital dispone de cirugía cardíaca de guardia. En caso de necesidad de cirugía cardíaca la antiagregación con clopidogrel aumenta considerablemente el riesgo de sangrado. En cualquier caso, en menos de un 5% de los casos de IAM es precisa la cirugía de revascularización urgente.

Inhibidores del receptor GPIIb/IIIa

Los inhibidores del receptor GPIIb/IIIa están indicados siempre que se planifique reperfusión vascular percutánea en las

primeras 24 - 48 horas. En caso contrario este tipo de inhibidores sólo deben utilizarse en individuos de alto riesgo:

- Elevación significativa de la troponina.
- No control de los síntomas o de la isquemia.
- Estratificación de riesgo TIMI > 4.

La escala de riesgo TIMI es útil para pronosticar la mortalidad asociada al IAM. En ella se tienen en cuenta factores como la edad del paciente, los antecedentes de HTA y diabetes, la hipotensión (TA sistólica menor de 100 mmHg), la frecuencia cardíaca (> 100 lats/min), la presencia de insuficiencia cardíaca, el peso del paciente, la localización anterior del IAM y el tiempo de retraso en iniciar el tratamiento (Fig. 2).

Heparina

Independientemente del tratamiento antiagregante, la heparina siempre está indicada en el IAM sin elevación del ST o en angor inestable. Es mucho más cómodo utilizar heparina de bajo peso molecular sobre la heparina no fraccionada (Ej.: enoxaparina: bolo inicial de 30 mg seguido de 1 mg/kg peso cada 12 horas).

Fibrinólisis y revascularización vascular

La fibrinólisis no está indicada en el IAM sin elevación del ST.

Siempre que se pueda se debería realizar coronariografía, preferiblemente en las primeras 24 - 48 horas. A diferencia de lo que sucede en el IAM con elevación del ST, no es imprescindible la revascularización precoz (en menos de 12 horas), ya que en menos del 15% de los casos existe oclusión vascular total.

Bibliografía

- Davi G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
- ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *JACC* 2007;50:652-726.
- Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological Facilitation of Primary Percutaneous Coronary Intervention for

Tabla 4. Fibrinólisis frente a revascularización percutánea (RP) precoz en el IAM con elevación del ST

A favor fibrinólisis	A favor reperfusión percutánea
• Diagnóstico precoz (< 3 horas) y posibilidad de retraso RP. • Imposibilidad de RP – Equipo ocupado, no disponibilidad, no experiencia – Acceso vascular difícil – Tardanza inicio RP: - Dco - angioplastia - Dco-trombólisis > 1 hora - Dco - angioplastia > 90 minutos	• Equipo de RP entrenado y posibilidad de cirugía cardíaca • No retraso inicio RP: – Dco - angioplastia - Dco - fibrinólisis < 1 hora – Dco - angioplastia < 90 minutos • IAM de alto riesgo: – Shock cardiogénico – Killip III o IV • Fibrinólisis contraindicada • Dco tardío (> 3 horas)

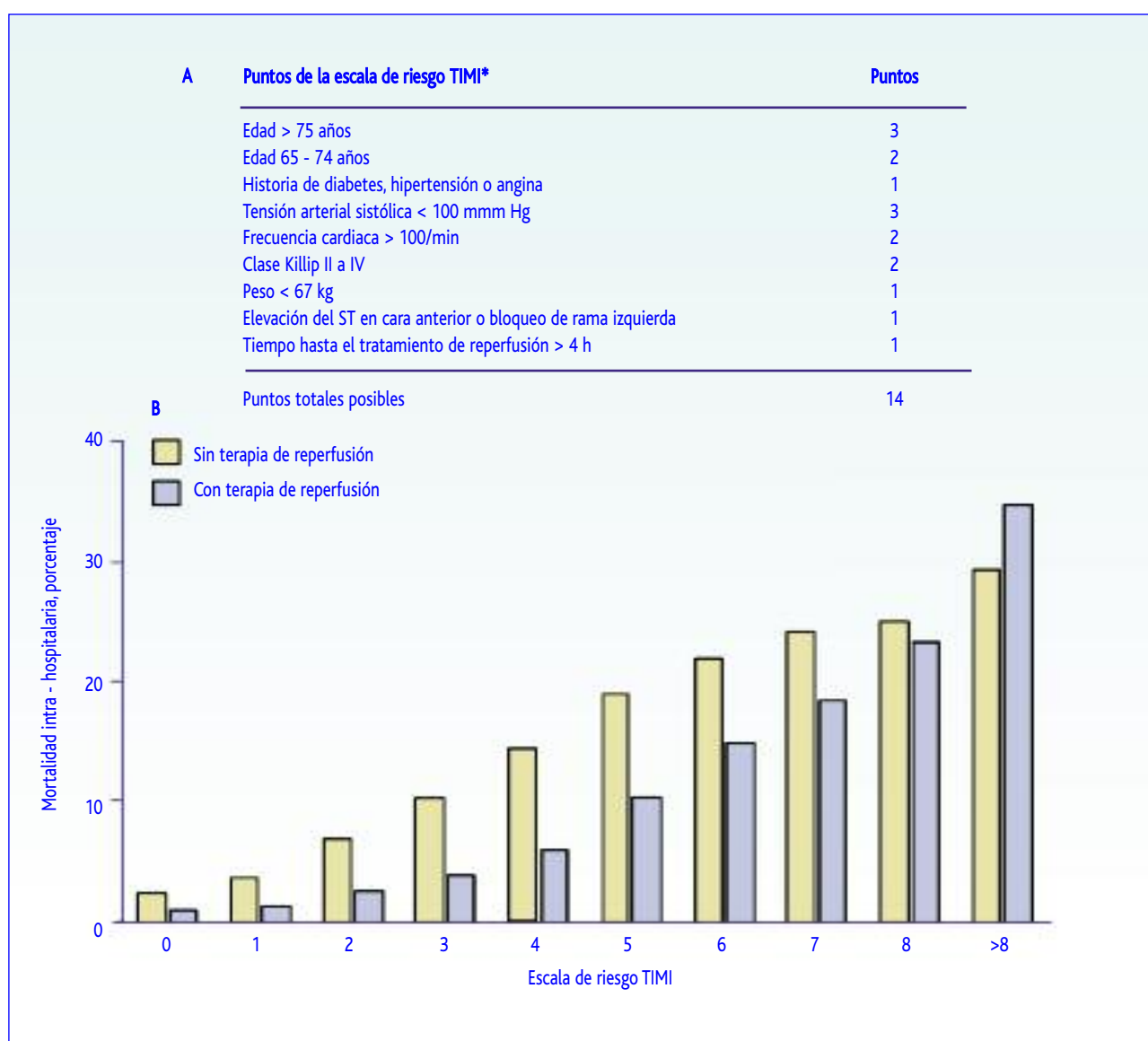


Fig. 2. Estratificación del riesgo TIMI en el IAM.

- Acute Myocardial Infarction. Is the Slope of the Curve the Shape of the Future? *JAMA* 2005;292:979-986.
- 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2008;51:210-247.
- Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion Strategies in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Comprehensive Review of Contemporary Management Options. *JACC* 2007;50:917-29.
- Pollack CV, Diercks DB, Roe MT, Peterson ED. 2004 American College of cardiology/American Heart Association Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: Implications for Emergency Department Practice. *Ann Emerg Med* 2005;45:363-376.
- Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to Treatment in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2007;357:1631-8.

Actitud diagnóstica ante el síncope

A. Coto

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

El término síncope procede del griego "synkopée" que significa corte, cesación, pausa.

Puede ser expresión de una enfermedad grave y potencialmente mortal o puede tratarse de un trastorno banal.

Se trata de un proceso frecuente, ya que hasta un 23% de las personas lo presentarán a lo largo de su vida; la incidencia en jóvenes es del 4 - 16% y en ancianos del 6%.

Los costes económicos derivados de este proceso son elevados, siendo responsable de un 3% de las visitas al servicio de urgencias y del 1 - 6% de los ingresos hospitalarios. La tasa de recurrencia alcanza casi el 30% en el estudio Framingham.

Se asocia con una alta morbilidad: contusiones cerebrales, hematoma subdural, fractura de cadera, etc...

El impacto psicológico y la alarma producida tanto en el paciente como en sus familiares son devastadores.

Las estrategias diagnóstica y terapéutica dependen sustancialmente de la historia clínica, la exploración y unas pocas pruebas elementales entre las que destacan el ECG y la analítica elemental, con las cuales se consiguen casi el 70% de los diagnósticos.

Las pruebas exhaustivas realizadas en pacientes sin una sospecha diagnóstica definida tienen una muy baja rentabilidad (25%), lo que enfatiza el importante papel de una adecuada historia clínica y exploración, en especial en el Servicio de Urgencias.

¿De qué hablamos?

El síncope es un síntoma, no una enfermedad. Las características que definen el síncope son una alteración brusca y transitoria de la conciencia, con pérdida del tono postural, la recuperación sucede en un corto espacio de tiempo y no

se deben observar secuelas como confusión o síntomas o signos neurológicos focales. El término presíncope tiene unas connotaciones similares.

Estas características deben ser exhaustivamente examinadas durante la recogida de la historia clínica, para permitir diferenciarlo de otras entidades o síntomas (Tabla 1).

Diagnósticos diferenciales más importantes

Entre las entidades que pueden simular síncope, son sin duda alguna las crisis epilépticas, las de mayor dificultad en el diagnóstico diferencial, que en algunos casos puede ser imposible (Tabla 2).

Pronóstico del síncope

En general el pronóstico del síncope es bueno, pero la mortalidad varía según la causa. La incidencia de muerte súbita es del 33% en los siguientes 5 años.

Para la estimación del pronóstico se han diseñado diversos sistemas, uno de los más interesantes es el SCORE OESIL (Tabla 3).

Causas y clasificación

Por sus implicaciones pronósticas y de manejo, el síncope puede ser clasificado en tres grandes grupos, se muestra también la frecuencia promedio encontrada en distintas series:

- Síncope cardiogénico (23%).

Tabla 1. ¿Qué no es síncope?

- Narcolepsia - cataplejía
- Drop attacks
- Epilepsia
- Caídas
- AIT carotídeo
- Parada cardíaca reanimada
- Pseudocrisis histérica

Tabla 2. Características de crisis generalizada, pseudocrisis y síncope

Característica	Crisis generalizada	Pseudocrisis	Síncope
Circunstancia			
Situación	Dormido o despierto	Despierto	Bipedestación o cualquier posición si cardiogénico
Factor precipitante	Deprivación de sueño, alcohol, drogas, luces centelleantes	Emoción	Emoción, trauma, calor, aglomeraciones, ninguna si cardiogénico
Otras	Variable	Habitual	Variable
Fenómenos motores			
Emisión lenguaje	Al inicio/ocasional	Durante episodio	no
Movimientos musculares previos	Músculos proximales	Músculos proximales	no
Generalización	Tónico luego clónico	Tónico	Atónico, sí > 20 seg tónico - clónico
Tono postural	Flexión parcial o rigidez	Opistótonos	
Movimientos de cabeza	Ninguno o hacia un lado	De lado a lado	
Clonus/saltos musculares	Sincrónicos bilaterales	Asincrónicos	Sincrónicos bilaterales
Movimientos propositivos	Ausente	Ocasionales, movimientos de evitación	Ausente
Mordedura	Lengua, interior de la boca	Labios, brazos, otras personas	Raro mordedura de lengua
Babinski	Presente	Ausente	Ausente
Signos autonómicos			
Orinarse	Frecuente	Raro	Ocasional
Ojos	Abiertos	Cerrados	Abiertos
Pupilas	Dilatadas o hippus	Normal	Dilatadas
Coloración	Cianótico o terroso	Rubor o normal	Pálido
Pulso	Rápido, fuerte	Normal	Lento vasovagal Débil vasodepresor Arrítmico
Curso temporal			
Duración usual	1 - 5 minutos	5 - 60 minutos	1 - 2 minutos
Inicio	Repentino	Gradual	Gradual, repentino en cardiogénico
Secuencia sintomática	Estereotipada	Variable	Estereotipada
Cese	Espontáneo	Esponáneo o inducido por presión o sugestión	Rápido
Secuelas			
Traumatismo	Frecuente en cara y cabeza	Raro en cabeza y cara, es posible contusiones múltiples	Sí, si inicio brusco
Postcrisis	Cansado, confuso, somnoliento	Despierto, descontrol emocional	Recupera en 2 - 3 minutos, despierto pero cansado

- Síncope no cardiogénico (59%).
- Causa indeterminada (18%).

A continuación se citan las causas más frecuentes de síncope cardiogénico:

- Obstrucción al flujo de salida:
 - Ventrículo izquierdo:
 - Estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, disección aórtica, obstrucción del llenado (prótesis trombosada, estenosis mitral, mixoma).
 - Ventrículo derecho:
 - HTP primaria o secundaria (TEP), estenosis pulmonar, taponamiento cardiaco.
- Disfunción aguda del VI:
 - Cardiopatía isquémica aguda.
- Arritmias:
 - Bradicardias.
 - Taquicardias.
 - Marcapaso disfuncionante.

Los síncope no cardiogénicos son producidos por diferentes causas, la más frecuente de todas ellas es el síncope vasovagal. A continuación se muestra una clasificación y las causas más importantes del síncope no cardiogénico.

- Neuromediado:
 - Neurocardiogénico o vasovagal.
 - Hipersensibilidad del seno carotídeo.
 - Situacional (miccional, defecatorio, tusígeno, deglutorio, postprandial, Valsalva).
 - Neurológico.
- Ortostático.
- Metabólico.
- Psicógeno.
- Otros (robo subclavia, cervicopatías).

Los síncope de causa indeterminada constituyen un importante reto diagnóstico, en algunas series se ha observado en este grupo de pacientes un 10 - 20% de causas psicógenas (histeria - conversión, depresión - ansiedad, trastornos de somatización, abuso de alcohol, abuso de drogas).

Con el empleo del test de la mesa basculante (Tilt test) hasta un 50 - 65% son neuromediados (Tabla 4).

Un aspecto importante es la relación existente entre síncope y fármacos, especialmente en la población de edad avanzada donde éstos se encuentran frecuentemente implicados. A continuación se muestra una clasificación de los fármacos relacionados con este síntoma (Tabla 5).

Aproximación diagnóstica. ¿Por dónde empezar?

El esfuerzo diagnóstico estará dirigido a establecer si el episodio que se va a valorar corresponde o no a un síncope y en qué grupo, según la clasificación previa, se encuadra el paciente. Existen para ello varios inconvenientes, el primero de los cua-

les es que frecuentemente los pacientes no recuerdan con precisión lo sucedido, debiendo interrogarse cuidadosamente a los acompañantes u observadores si los hubiera. El segundo inconveniente es la percepción del tiempo, que en situaciones de stress como ocurre en el síncope sufrido o presenciado se encuentra notablemente distorsionado siendo un factor esencial para el diagnóstico diferencial.

En cualquier caso teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes van a consultar al Servicio de Urgencias, se deberían incluir de forma sistemática los siguientes datos:

- Toma de constantes.
- Evaluar nivel de conciencia.
- Aspecto general.
- Electrocardiograma.
- Glucemia capilar.

A continuación se debe proceder a la realización de una historia clínica y exploración perspicaz, ya que sólo con ello se pueden conseguir hasta un 45% de diagnósticos certeros.

Los aspectos más relevantes de la historia clínica se relacionan a continuación:

- Edad.
- Antecedentes personales (cardiopatía).
- Número de episodios.
- Síntomas asociados.
- Circunstancias en las que ocurre.
- Pródromos.
- Actividad durante el síncope.
- Duración.
- Fase de recuperación.

La presencia de una cardiopatía subyacente es un fuerte predictor de una etiología cardiogénica; en pacientes sin cardiopatía el único predictor sugestivo de una causa cardiogénica es la coexistencia con palpitaciones. Los datos con mayor capacidad predictora de un síncope neurocardiogénico son una diferencia de más de 4 años entre el primer síncope y el observado, malestar abdominal prodromico y las náuseas y sudoración postsincopeales.

Los síncope neurocardiogénicos ocurren más frecuentemente en personas jóvenes sanas, aunque también los síndromes QT largo y la miocardiopatía hipertrófica se presentan más en este grupo de edad.

Las enfermedades o situaciones previas pueden predisponer o favorecer la aparición de causas específicas de síncope, por ejemplo, el síncope ortostático en los pacientes con neuropatía diabética, los síncope psicógenos secundarios a hiperventilación en los pacientes psiquiátricos, las cardiopatías orgánicas o la toma previa de fármacos.

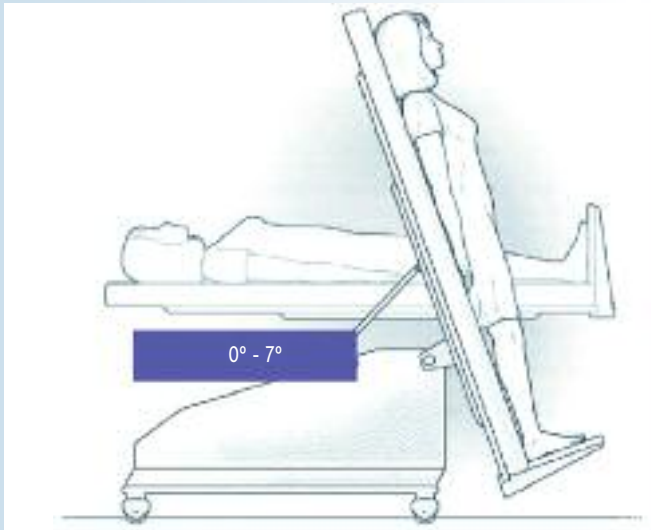
Los síncope benignos suelen asociarse a episodios únicos o a múltiples episodios repetidos a lo largo del tiempo; por el contrario, las causas graves es común que se asocien con múltiples episodios en un período de tiempo corto. El número de episodios (> 2) es predictor de una mayor frecuencia de recurrencias.

Tabla 3. SCORE OESIL

	Puntuación	Mortalidad a un año % según puntuación
Edad > 65 años	1	0 = 0
Cardiopatía subyacente	1	1 = 0,8
Ausencia pródromos	1	2 = 16,9
ECG anormal	1	3 = 34,7

Colovich et al. *Eur Heart J* 2003;24:811-9

Tabla 4. Test de mesa basculante

	• Indicaciones – S recurrente sin cardiopatía – S único con trauma o riesgo grave de trauma – Con cardiopatía que no lo explica – DD con epilepsia – Caídas recurrentes inexplicables – S postesfuerzo no reproducido en PE – Test + reproduce clínica. Induce hipo TA – Pasivo entre 60 - 70° – Test - especificidad 90% – Falsos + 10% – Inducción con NTG e isoproterenol

Los síntomas asociados pueden sugerir una causa específica; así, por ejemplo, la disnea en el tromboembolismo pulmonar, la crisis anginosa en la cardiopatía isquémica, la focalidad neurológica en los síncope neurológicos. La relajación esfinteriana es fuertemente sugestiva de una crisis epiléptica (pero no diagnóstica).

Los síntomas o signos vegetativos: palidez, sudoración, náusea o vómitos son argumentos a favor de síncope vasovagal. Las palpitaciones rápidas sugieren una arritmia.

La presencia de tos, deglución, micción y defecación previas son características de los llamados síncope situacionales.

La presencia de determinados pródromos, como náuseas, sofocación, vómitos, dolor abdominal o dolor agudo, se observan con frecuencia en los síncope vasovagales.

La ansiedad y el conflicto emocional sugieren hiperventilación y causa psicógena.

La posición en la que ocurre la pérdida de conciencia puede sugerir la causa; así, un síncope que ocurre en decúbito suele ser arritmico, mientras que cuando ocurre coincidiendo con el cambio de decúbito a bipedestación es más frecuentemente neurocardiogénico.

La presentación brusca sin ningún tipo de pródromo sugiere una arritmia.

Una duración prolongada de la pérdida de conciencia sugiere estenosis aórtica o una crisis epiléptica, también hipoglucemia o una causa psicógena.

La coincidencia con giros bruscos del cuello, anudarse la corbata o afeitarse sugieren hipersensibilidad del seno carotídeo o patología basicervical.

La aparición nocturna es más frecuente en el síncope vasovagal y a veces se asocia con otras circunstancias (micción, defecación).

La deglución dolorosa aparece en la neurología glossofaríngea.

La actividad motora durante el síncope es muy importante para ayudar a diferenciar entre síncope, crisis epiléptica y pseudocrisis.

Por último, la persistencia de síntomas postsincopeales, como la cefalea sugestiva de hemorragia subcranoidea o migraña vertebrobasilar y sobre todo el estado de estupor, somnolencia y confusión posteriores a una crisis epiléptica, son importantes claves diagnósticas.

Tabla 5. Fármacos y síncope

• <i>Dilatadores venosos - arteriales:</i> – Bloqueantes de los canales del calcio – Hidralacina – Nitratos – Inhibidores de la ECA – Alfabloqueantes • <i>Antihipertensivos:</i> – Betabloqueantes – Clonidina – Metildopa	• <i>Prolongación del intervalo QT:</i> (arritmias ventriculares) – Antiarrítmicos clase Ia: Quinidina – Antiarrítmicos clase III: Sotalol – Antibióticos: Eritromicina – Probucol – Cisaprida • <i>Efecto proarrítmico:</i> – Todos los fármacos antiarrítmicos • <i>Mecanismos diferentes:</i> – Terfenadina – Antidepresivos tricíclicos – Fenotiacina

Tabla 6. Indicaciones de ingreso

• <i>Para diagnóstico:</i> – Cardiopatía estructural • C. isquémica, valvulopatía, ICC, arritmias ventriculares previas, sospecha de estenosis aórtica – Arritmias o isquemia • Asociación con palpitaciones, DT isquémico, síncope de esfuerzo – Anomalías EKG • Isquemia, trastornos de conducción, TV o TPSV no sostenida, QT largo, vía accesoria, Brugada, disfunción marcapaso – Enfermedad neurológica • ACVA o nueva focalidad	• <i>Para tratamiento:</i> – Cardiopatía estructural • IAM, embolia pulmonar, otras – Hipotensión ortostática • Deshidratación severa, HDA – Edad avanzada • Pluripatología – Retirada o ajuste de fármacos • Drogas productoras de <i>torsades des pointes</i> o QT largo, drogas productoras de anafilaxia o bradicardia excesiva u ortostatismo

En la exploración física se deben valorar los siguientes datos:

- Toma de constantes decúbito y bipedestación.
- Inspección general.
- Cabeza y cuello.
- Auscultación cardiopulmonar.
- Abdomen.
- Extremidades.
- Tacto rectal.
- Exploración neurológica y fondo de ojo.

Se debe registrar la TA tanto en decúbito como en bipedestación para detectar ortostatismo ($\geq 20/10$ mm Hg de la TA, o signos de hipoperfusión cerebral).

Puede existir bradicardia excesiva o taquicardia excesiva rítmica o arrítmica; también el pulso debe medirse en decúbito y bipedestación.

La presencia de taquipnea puede sugerir embolismo pulmonar o una causa psicógena.

Los hallazgos más relevantes de la auscultación cardiaca serían un soplo de estenosis aórtica o pulmonar o de insuficien-

cia mitral en la miocardiopatía hipertrófica (también un soplo, que aumenta con la maniobra de Valsalva).

Un soplo sistólico de estenosis pulmonar relativa o un aumento del componente pulmonar del 2º ruido, pueden sugerir hipertensión pulmonar en el embolismo pulmonar. Un soplo cardiaco que cambia con la postura puede sugerir un mixoma atrial.

Debe investigarse la existencia de signos neurológicos focales sugestivos de isquemia cerebral; debería complementarse con el fondo de ojo (signos de hipertensión intracraneal).

En caso de que se sospeche un mecanismo ortostático debe realizarse un tacto rectal para descartar la existencia de melenas.

Se deben palpar los pulsos a todos los niveles, palpar y auscultar el abdomen, para descartar asimetrías o sangrado sugestivo de la existencia de aneurismas complicados.

El masaje del seno carotídeo está indicado cuando la sospecha diagnóstica es de hipersensibilidad del mismo, si bien antes de su realización hay que hacer una serie de maniobras para comprobar que no existe enfermedad carotídea significativa.

Pruebas iniciales

El test diagnóstico inicial de mayor rentabilidad y que debería ser realizado en todos los casos es el electrocardiograma. Los hallazgos que podrían estar en relación con una posible etiología del síncope se relacionan a continuación:

- Cambios isquémicos.
- Prolongación del QT.
- Preexcitación (WPW).
- Arritmias o extrasistolia ventricular frecuente.
- Bloqueos de rama o hemibloqueos.
- Patrón Brugada (BIRD, - ST de V1 - V3).
- Patrón DAVD (BCRD,T (-) V1 - V3, ondas epsilon).
- Hipertrofia ventricular.

También es recomendable, sobre todo ante determinadas sospechas diagnósticas, realizar una analítica básica para descartar anemia por pérdidas o hipoglucemia o trastornos iónicos sugestivos de depleción de volumen.

Pruebas especiales

Son múltiples las pruebas especiales que pueden realizarse en un paciente con síncope. En general las de mayor rentabilidad son las pruebas cardiológicas.

A continuación se presenta una relación de pruebas, de algunas de las cuales comentaremos sus indicaciones, rentabilidad, etc.

- Ecocardiograma.
- Niveles de BNP.
- ECG de señal promediada.
- Prueba de esfuerzo.
- Administración de ATP.
- Holter.
- Estudio electrofisiológico.
- Registrador implantable continuo.
- Gammagrafía pulmonar.
- Cateterismo cardiaco.
- Masaje del seno carotídeo.
- Test de la mesa basculante (tilt table test).

El ecocardiograma tiene una rentabilidad baja en ausencia de síntomas o signos sugestivos de cardiopatía, en este grupo de pacientes el hallazgo más frecuente es el prolapso mitral, otros hallazgos menos frecuentes son las cardiopatías ocultas. En los pacientes con sospecha de cardiopatía puede ayudar a identificar la disfunción sistólica avanzada, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, la miocardiopatía hipertrófica, cardiopatías congénitas, tumores cardíacos, obstrucción en el tracto de salida, embolia pulmonar o disección aórtica.

El ECG de señal promediada puede ser útil en identificar pacientes con síncope recurrente, en los cuales la taquicardia ventricular puede ser el mecanismo subyacente, también puede estar indicado para la detección de anomalías cardíacas como la miocardiopatía dilatada, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho o la afectación cardíaca en enfermedades sistémicas como amiloidosis,

esclerodermia o distrofia muscular, también puede ser útil en el diagnóstico de los pacientes con síndrome de Brugada.

La prueba de esfuerzo debería realizarse en pacientes que han presentado síncope durante el esfuerzo o después de él, en general la prueba debería ser posterior a un ecocardiograma. El síncope que ocurre durante el ejercicio es casi siempre cardiológico, mientras que el síncope postejercicio es casi siempre neuromediado.

La inyección intravenosa de ATP se ha recomendado como técnica de investigación en pacientes con síncope inexplicado; el test está contraindicado en pacientes con asma, o enfermedad coronaria severa. El test es valorado como positivo cuando la duración de la pausa de asistolia es mayor de 6 segundos o existe bloqueo AV durante más de 10 segundos.

El registro electrocardiográfico externo (Holter) está indicado en pacientes con cardiopatía y síntomas frecuentes o infrecuentes sospechosos de correlacionarse con la existencia de una arritmia, también cuando después de la evaluación inicial exhaustiva el mecanismo del síncope no sea claro. La prueba se considera positiva cuando existe correlación entre el síncope y la arritmia encontrada y negativa cuando en presencia de síntomas se registra ritmo sinusal. Se requerirán estudios adicionales en el resto de los casos salvo que se registren pausas mayores de 3 segundos, taquicardia ventricular rápida o bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o tipo III.

El estudio electrofisiológico está indicado cuando la evaluación inicial sugiera una arritmia como causa del síncope e incluye a pacientes con cardiopatía, palpitations asociadas al síncope o una historia familiar de muerte súbita, también podría estar indicado por razones pronósticas en pacientes con profesiones de alto riesgo en los cuales se desee excluir con mayor certeza una causa arritmica del síncope o por razones diagnósticas en pacientes con cardiopatía y síncope arritmico ya identificado para conocer la naturaleza exacta de la arritmia y planificar la estrategia terapéutica.

El estudio se considera diagnóstico si se observa:

- Bradicardia sinusal y un tiempo de recuperación muy largo del nodo sinusal.
- Bloqueo bifascicular y prolongación > 100 mseg del intervalo His - ventrículo.
- Inducción de taquicardia ventricular monomorfa en un paciente con infarto de miocardio previo o displasia arritmogénica del ventrículo derecho.
- Inducción de una TPSV (taquicardia paroxística supraventricular rápida) que reproduce los síntomas.

Los registradores implantables se colocan subcutáneamente con anestesia local, tienen una batería de duración muy prolongada (18 - 24 meses), pudiendo obtenerse registros ECG de alta calidad que se activan mediante una memoria después de que haya ocurrido el síncope, o bien después de haber detectado la existencia de determinadas arritmias predefinidas. Su uso estaría indicado en el estudio de

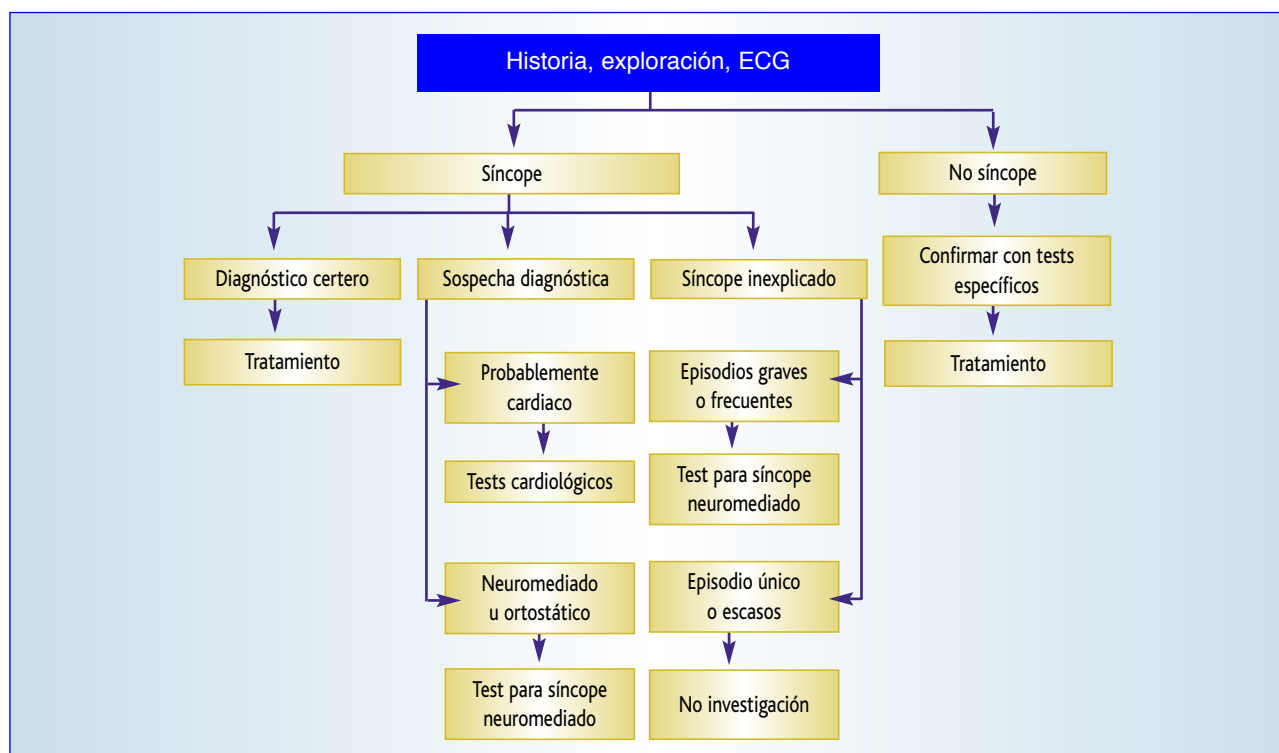


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico del síncope.

pacientes con síncope inexplicado en los que se sospecha una etiología arrítmica después de haber completado un estudio exhaustivo. El coste económico asociado a esta exploración es alto.

La gammagrafía pulmonar isotópica es una prueba útil para la exclusión diagnóstica de la ETEV, puede complementarse con la determinación de los D - dímeros o con el angio - TAC pulmonar.

Cateterismo cardíaco y coronariografía: Su uso está indicado en pacientes con síncope en los cuales se sospecha una relación directa o indirecta con la isquemia, como es el caso de las lesiones coronarias severas que se asocian con una disminución grave de la contractilidad miocárdica o reacción vasovagal inducida por isquemia, espasmo coronario, origen anómalo de la coronaria derecha o fístula arteriovenosa coronaria. Rara vez es diagnóstico por sí mismo.

El masaje del seno carotídeo está indicado en pacientes > 40 años sin riesgo de enfermedad arteriosclerótica carotídea que presentan síncope inexplicado. Se requiere monitorización del ECG y de la tensión arterial, debiendo considerarse positivo si se reproduce durante o inmediatamente después del mismo en presencia de una asistolia > 3 segundos y/o una caída de la TA ≥ 50 mm Hg.

El test de la mesa basculante (*tilt table test*) es de gran utilidad para el estudio diagnóstico del síncope neuromediado. En la Tabla 5 se presentan sus indicaciones y los criterios de interpretación.

Indicaciones de ingreso hospitalario

Los pacientes con síncope pueden precisar ingreso en el hospital para estudio o tratamiento. En la Tabla 6 se presentan las indicaciones comúnmente aceptadas para ello.

Algoritmo diagnóstico del síncope

En la figura 1 se presenta el algoritmo para el diagnóstico del síncope en el que una vez más se constata la relevancia de una buena historia clínica para el manejo de este tipo de pacientes.

Algoritmo diagnóstico del síncope en urgencias

Así mismo se presenta un algoritmo específico para el manejo del síncope en urgencias en el que además de la relevancia de la historia clínica como en el caso anterior se señala la relevancia del grupo de pacientes de alto riesgo.

Tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento en un paciente con síncope hay que valorar varios aspectos, en primer lugar el grado de certidumbre diagnóstica, los riesgos de recurrencia, los riesgos relacionados con el síncope tanto para el paciente como para los demás, los efectos adversos del tratamiento a iniciar y otros (Fig. 2 y Tabla 7).

En los síncope neurocardiogénicos se deben evitar los factores desencadenantes, como, por ejemplo, determi-

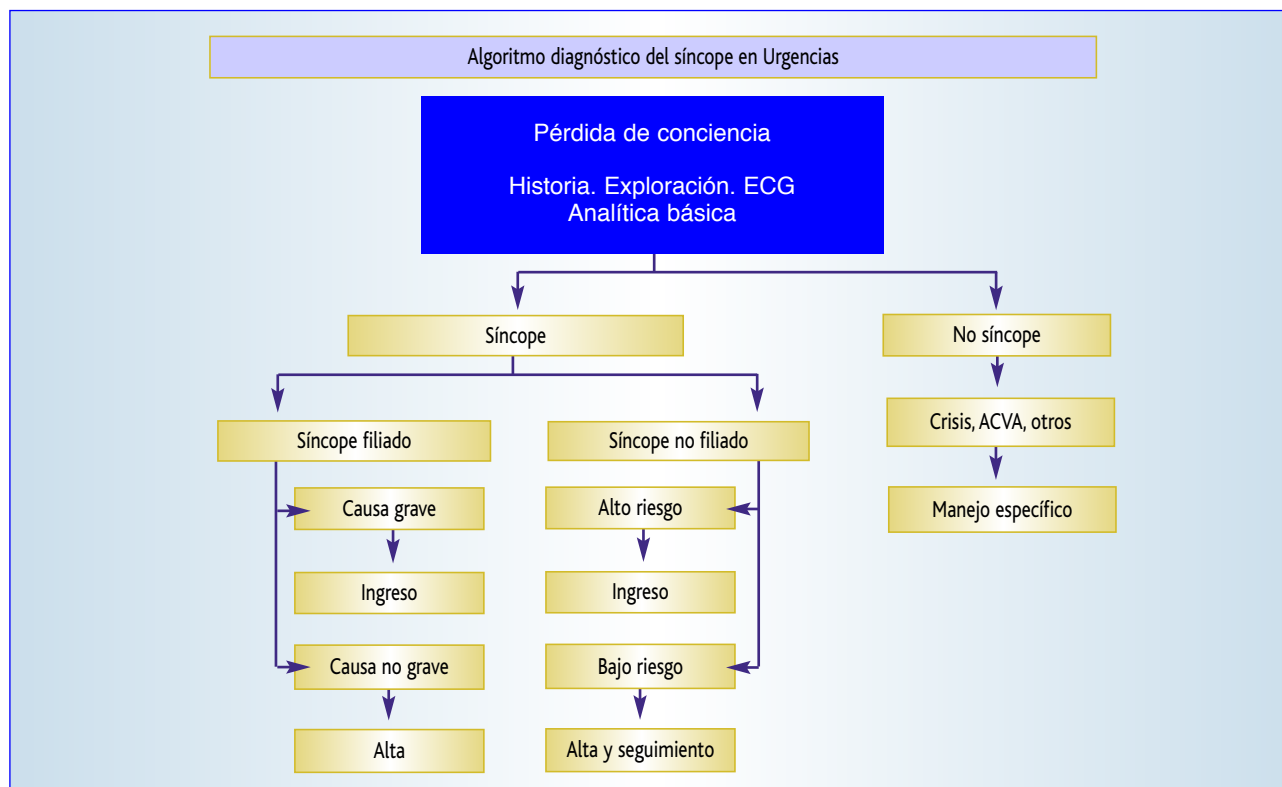


Fig. 2.

Tabla 7. Criterios paciente de alto riesgo

- ECG normal
- Cardiopatía de base
- Hipotensión persistente (sistólica < 90 mm Hg)
- Disnea durante o posterior al síncope
- Anemia (Hematocrito < 30)
- Edad avanzada o comorbilidad
- Historia familiar de muerte súbita

nados fármacos o situaciones que puedan desencadenarlo, educar al paciente para el reconocimiento de los síntomas prodrómicos y así evitarlos, administrar una dieta con sal, entrenamiento mediante la realización de ejercicios específicos.

En algunos casos podría ser útil la implantación de un marcapaso para disminuir la frecuencia de los episodios (síncope del seno carotídeo, síncope de mecanismo cardioinhibitorio).

En los pacientes que presentan hipotensión ortostática, se deben retirar los fármacos que contribuyan a ella, aumentar la ingesta líquida y administrar dieta con sal, evitar los cambios posturales bruscos y en algunos casos utilizar fármacos, como, por ejemplo, la fludrocortisona o el midodri-

ne. Otros recursos como las medias compresivas pueden también estar indicados.

En los pacientes con arritmias del tipo de la enfermedad del seno o los bloqueos AV se procederá a implantar un marcapaso. En los que tengan taquicardias ventriculares o supraventriculares podría estar indicada la ablación por radiofrecuencia o la implantación de un desfibrilador automático.

Bibliografía

- Cantero JF, Moreno A. Síncope. En: Carlavilla A, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 6ª Edición. 2007:81-87.
- Kapoor WN. Syncope. *The New England Journal of Medicine*, 2000; Vol.343(25):1856-1862.
- González P, Rodríguez L. Síncope. En: Manual de protocolos y actuación de urgencias para residentes. Complejo Hospitalario de Toledo. 2000:119-126.
- Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. *The New England Journal of Medicine* 2005:1004-1010.
- The task force on syncope. European Society of Cardiology. Guidelines on management (Diagnosis and treatment) of syncope. Update 2004. *Eur Heart J* 2004;25:2054-2072.

Aproximación al paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca

P. Conthe* y P.P. Casado**

* Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

** Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Introducción

El paciente con insuficiencia cardiaca (IC) o sospecha de padecerla constituye uno de los motivos más frecuentes de atención hospitalaria en nuestro medio, especialmente en los servicios de Urgencia y de Medicina Interna. Por encima de los 65 años de edad la IC representa uno de los primeros diagnósticos al alta hospitalaria.

La mayor supervivencia de la enfermedad coronaria aguda y el mejor diagnóstico precoz y tratamiento actual de diversas cardiopatías y de la propia HTA parece generar un mayor número de personas de edad avanzada susceptibles de padecer IC. El envejecimiento de la población de los países desarrollados hace suponer que la incidencia de esta entidad aumentará en los próximos años.

En cuanto a la prevalencia de la IC varía mucho en dependencia de la metodología utilizada, con unos valores de 3 a 20 casos por cada 1.000 habitantes. Dada la relación de esta patología con la edad las cifras de prevalencia se elevan a 30 - 130 casos por cada 1.000 habitantes. En el caso particular de España la prevalencia se estima en el 6,8% de la población mayor de 45 años (elevándose hasta un 16% si se consideran a los mayores de 75 años).

Respecto a la incidencia de la IC ésta es de 1 - 5 nuevos casos por año por cada 1.000 habitantes, elevándose esta cifra a 40 nuevos casos por año cuando se considera a la población que supera los 75 años de edad.

Definición y concepto actual

La insuficiencia cardiaca solía definirse clásicamente como la situación fisiopatológica en la cual el corazón es incapaz de bombear la sangre en una cantidad suficiente como para abastecer las necesidades metabólicas de los tejidos, a pesar de haber recibido un retorno venoso adecuado. Esta definición tradicional es, sin embargo, poco operativa a la hora de la práctica real con el paciente y la necesidad de un diagnóstico inmediato.

Se han utilizado también diversas combinaciones de criterios clínicos, mayores y menores, capaces de realizar un diagnóstico del síndrome clínico IC con cierto rigor y suficiente sensibilidad y especificidad. Los más difundidos sin duda han sido los criterios de Framingham (Fig. 1).

No obstante, existe un amplio margen de error en el diagnóstico de IC si éste se cimienta sólo en bases clínicas, por lo que se ha tratado de incorporar una prueba objetiva de la función ventricular en el diagnóstico correcto de IC.

En este sentido, la Sociedad Europea de Cardiología en sus recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC define la misma como:

1. Presencia de síntomas y signos clásicos de IC como disnea, intolerancia al ejercicio y/o edemas, derrame pleural, taquipnea, aumento de la presión venosa yugular, etc.
2. Evidencia de disfunción ventricular en una prueba objetiva (generalmente ecocardiografía).
3. Respuesta positiva al tratamiento de la IC en caso de faltar alguno de los anteriores criterios (este criterio aislado no es suficiente, necesita al menos uno de los dos anteriores).

Fisiopatología básica del síndrome clínico. Insuficiencia cardiaca

Clásicamente se consideraba que la IC es debida a una reducción del gasto cardiaco secundario a una depresión progresiva de la contractilidad miocárdica (disfunción sistólica). Sin embargo, puede presentarse de forma variable (aguda o crónica) o ser debida a otros mecanismos, especialmente a alteraciones en el llenado ventricular (alteración en las propiedades diastólicas del ventrículo = disfunción diastólica). También otros mecanismos, como la frecuencia ventricular acelerada, en especial fibrilación auricular rápida, o alteraciones extrínsecas (pulmonares, hormonales...) pueden condicionar la aparición de IC.

Los principales factores de riesgo predisponentes de insuficiencia cardiaca son la edad avanzada, la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular de cualquier origen y la historia previa de cardiopatía isquémica.

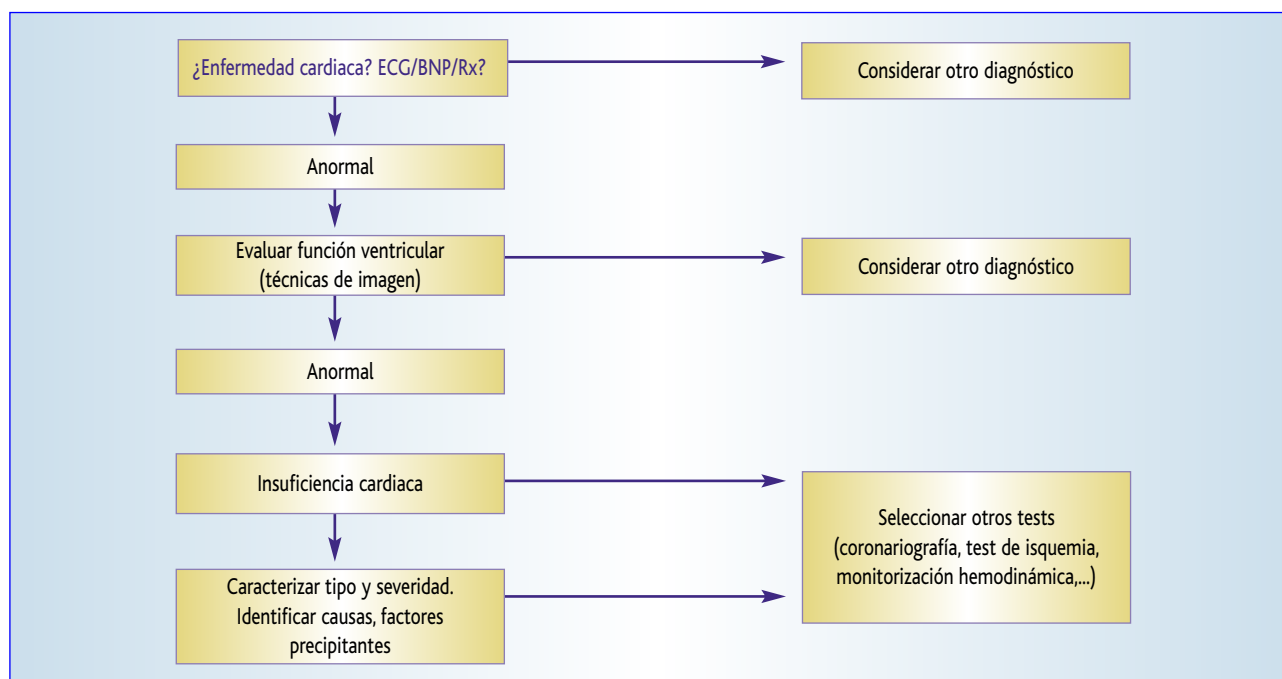


Fig.1. Sospecha de insuficiencia cardíaca. Síntomas y signos.

La IC puede ser debida a disfunción cardíaca sistólica, diastólica o ambas. Las diferencias entre las dos formas polares de fallo sistólico y diastólico son significativas en diversos puntos, tales como aspectos epidemiológicos, etiológicos, pronósticos y terapéuticos.

Sea cual fuere el mecanismo que genera incapacidad del corazón para atender a las necesidades de oxígeno tisular se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores dirigidos a mantener el gasto cardíaco. Cuando estos mecanismos de compensación (propriadamente cardíacos como la taquicardia y la hipertrofia, o neurohormonales) son insuficientes aparece el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. Los mecanismos neurohormonales han cobrado un papel determinante en la fisiopatología de la IC y en su inhibición reside un gran potencial terapéutico. La reducción del volumen minuto se acompaña de la activación adrenérgica, sistema renina - angiotensina - aldosterona, liberación de arginina - vasopresina, aumento de la liberación de péptido auricular natriurético, endotelinas y citocinas. El aumento plasmático de estos factores es un indicador precoz de mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca, pudiéndose detectar incluso en pacientes con disfunción ventricular asintomática. La activación del SRAA y del sistema adrenérgico inicialmente compensadores acaban por ser seriamente perjudiciales y su inhibición farmacológica modifica inequívocamente el curso de la enfermedad.

Pronóstico del paciente con IC: historia natural de la enfermedad

La insuficiencia cardíaca es el síndrome final de algunas patologías muy prevalentes en el paciente anciano, y en ocasiones constituye un índice de cierto fracaso en el control y tratamien-

to de éstas, bien por lo imparable de su evolución con las medidas disponibles, o bien por un manejo inadecuado o subóptimo de dichas situaciones.

La cardiopatía isquémica crónica y la hipertensión arterial (de forma aislada o asociadas) son responsables del mayor porcentaje de casos de IC en el mundo desarrollado. El etilismo crónico, las valvulopatías degenerativas y la IC derecha del paciente EPOC, suponen también otras causas comunes de IC.

La IC es una enfermedad muy grave con una elevada tasa de mortalidad en los estadios finales. La probabilidad de fallecer en la IC es de un 5 - 10% al año en los pacientes con clínica moderada, pero se incrementa al 30 - 40% anual en los estadios más evolucionados. El *shock* cardiogénico por fallo de bomba es la causa más frecuente de muerte; constituye el punto final de la historia natural de la IC en el 40 - 50% de las ocasiones. La muerte súbita, secundaria a la presencia de arritmias ventriculares y estrechamente relacionadas con la activación simpática crónica y con las alteraciones iónicas, es responsable también de un 40% de los fallecimientos. Aunque la mortalidad sigue siendo muy elevada, en los últimos años se ha observado una ligera estabilización e incluso reducción de la misma.

Esto convierte a la IC en una enfermedad progresiva con etapas evolutivas, las cuales veremos que pueden tener implicaciones en cuanto al planteamiento terapéutico.

Estadio A. Pacientes sin enfermedad estructural cardíaca pero con alto riesgo de desarrollar disfunción ventricular e IC.

Estadio B. Pacientes con disfunción ventricular asintomática que nunca han presentado manifestaciones clínicas de IC.

Estadio C. Pacientes con disfunción ventricular y síntomas pasados y/o actuales de IC.

Estadio D. Pacientes con disfunción ventricular y síntomas severos de IC que resulta refractaria al tratamiento farmacológico y es subsidiaria de intervenciones especiales.

Estadios evolutivos de la IC según el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana de Cardiología (ACC/AHA).

Consultas más frecuentes: formas habituales de presentación

En la evaluación de todo paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca se debe al menos establecer un diagnóstico de presunción de IC (o probabilidad de padecerla) en la cabecera del paciente, una aproximación etiológica lo más precisa posible, y si es posible la identificación de los factores precipitantes o desencadenantes y una valoración fisiopatológica del tipo de fallo cardíaco, cuando sea posible. Es importante confirmar el diagnóstico sindrómico correcto de IC con pruebas objetivas de función miocárdica.

- Es habitual que la IC se manifieste con síntomas que aparecen de forma progresiva (por ej., aumento de la limitación funcional, edemas, etc.). Sin embargo, en otras ocasiones la IC puede manifestarse por primera vez de forma aguda, súbita. Muchos casos de IC crónica en el anciano sólo son reconocidos ante una situación de IC aguda.
- Es común diferenciar entre IC derecha e IC izquierda. La IC derecha se caracteriza por signos de congestión venosa con edemas periféricos, hepatomegalia, ingurgitación yugular, etc., mientras que la IC izquierda se manifiesta fundamentalmente por congestión pulmonar (crepitantes pulmonares) y disnea. Este síntoma la DISNEA debe ser considerado el síntoma cardinal de IC, aunque no es suficientemente específico, salvo cuando ocurre de forma paroxística con el decúbito (disnea paroxística nocturna) más claramente indicativo de fallo cardíaco. La importancia del síntoma disnea trasciende del diagnóstico y tiene interés añadido en la realización de una clasificación funcional del paciente, de acuerdo con la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA).
- Los signos de mala perfusión periférica o de bajo gasto ya mencionados, aunque son característicos de la IC izquierda, pueden presentarse en ambos casos (por ej., IC derecha aguda y/o severa, como, por ejemplo, en el tromboembolismo pulmonar).
- Aunque muy frecuentemente coexisten ambas situaciones, habitualmente diferenciamos entre IC anterógrada (signos de mala perfusión periférica como palidez, frialdad, estupor, insuficiencia renal, etc.) y retrógrada (signos de congestión pulmonar o periférica).
- En la gran mayoría de los casos la IC se acompaña de una reducción del gasto cardíaco. Sin embargo, existen una serie de situaciones que, aunque menos frecuentes, pueden ocasionar clínica de IC incluso grave, en presencia de un gasto cardíaco elevado: hipertiroidismo, anemia, fístula arteriovenosa, beriberi, etc.

- En el paciente muy anciano o con capacidad funcional muy reducida es aún más difícil el reconocimiento de IC. La aparición de disnea súbita puede en ocasiones ser un equivalente anginoso o una forma de debut de un evento coronario.

En pacientes con tendencia a la inestabilidad se deben revisar muy estrechamente.

Pacientes estables deben ser revisados médicamente como mínimo cada 6 meses.

Se requiere especialmente:

- Valoración de capacidad funcional; grado de disnea, calidad de vida...
- Valoración de retención hidrosalina; cambios de peso, distensión yugular, crepitantes, edemas, TA...
- Valoración del ritmo cardíaco, pulso, ECG 12 derivaciones...
- Analítica esencial: urea, creatinina, iones, según casos: hemograma, INR, función hepática, tiroidea...
- Seguimiento de medidas generales y fármacos prescritos: cumplimentación, ef. adversos posibles...

Dado que es frecuente que el paciente con IC reciba diuréticos, IECAS, digoxina y eventualmente suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej., espironolactona) y adicionalmente suelen ser personas mayores con la función renal posiblemente deteriorada, es imprescindible:

1. Un conocimiento exacto de la situación de partida (creatinina, iones).
2. Monitorizar estos parámetros con la frecuencia necesaria (aspecto totalmente accesible bien en el centro de salud o en el domicilio del paciente), sobre todo cuando se hacen modificaciones en el tratamiento.
3. Así mismo es necesario conocer los síntomas limitantes de implantar un tratamiento que se considera necesario (generalmente hipotensión, fatigabilidad, miedo a la introducción de betabloqueo, manejo de arritmias, etc.) y cuando sea preciso enviar a un especialista accesible familiarizado en el manejo de estas situaciones.

Deben ser considerados pacientes complejos que requieren seguimiento especializado, los siguientes:

- IC avanzada (grados II - IV disnea/anasarca).
- Comorbilidades significativas.
- Dificultad para optimizar tratamiento (social, cognitivo...).
- Efectos adversos: hipotensión sintomática, hiponatremia...
- Hospitalizaciones frecuentes (> 2/año).
- Arritmias complicativas (FA rápida, taquicardias ventriculares...).
- Enf. respiratoria - Hiperreactividad bronquial.
- Paciente con IC y función sistólica conservada.

Diagnóstico preciso del paciente con IC

Los pacientes con IC tienen en general una alta comorbilidad, especialmente aquellos que son ingresados en los Servicios de Medicina Interna (Tabla 1). La DM y el EPOC son patologías

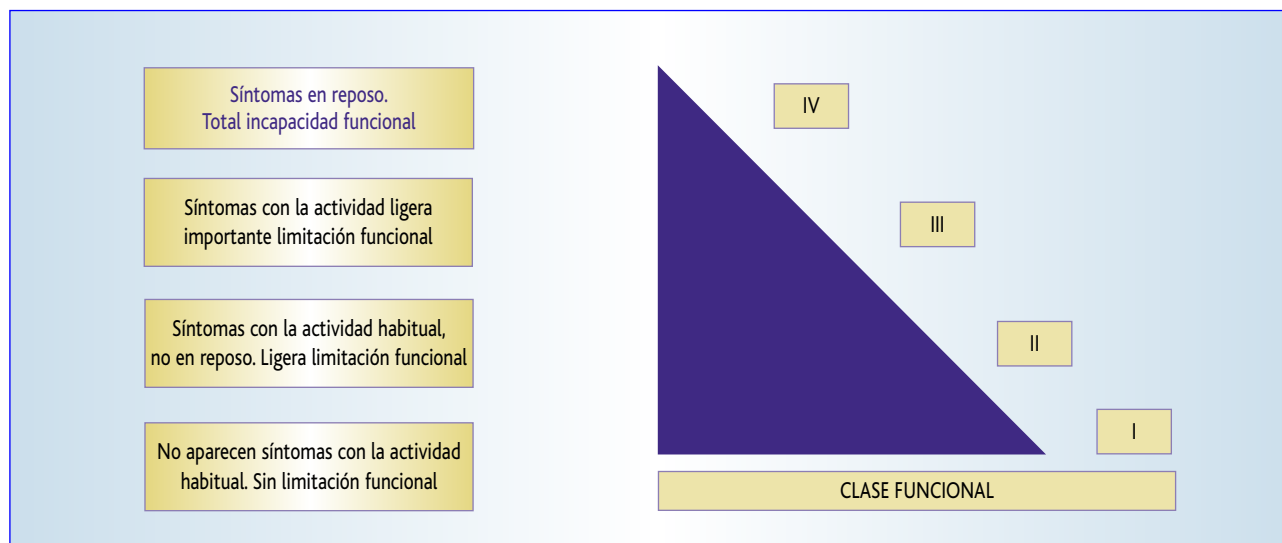


Fig. 2. Grados de clase funcional según la NYHA. La valoración de la clase funcional es necesaria de cara a ajustar el tratamiento y para valorar el pronóstico conociendo la limitación física que la enfermedad impone al paciente.

Tabla 1. Comorbilidades de los pacientes ingresados por IC en los servicios de Medicina Interna españoles (Estudio SEMI - IC)

Comorbilidad	%
HTA	61,1
Pat. Social	38,8
DM	38,6
EPOC	30,4
Obesidad	18
SNC	13,9

concomitantes muy frecuentes en estas circunstancias, y en menor medida, alteraciones del sistema nervioso, insuficiencia renal, artropatías crónicas, etc.:

1. Diagnóstico de IC propiamente; mediante la búsqueda de signos y síntomas compatibles corroborados por diferentes pruebas complementarias.
2. Diagnóstico fisiopatológico; que permita diferenciar entre disfunción sistólica vs diastólica y de corazón derecho vs izquierdo (o ambos) como origen de la IC.
3. Diagnóstico etiológico: imprescindible para el manejo terapéutico (búsqueda de causa fundamental, factores agravantes o precipitantes).
4. Diagnóstico funcional; valora la gravedad de la IC en función de la tolerancia al esfuerzo, generalmente se realiza con la escala de la *New York Heart Association* (NYHA) dividida en cuatro grupos (Fig. 2).
5. Diagnóstico de comorbilidad.

Valoración clínica inicial

Anamnesis y exploración física

- a) Ante todo paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca (IC) se debe realizar una evaluación clínica de sus síntomas y signos según los criterios clásicos de Framingham (Fig. 3).

- b) En la anamnesis de los pacientes con sospecha clínica de IC deben recogerse factores de riesgo predisponentes para desarrollar IC y clasificarlos clínicamente atendiendo a su clase funcional (según NYHA).

- c) Ante la sospecha clínica de IC (a partir de los síntomas y signos) se solicitarán pruebas complementarias de valor predictivo negativo elevado (ECG, Rx de tórax o en aquellos centros que dispongan de ellos, niveles de péptido natriuréticos tipo).

Aproximación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca (Fig. 4)

Realización de pruebas complementarias

En la práctica clínica diaria se hace necesaria la información objetiva que ofrecen las siguientes pruebas complementarias en el paciente con IC:

Analítica

- Hemograma para descartar la presencia de anemia como factor desencadenante.
- Función renal con iones. El deterioro de la función renal es marcador de mal pronóstico y limita el tratamiento de la IC. Las elevaciones en la creatinina y las alteraciones iónicas son efectos secundarios frecuentes del tratamiento diurético, IECAs, etcétera.
- Bilirrubina, transaminasas y coagulación: se alteran en situaciones de congestión hepática, isquemia y/o anticoagulación previa del paciente.
- Glucemia, perfil lipídico con LDL, HDL, triglicéridos, colesterol total y niveles de proteína C - reactiva. Son importantes para el cribado de factores de riesgo cardiovascular.
- Perfil coronario (troponina, CPK; CPK - MB, mioglobina) si se sospecha síndrome coronario agudo como factor desencadenante de la IC.

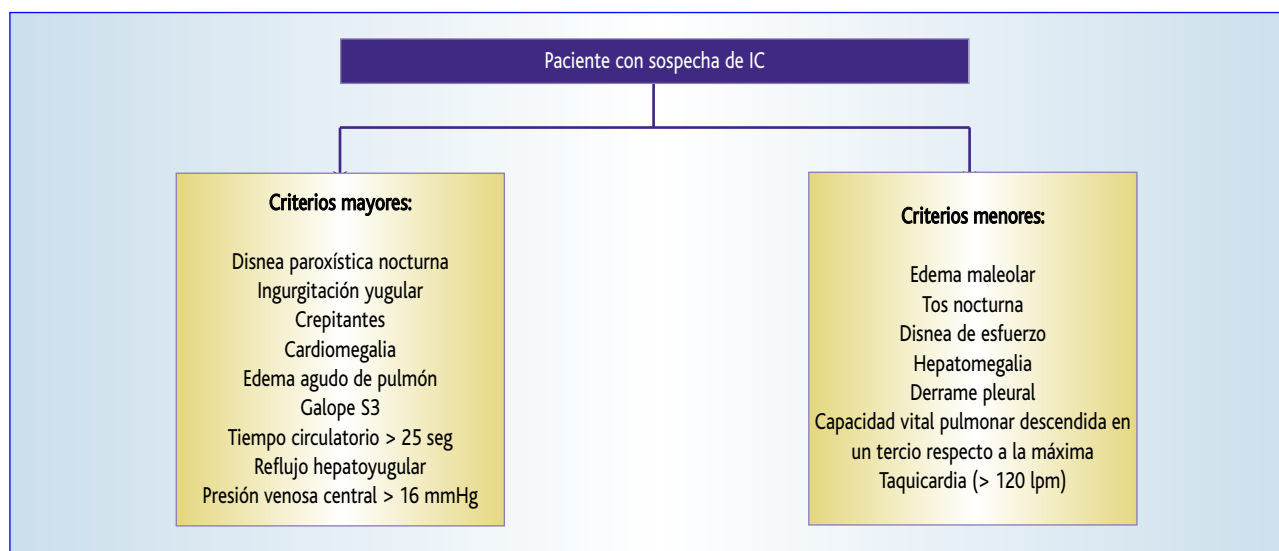


Fig. 3. Criterios clínicos de Framingham.

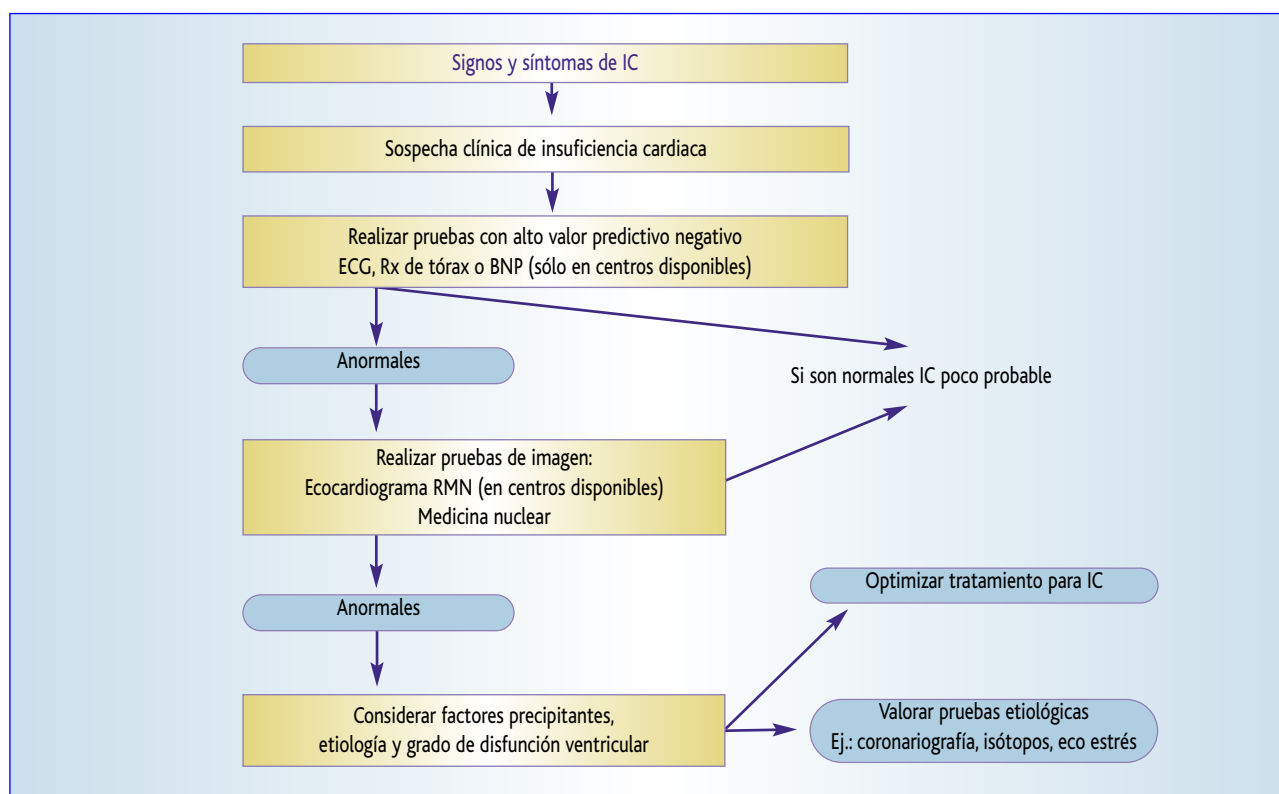


Fig. 34 Aproximación diagnóstica general en la insuficiencia cardíaca.

- Gasometría arterial si $SO_2 < 93\%$ o si el paciente presenta clínica compatible con edema agudo de pulmón.
- Niveles de digoxina en el caso de toma previa o administración durante el ingreso hospitalario.
- Hormonas tiroideas en pacientes > 65 años en caso de sospecha patología tiroidea asociada o presencia de fibrilación auricular.
- Sistemático de orina con iones para descartar proteinuria, glucosuria o nefropatía asociada.

Electrocardiograma (ECG)

Un ECG normal excluye el diagnóstico de disfunción ventricular sistólica en el 98% de los casos. El ECG permite valorar la frecuencia cardíaca y el ritmo (la presencia de taquicardia y fibrilación auricular se acompaña de peor pronóstico) así como la presencia de bloqueo de rama izquierda y ondas Q (que se correlacionan positivamente con la presencia de disfunción ventricular sistólica, insuficiencia mitral y cardiopatía isquémica asociada).

Tabla 2. Valores de BNP y NT - proBNP para el diagnóstico de ICC

Clasificación	Valores
ICC improbable	BNP < 100 pg/ml NT - proBNP < 400 pg/ml
Diagnóstico incierto	BNP 100 - 400 pg/ml NT - proBNP 400 - 2.000 pg/ml
ICC probable	BNP > 400 pg/ml NT - proBNP > 2.000 pg/ml

Debe solicitarse al ingreso, en presencia de dolor torácico, taquicardia o bradicardia y con el empleo de antiarrítmicos.

Rx de tórax

Habitualmente demuestra la existencia de cardiomegalia. Otras veces aparecen signos de redistribución, derrame pleural y signos de congestión pulmonar, que son más frecuentes en IC de larga evolución y de mayor gravedad.

Debe solicitarse al ingreso y en la evolución clínica del enfermo sobre todo si existe empeoramiento de su sintomatología.

Ecocardiograma

El ecocardiograma permite clasificar la IC en disfunción ventricular sistólica o con fracción de eyección preservada. Aporta información pronóstica (estimación de la FEVI) y etiológica (valvular, cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada o hipertensiva, enfermedades del pericardio y alteraciones congénitas).

Se debe solicitar un ecocardiograma a un paciente con IC en las siguientes situaciones:

1. Si nunca se ha realizado previamente.
2. Ante un primer episodio de insuficiencia cardíaca.
3. Si no se ha practicado en el último año y hay cambios clínicos significativos.

Pruebas de detección de isquemia

En aquellos pacientes con IC que presenten síntomas compatibles con angina es recomendable realizar pruebas de detección de isquemia (ergometría, o pruebas de provocación farmacológica).

Se recomienda realizar coronariografía a pacientes con IC en los siguientes casos:

1. Paciente con IC aguda en situación de *shock* cardiogénico y edema agudo de pulmón refractario al tratamiento inicial.
2. Paciente en IC con síndrome coronario agudo.
3. Pacientes en IC de etiología no filiada o con miocardiopatía dilatada idiopática.
4. Pacientes en IC refractaria al tratamiento con insuficiencia mitral severa o valvulopatía aórtica.

No se recomienda realizar coronariografía en pacientes en IC terminal no subsidiarios de revascularización miocárdica ni sustitución valvular.

Tabla 3. Causas de reagudización de IC

- Infección
- Anemia
- Arritmias
- Hipertiroidismo
- Embarazo
- Valvulopatía
- Síndrome coronario agudo
- Miocarditis
- Endocarditis
- Mal cumplimiento terapéutico
- HTA
- TEP
- Fármacos cardiodepresores

Espirometría

La determinación del volumen espiratorio forzado (FEV1) es de ayuda en el diagnóstico diferencial de IC, permitiendo excluir causas respiratorias como causa de disnea. Permite valorar, junto con el test de broncodilatación, la posibilidad de tratamiento con β - bloqueantes.

Determinación de péptidos natriuréticos tipo B

El péptido natriurético tipo B (BNP) y su promolécula, el NT - proBNP, presentan alto valor predictivo negativo para el diagnóstico clínico de IC. Se recomienda su determinación en aquellos centros en que no se dispone de ecocardiograma (Tabla 2).

Valoración de la causa de descompensación de ICC

Se valorará la causa de la reagudización de la IC al ingreso, considerando los siguientes factores predisponentes (Tabla 3):

- a) Pacientes con valvulopatía asociada considerar posibilidad tratamiento quirúrgico. Solicitar valoración por cirugía cardiovascular.
- b) Pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo solicitar valoración por cardiología para prueba de detección de isquemia.

Tratamiento de insuficiencia cardíaca en medicina interna

- a) Las recomendaciones de las medidas no farmacológicas se presentan en la Tabla 4.
- b) Los fármacos a evitar en pacientes con IC se encuentran resumidos en la Tabla 5.
- c) Ejercicio físico: Se recomienda ejercicio físico activo en todos los pacientes con IC crónica, sobre todo caminar según tolerancia al esfuerzo por disnea en la dosis de diuréticos.

Tratamiento farmacológico

- a) Guía práctica para el empleo de IECAs (Tabla 6).
- b) Guía práctica para el empleo de β - bloqueantes en la insuficiencia cardíaca (Tabla 7).

Tabla 4. Recomendaciones de las medidas no farmacológicas en pacientes con IC

Control de peso	Pesar a diario o dos veces por semana. Aumentos de 2 kg de peso en 72 h requieren ajuste en la dosis de diuréticos
Consumo de sal	Evitar sales ricas en potasio. Moderar la ingesta en pacientes con IC severa y avanzada
Ingesta de fluidos	Restringir a 1 - 1,5 litros en pacientes con IC avanzada
Alcohol	Ingesta moderada. Prohibido en miocardiopatía alcohólica
Obesidad	Reducción ponderal en obesos y en sobrepeso
Pérdida anormal	En caquexia cardiaca se recomienda aumentar el de peso número y reducir la cantidad de ingestas
Tabaquismo	Se desaconseja su consumo. Se recomienda terapia sustitutiva con nicotina
Viajes	Evitar altitudes, viajes prolongados en avión y ambientes muy calurosos
Actividad sexual	Se recomiendan nitratos sublinguales antes de la actividad sexual. Riesgo más elevado para enfermos en clase funcional avanzada
Vacunaciones	Se recomienda vacunación antigripal y frente a neumococo

Tabla 5. Fármacos que deben emplearse con cautela en IC

1. AINEs
2. Paracetamol con contenido en sodio
3. Antiarrítmicos de clase I
4. Antagonistas del calcio
5. Antidepresivos tricíclicos
6. Corticoides

- c) Recomendaciones para el tratamiento diurético (Tabla 8).
d) Recomendaciones para tratamiento con antiarrítmicos en la IC (Tabla 9).
e) Antiagregación y anticoagulación en pacientes con IC.

Se recomienda anticoagular a todos los pacientes en IC con fibrilación auricular o tromboembolismo pulmonar.

Se recomienda antiagregación en pacientes con cardiopatía isquémica previa.

Se recomienda anticoagulación profiláctica en pacientes con IC que requieren reposo en cama.

Tratamiento avanzado en pacientes con IC

- Resincronización cardiaca en pacientes con disfunción sistólica en clases funcionales III/IV de la NYHA sin mejoría tras tratamiento óptimo (con QRS ancho, ritmo sinusal).
- Desfibrilador automático implantable en pacientes con disfunción sistólica de VI con episodio de TV sostenida o FV no secundario a otras causas con riesgo de muerte súbita (que no presenten IC refractaria en clases funcionales III o IV/IV).
- En pacientes con IC de origen isquémico se recomienda revascularización coronaria para mejorar el pronóstico.
- Realizar cirugía valvular mitral en paciente con insuficiencia mitral y disfunción ventricular sistólica en casos individualizados.

Contraindicaciones para trasplante cardiaco

- Edad > 65 años.
- Consumo de alcohol o drogas.
- Enfermedad mental de difícil control.
- Neoplasia maligna activa.

Tabla 6. Recomendaciones en el empleo de IECAs en la IC

¿Qué pacientes deben recibir un IECA?

- IC con disfunción ventricular sistólica
- Sin contraindicación por antecedentes de angioedema, estenosis de la arteria renal bilateral o embarazo
- Utilizar con precaución en pacientes con creatinina > 2,5 mg/dl, K > 5,0 mmol/l o TA sistólica inferior a 90 mmHg
- Evitar el empleo de AINEs inhibidores de la COX - 2, así como los diuréticos ahorradores de potasio durante el inicio del tratamiento

¿Qué dosis emplear?

- Captopril 6,25 mg/8 h hasta 50 - 100 mg/8 h
- Enalapril 2,5 mg/12 h 10 - 20 mg/24 h
- Lisinopril 2,5 mg/24 h 30 - 35 mg/24 h
- Ramipril 2,5 mg/24 h 10 mg/24 h
- Utilizar la dosis más baja al inicio y aumentarla al doble cada 2 semanas
- En pacientes hospitalizados con IC moderada o disfunción de VI asintomática el aumento de dosis puede ser más rápido
- Alcanzar la dosis más alta indicada o la mayor tolerada por el paciente

Vigilancia médica

- Control de TA, FC y signos de congestión
- Evaluar la función renal frecuentemente con mediciones de la creatinina y el potasio
- Informar al paciente de los beneficios de la medicación y de sus posibles efectos adversos (tos, hipotensión o mareo)

Efectos secundarios

Tos

- Excluir otras causas (asma, EPOC, edema agudo de pulmón)
- Sustituir por ARAII si la tos remite al retirar IECA

Hipotensión y empeoramiento de la función renal

- Reducir dosis de medicación vasodilatadora (nitratos, antagonistas del calcio y otros vasodilatadores)
- Reducir dosis de diuréticos si hay hipotensión si no existen signos de congestión
- Elevaciones discretas de la creatinina son esperables. No modificar tratamiento con IECAs si la creatinina no es mayor a 2,5 mg/ml y el K no es mayor de 5,5 mmol/ml

- Infección activa.
- Tromboembolismo reciente.
- Úlcera péptica sangrante.
- Hepatopatía crónica moderada - severa.
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.
- Hipertensión pulmonar con PSAP > 60 mmHg.

Tabla 7. Recomendaciones en el empleo de β - bloqueante**¿Qué pacientes deben recibir un β - bloqueante?**

- Todos los pacientes con IC crónica y estable
- Aquellos que no presenten contraindicación para su empleo por hipotensión, bradicardia, o asma

¿Cuándo comenzar?

- En pacientes sin signos de congestión clínica
- Tras haber iniciado tratamiento con IECAs
- En pacientes con IC estable

¿Qué dosis emplear?

- Carvedilol 3,125 mg/12 h hasta 25 - 50 mg/12 h
- Metoprolol 12,5 mg/24 h 200 mg/24 h
- Bisoprolol 1,25 mg/24 h 10 mg/24 h
- Nebivolol en pacientes >70 años (1,25 mg/24 h a 10 mg/24 h)
- Comenzar con la dosis más baja
- Aumentar al doble de dosis cada 2 semanas
- Alcanzar la dosis más alta o la mayor tolerada por el paciente

Vigilancia médica

- Control de síntomas y signos de IC, retención de líquidos, hipotensión y bradicardia
- Educar al paciente en la vigilancia del peso para ajuste de tratamiento diurético si hay ganancia ponderal
- Descontinuar tratamiento si hay situación de bajo gasto cardíaco que requiere empleo de inotrópicos o en situación de edema agudo de pulmón.

Efectos adversos**Bradicardia**

- Vigilar por ECG la presencia de bloqueo AV
- Considerar marcapasos en caso de bradicardia extrema, bloqueo AV o enfermedad del seno después de iniciar β - bloqueante
- Reducir el empleo de otros antiarrítmicos como son digoxina o amiodarona
- Reducir β - bloqueante en último lugar

Hipotensión

- Reducir medicación vasodilatadora o tratamiento diurético si no existen signos de congestión

Empeoramiento de los signos o síntomas de IC

- Aumentar dosis de diuréticos o de IECA
- Disminuir dosis de β - bloqueante si tras aumentar diuréticos no existe mejoría clínica
- Revisión del paciente en una semana la mitad la dosificación si hay un serio empeoramiento de IC

- Otras enfermedades de mal pronóstico o con disfunción de varios órganos.
- Falta de cooperación por parte del paciente.

Recomendaciones de actuación en pacientes con IC y fracción de eyección preservada

Las recomendaciones se presentan en las Tablas 10 y 11.

Recomendaciones en el empleo de ARA - II en la IC

En pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo:

- Se pueden usar los ARA - II como una alternativa al tratamiento con IECA en pacientes sintomáticos que no toleran el tratamiento con IECA para mejorar la morbilidad y la mortalidad.

Tabla 8. Recomendaciones en el empleo de diuréticos**Tratamiento inicial**

- Emplear diuréticos de asa o tiazidas en todos aquellos pacientes con signos clínicos de congestión (mínima dosis eficaz para alivio sintomático)
- No emplear tiazidas si hay filtrado glomerular < 30% a no ser que se administren conjuntamente con diurético de asa
- Emplear siempre diuréticos en combinación con IECA o ARA II

Dosificación y efectos secundarios

- Furosemida de 20 - 40 mg hasta un máximo de 250 - 500 mg
- Torasemida 5 - 10 mg 100 - 200 mg
- Hidroclorotiazida de 25 mg hasta un máximo de 50 - 75 mg
- Indapamida 2,5 mg cada 24 h
- Vigilar niveles de iones, glucosa y ácido úrico para prevenir la aparición de hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperuricemia e intolerancia a la glucosa.
- Controlar equilibrio ácido base

Si respuesta insuficiente incrementar dosis o combinar diurético de asa y tiazida

Diuréticos ahorradores de K

- Emplear si persiste hipopotasemia a pesar de tratamiento con IECA y diurético
- Emplear dosis bajas en la primera semana con control de creatinina e iones en 5 - 7 días

Los más utilizados son espironolactona* (de 12,5 mg a 50 mg en combinación con IECA) y amilorida (de 2,5 mg a 20 mg en combinación con IECA). También disponible eplerenona (25 - 50 mg/día)

*Vigilar la aparición de ginecomastia, hiperpotasemia y rash cutáneo.

Tabla 9. Recomendaciones del empleo de antiarrítmicos en IC**Digoxina**

- Valorar su empleo en paciente con IC en fibrilación auricular para control de frecuencia cardíaca
- Utilizar en combinación con β - bloqueantes siempre que se pueda
- Utilizar dosis bajas (0,125 mg a 0,375 mg) en ancianos e insuficiencia renal
- Contraindicada en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, bradicardia, bloqueo AV, alteraciones iónicas de hipercalcemia e hipopotasemia

Antiarrítmicos contraindicados en pacientes con IC por disfunción sistólica de VI

- Antiarrítmicos de la clase IC
- Antagonistas del calcio
- Bloqueantes adrenérgicos tipo α

Amiodarona

- Se recomienda su utilización en IC con taquicardia supraventricular y ventricular
- Mantiene el control de la FC y el ritmo sinusal
- Se recomienda su uso a dosis bajas de 100 mg - 200 mg/24 h
- Requiere vigilancia función hepática respiratoria y tiroidea

- En relación con la mortalidad y la morbilidad, los ARA - II e IECA parecen tener una eficacia similar en la insuficiencia cardíaca crónica.
- En pacientes con síntomas persistentes se puede considerar el tratamiento combinado de ARA - II e IECA para redu-

Tabla 12. Recomendaciones terapéuticas en la IC con FE preservada**Control de la frecuencia cardíaca**

- Se recomienda el empleo de β - bloqueante para control de FC

Hipertrofia ventricular

- El empleo de IECA/ARA II ha demostrado disminuir la hipertrofia ventricular y mejorar la distensibilidad miocárdica

Signos de congestión

- Se recomienda el empleo de diuréticos (mínima dosis eficaz)

Factores desencadenantes

- Control de tensión arterial
- Valorar cardiopatía isquémica asociada
- Corregir síndrome anémico si lo hubiera hasta alcanzar un Hto > 30%
- Considerar sustitución o reparación quirúrgica en pacientes con valvulopatía

cir la mortalidad y reducir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.

¿Qué dosis emplear?

Se presentan en la Tabla 10 y 11.

Vigilancia médica

La iniciación y monitorización de los ARA - II son similares a lo establecido para los IECAs.

En pacientes con función conservada del ventrículo izquierdo:

Dosis altas de candesartán pueden reducir los ingresos hospitalarios.

El paciente hospitalizado por/con IC: Estándares de calidad en la atención hospitalaria (planteamiento al alta)

Algunas características detectadas en la población con este diagnóstico, tales como su apoyo social, nivel de capacidad física, cognitiva, de alfabetización, comorbilidad, polimedicación... etc., pueden permitir una aproximación más adecuada en el tratamiento y conseguir una correcta adherencia a esa terapéutica prescrita.

Se ha visto cómo una buena planificación del alta hospitalaria es crucial para disminuir los reingresos. Esto hace referencia tanto a la elección del momento adecuado del alta, como para los pasos a dar una vez ésta se ha producido. Respecto al primer punto existen una serie de criterios a tener en cuenta por el especialista a la hora de decidir el alta:

- Se han controlado los síntomas de la ICC.
- Se han tratado o estabilizado todas las causas reversibles de morbilidad.
- Se ha educado al paciente y sus cuidadores en lo que concierne a medicaciones, dieta, recomendaciones de actividad y ejercicio y síntomas de empeoramiento de la ICC.

Se ha organizado un apoyo ambulatorio y un plan de seguimiento adecuado.

Muchos pacientes ingresan en situaciones de bajo apoyo social que impide completar el diagnóstico e iniciar el tratamiento en el ámbito ambulatorio.

El problema del reingreso hospitalario es común a todos los entornos. Todos los pacientes que hayan sido dados de alta tras un episodio de desestabilización de su ICC, deben reevaluarse en los 7 - 10 días post alta. Esta visita de seguimiento post alta debe incluir los siguientes puntos:

1. Asegurar que la medicación se toma adecuadamente.
2. Valorar la realización de dieta con restricción de sal.
3. Valorar variaciones en el peso corporal.
4. Ajustar las dosis de diuréticos y otros fármacos en función de la situación clínica y la determinación analítica de creatinina, sodio y potasio, a la semana del alta.
5. Comprobar la capacidad del enfermo y sus cuidadores de reconocer un deterioro clínico para consultar de forma precoz con el médico.

El mal control ambulatorio es uno de los factores que determinan un cierto porcentaje de reingresos. En los últimos años varios han sido los autores que han realizado estudios en los que se ha demostrado que la existencia de una intervención multidisciplinaria incluyendo al personal de enfermería, con una monitorización frecuente en casa y seguimiento incluso telefónico, determinaba una disminución importante de los reingresos, mejora en la calidad de vida del enfermo y dismi-

Tabla 11. Síntesis del tratamiento farmacológico de la IC crónica según su evolución clínica

Grado de disfunción sistólica VI	IECAs	ARA II	Diuréticos	Beta - bloqueantes	Antagonistas de la aldosterona
Disfunción de VI sintomática	Indicados	Intolerancia a IECAs	No Indicados	Postinfarto agudo de miocardio	No indicados
IC sintomática (NYHA II)	Indicados	Indicados solos o asociados a IECAs	Indicados signos de congestión pulmonar o sistémica	Indicados	No indicados
IC progresiva (NYHA III - IV)	Indicados	Indicados solos o asociados a IECAs	Indicados	Indicados	Indicados

Tabla 12. Fármacos ARA - II y dosis a emplear

Fármaco	Dosis diaria (mg)
Candesartán	4 - 32 mg
Valsartán	80 - 320 mg
También disponibles:	
Losartán	50 - 100 mg
Eprosartán	400 - 800 mg
Irbesartán	150 - 300 mg
Telmisartán	40 - 80 mg

nución del gasto para añadir al final del tratamiento farmacológico en IC.

Bibliografía

- Dickstein K. Et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29,2388-2442.
- Marriell J, Donald C, Arthur F, 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation* 2009;119:1974-2016.
- Redfield MM. Heart failure with normal ejection fraction. Braunwald E. Heart disease 8th ed. Philadelphia. Saunders. Elsevier, 2008.
- Fernando Rodríguez-Artalejo, José R Banegas Banegas y Pilar Guallar-Castillón. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-170.
- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, on behalf of the PRICE study investigators. Prevalencia de la Insuficiencia Cardiaca en la Población General Española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1041-9.
- Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de la SEMI. Insuficiencia Cardiaca: recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Medicina Interna. Jarpyo Editores: Madrid, 2006.
- Protocolos SEMI: Insuficiencia Cardiaca: coordinador J Forteza-Rey. Unidades Multidisciplinarias de Insuficiencia Cardiaca en Medicina Interna: vía clínica del enfermo con IC. SEMI: Madrid. Jarpyo Editores, 2006.
- Insuficiencia Cardiaca Aguda: recomendaciones diagnóstico y terapéuticas SEMI Madrid. Jarpyo Editores, 2007.

Actitud ante el paciente con palpitaciones y arritmias más frecuentes

J.A. Melero*, A. González**, B. Zorita**

* Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

** Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

Aproximación a las palpitaciones

Las palpitaciones son un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica. En algunos casos son la forma de presentación de arritmias y cardiopatías potencialmente graves, pero en otros muchos tienen un origen distinto.

Entre las causas más frecuentes de palpitaciones destacan:

- Cardíacas: arritmias, valvulopatías y miocardiopatías.
- Psiquiátricas: ansiedad generalizada y crisis de pánico.
- Tóxicos y fármacos: cocaína, anfetaminas, cafeína, simpaticomiméticos, vasodilatadores, anticolinérgicos y retirada de betabloqueantes.
- Endocrinológicas: hipertiroidismo y feocromocitoma.
- Otras: fiebre, anemia.

Por tanto, es necesario identificar al **paciente de riesgo**, aquel en el que las palpitaciones sean expresión de enfermedad grave, fundamentalmente cardiológica. Un paciente con cardiopatía estructural conocida, síntomas de alarma concurrentes: disnea, dolor anginoso, síncope o mala tolerancia clínica, historia familiar de muerte súbita, o con palpitaciones irregulares sostenidas, presenta un mayor riesgo y debe ser estudiado de forma más exhaustiva.

La aproximación diagnóstica debe incluir:

- Anamnesis: que recoja antecedentes personales y familiares relevantes, los hábitos tóxicos y los fármacos utilizados, una descripción sobre el inicio, frecuencia y duración de las palpitaciones, así como síntomas acompañantes significativos y tolerancia, además de datos sobre el estado general y psicológico.
- Exploración física: con toma de constantes, búsqueda de signos de cardiopatía y de insuficiencia cardíaca.
- Analítica básica con hemograma y hormonas tiroideas.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones: con especial atención a la presencia de signos de crecimiento de cavidades, cicatrices de infartos, datos de preexcitación, patrón de Síndrome de Brugada, o QT largo.
- Ecocardiograma ante sospecha de cardiopatía estructural.
- Monitorización electrocardiográfica prolongada: "Holter", en

pacientes con historia sugerente de arritmia o con perfil de riesgo.

Aproximación a las arritmias

Engloban todas las alteraciones del ritmo sinusal normal, tanto las rápidas: taquiarritmias, como las lentas: bradiarritmias. Su presentación clínica puede ser variable e inespecífica, pero siempre se han de interpretar en su **contexto clínico** teniendo en cuenta los episodios previos, cardiopatías conocidas, fármacos, la **tolerancia** clínica y los **factores precipitantes**.

Una mala tolerancia clínica viene determinada por hipotensión arterial < 90/50 mm Hg, disnea, datos de insuficiencia cardíaca, angina o bajo nivel de conciencia.

Los factores precipitantes que se han de contemplar están resumidos en la "**regla de las 5T/5H**": trombosis coronaria, TEP, tóxicos, neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco, e hipovolemia, hipoxemia, hiper - hipototasemia, hidrogeniones (acidosis) e hipotermia.

Debe realizarse una rápida **monitorización** del paciente y tener acceso a un **desfibrilador** en los casos de inestabilidad.

Se ha de obtener un **electrocardiograma completo** de 12 derivaciones y realizar una descripción del trazado para clasificar la arritmia y plantear alternativas diagnósticas.

Así, se determinará la frecuencia, la anchura y morfología del QRS, la regularidad o irregularidad del trazado, y la posición y morfología de las ondas P. Es útil el poder disponer de un trazado previo del paciente para la comparación y mejor diagnóstico.

Arritmias más frecuentes

Taquiarritmias

QRS estrecho

Regulares:

- Taquicardia sinusal

- Taquicardia auricular
- Flúter auricular
- Taquicardia por reentrada intranodal
- Taquicardia por reentrada por vía accesoria AV (ortodrómica)

Irregulares:

- Fibrilación auricular
- Taquicardia auricular multifocal
- Flúter auricular con conducción variable

QRS ancho

Regulares:

- Taquicardia ventricular monomorfa
- Taquicardia supraventricular con bloqueo de rama o aberrancia
- Taquicardia por reentrada por vía accesoria AV (antidrómica)

Irregulares:

- Fibrilación auricular con bloqueo de rama o aberrancia
- Fibrilación auricular con preexcitación
- Taquicardia ventricular polimorfa - Torsada de puntas

Bradiarritmias

Enfermedad del seno sinusal
Bloqueos aurículo - ventriculares

Esquema de manejo de taquiarritmias

Ver Figura 1.

Taquiarritmias de QRS estrecho

Son aquellas en las que la duración del QRS es menor de 120 ms. La despolarización se produce a través de un sistema de conducción íntegro por encima del haz de His.

Taquicardia sinusal

La taquicardia sinusal se caracteriza por un ritmo sinusal con frecuencia superior a 100 lpm con morfología de la onda P idéntica a la del ritmo sinusal normal. Tiene un inicio y una terminación gradual, y con maniobras vagales como el masaje del seno carotídeo se puede enlentecer, pero no interrumpir.

En la mayoría de los casos es **secundaria a un proceso subyacente** (fiebre, insuficiencia cardíaca, *shock*, enfermedad pulmonar...), un estado metabólico (hipertiroidismo), la administración de fármacos (simpaticomiméticos, nicotina, caféina...) o supresión de fármacos (betabloqueantes, diltiazem...).

Existe una forma especial denominada "taquicardia auricular sinusal inapropiada" (TASI), típica de mujeres jóvenes. Parece

deberse a disregulación del sistema nervioso autónomo a nivel del nodo sinusal, lo que genera frecuencias cardíacas en reposo superiores a la normal.

Tratamiento:

El tratamiento es el de la causa subyacente. En caso de TASI se pueden usar betabloqueantes.

Taquicardias auriculares

Taquicardia auricular unifocal

Supone el 10 - 15% de las taquiarritmias en edades avanzadas. Se produce por aumento del automatismo en un solo foco ectópico auricular que inhibe al nodo sinusal, y generalmente tiene un comportamiento paroxístico.

En el ECG se observan ondas P' iguales entre sí pero de morfología distinta a la P sinusal. Son regulares, a una frecuencia de 100 - 240 ondas/minuto. La respuesta ventricular puede ser regular o no, en función de la conducción AV.

Suele asociarse a:

- cardiopatía estructural o isquémica
- EPOC
- alteraciones electrolíticas
- intoxicaciones farmacológicas

Las maniobras de bloqueo del nodo AV tales como el masaje del seno carotídeo o la administración de ATP o adenosina no modifican la taquicardia, aunque pueden frenar temporalmente el ritmo ventricular.

Tratamiento:

Las taquicardias auriculares suelen tener una mala respuesta a los fármacos antiaritmicos.

- Agudo: Es fundamental corregir la alteración subyacente.
 1. Control de la respuesta ventricular, con fármacos que bloqueen el nodo AV: Betabloqueantes, calcioantagonistas o digoxina.
 2. Intentar revertir a ritmo sinusal:
 - Antiaritmicos del grupo IC (flecainida o propafenona) si no existe cardiopatía estructural.
 - Grupo III (amiodarona o sotalol): si el paciente presenta cardiopatía estructural.
- A largo plazo, en la prevención de recurrencias, se utilizarán los fármacos antes mencionados o se valorará la ablación.

Taquicardia auricular multifocal

Se produce por la activación de 3 o más focos ectópicos auriculares, lo que en el ECG se traduce en un ritmo irregular con 3 o más ondas P' de morfología distinta entre sí y a las ondas P sinusales en la misma derivación, y con un eje eléctrico variable. La frecuencia auricular suele ser de 100 - 130 ondas/minuto. La conducción AV suele ser variable.

Esta arritmia aparece típicamente en pacientes con patologías subyacentes graves, como consecuencia de hipoxia, alteracio-

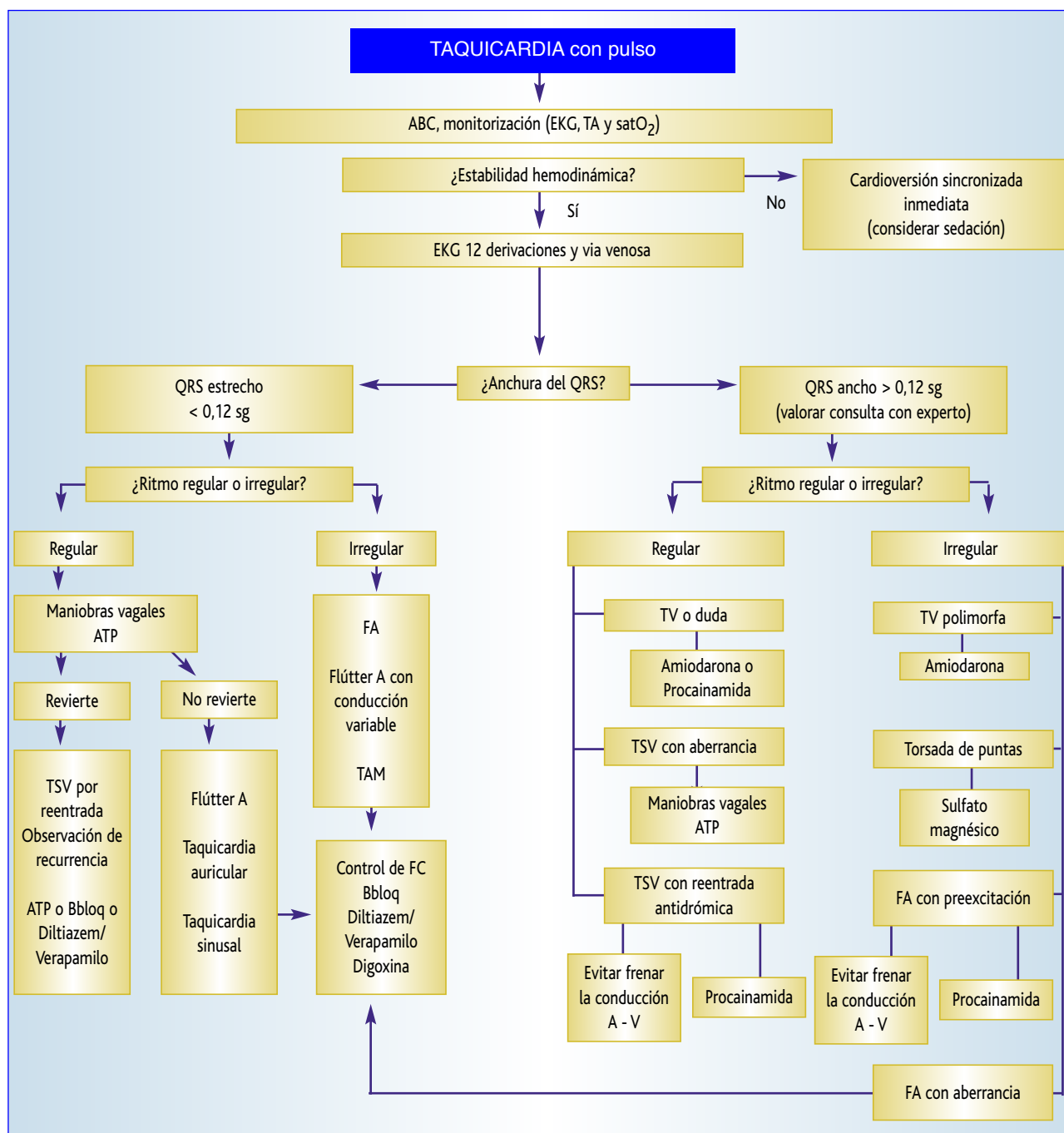


Fig. 1. Esquema de manejo de taquiarritmias.

nes electrolíticas (hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia), sepsis, alteraciones importantes del equilibrio ácido-base... Destacan por su frecuencia:

- Pulmonar (60% de las TAM): fundamentalmente en la reanudación de EPOC.
- Cardíaca: ICC.
- Insuficiencia renal crónica.
- Intoxicación farmacológica: teofilinas, betaestimulantes, digital...

Tratamiento: corrección de la causa precipitante. La respuesta tanto a fármacos antiarrítmicos como a CVE suele ser escasa, no estando esta última indicada.

Puede ser necesario controlar la frecuencia ventricular, en cuyo caso se utilizarán betabloqueantes (salvo broncoespasmo o ICC descompensada), preferentemente metoprolol, o antagonistas del calcio como verapamil o diltiazem. A veces existe respuesta a las sales de magnesio.

La TAM no suele cronificar; o revierte a ritmo sinusal o evoluciona a FA o Flúter crónicos.

Fibrilación auricular

Por su elevada incidencia y prevalencia se dedicará un **capítulo íntegro** para facilitar su reconocimiento y ofrecer una apro-

ximación más detallada acerca del control de la respuesta ventricular, cardioversión, mantenimiento del ritmo sinusal y prevención de complicaciones embolígenas.

Flúter auricular

El flúter común o típico se debe a un circuito de macroreentrada en la aurícula derecha que se desplaza en sentido antihorario alrededor del anillo tricuspídeo.

Se observa en el ECG una taquicardia regular y organizada con ondas F negativas "en dientes de sierra" en cara inferior (II, III y aVF), monomórficas y sin línea isoelectrica entre ellas. La frecuencia de las ondas F es de 250 - 300 latidos por minuto y la respuesta ventricular es a menudo 2:1 por lo que generalmente se observa una taquicardia regular de QRS estrecho en torno a 150 lpm. Puede observarse una conducción 1:1 en pacientes con vías accesorias, exceso de catecolaminas o tratamiento con fenitoína; o bien 3:1 o 4:1 en pacientes en tratamiento con fármacos frenadores del nodo AV, e incluso una conducción AV variable.

En las derivaciones precordiales no se observan ondas F. En V₁ puede simular una taquicardia auricular ectópica, con ondas auriculares positivas y puntiagudas.

Las formas paroxísticas aparece típicamente en pacientes con:

- EPOC reagudizado.
- TEP.
- Postoperatorio de cirugía cardíaca.

El flúter crónico aparece casi siempre en pacientes mayores de 50 años con cardiopatía (valvular, isquémica...).

El flúter auricular atípico o no común, menos frecuente, implica generalmente a otros circuitos de macroreentrada alrededor de tejidos cicatriciales o de incisiones quirúrgicas. En estos casos en el ECG observaremos ondas F de distinta polaridad y a menudo melladas.

Tratamiento:

1. Reversión a ritmo sinusal:

La cardioversión eléctrica es lo más eficaz. En el flúter común suelen ser suficientes energías de 50 - 100 J, mientras que el no común generalmente requiere más energía (200 - 300 J).

- Si existe inestabilidad hemodinámica, cardiopatía subyacente o flúter con conducción 1:1 se debe optar por cardioversión eléctrica sincronizada.
- Si el paciente se encuentra estable y han pasado menos de 48 horas desde el inicio del flúter, se puede realizar CVE o CV farmacológica sin necesidad de anticoagulación previa. En caso de cronología indeterminada o duración mayor de 48 h, controlar respuesta ventricular con betabloqueantes o calcioantagonistas, iniciar anticoagulación y posteriormente valorar cardioversión programada.

En ambos casos, el manejo debe ser análogo al de la fibrilación auricular.

El flúter auricular suele responder mal a la CVF. No se recomienda el uso de los fármacos del grupo IC (flecainida y propafenona) y IA (procainamida y quinidina), ya que aunque pueden ser eficaces, sus efectos proarrítmicos e inotropos negativos pueden enlentecer la frecuencia auricular y convertir un flúter 2:1 en 1:1. Por este motivo, en caso de ser necesario su uso deben asociarse previamente siempre a frenadores del nodo AV (calcioantagonistas o betabloqueantes).

Asimismo es fundamental corregir aquellas situaciones que hayan favorecido la aparición de la arritmia (hipoxemia, alteraciones electrolíticas...).

2. Prevención de recurrencias:

En la prevención de recurrencias los fármacos tienen también un papel limitado. En caso de flúter común crónico o recurrente, o ante un primer episodio mal tolerado, la ablación con radiofrecuencia del istmo cavotricuspídeo es el procedimiento de elección, con un porcentaje de éxitos superior al 90%.

3. Anticoagulación:

Se deben seguir las mismas pautas que en la fibrilación auricular.

Taquicardias por reentrada

Son taquicardias regulares de QRS estrecho (salvo bloqueo de rama o alteración de la conducción), que generalmente aparecen en pacientes sin cardiopatía estructural. Se caracterizan por tener un inicio y un fin bruscos, y un comportamiento recurrente.

Taquicardia por reentrada intranodal (TRIN):

Es la taquicardia paroxística supraventricular más frecuente en el adulto.

Existen 2 vías de conducción en el nodo AV: una rápida y con período refractario largo (vía "beta") y otra de conducción lenta y con período refractario corto (vía "alfa"). En condiciones normales, el impulso se conduce a través de la vía rápida. Sin embargo, cuando se produce un extrasístole auricular, no puede conducirse por la vía rápida, dado que se encuentra todavía en período refractario, por lo que el impulso se propaga por la vía lenta (con período refractario más corto) produciéndose un retraso en la conducción AV (objetivaremos un intervalo PR largo en el ECG, tras la extrasístole auricular). Al llegar al extremo inferior del nodo AV el impulso se conduce hacia los ventrículos. Si ha pasado el tiempo suficiente y la vía rápida ha recuperado su excitabilidad, el impulso también se conducirá de forma retrógrada por la vía rápida hacia las aurículas, pudiéndose establecer así un circuito de reentrada (baja por la vía lenta y sube por la rápida). La relación aurículo - ventricular es 1:1, y las aurículas y los ventrículos se activan prácticamente de forma simultánea. Esto genera ondas "a" cañón yugulares ("signo de la rana"), que el paciente percibe como palpitaciones en la base del cuello que es la presentación clínica más frecuente.

En el ECG se observará una taquicardia regular entre 150 y 250 lpm, donde las ondas P' retrógradas pueden estar superpuestas sobre los complejos QRS (no se ven) o forman un

empastamiento al final de los mismos: pseudoS en cara inferior o pseudoR en V₁.

Tratamiento:

- Si hay inestabilidad hemodinámica se debe realizar CVE sincronizada.
- Si el paciente está estable, el objetivo es bloquear el nodo AV para terminar la taquicardia.
 - 1- Se debe comenzar realizando maniobras vagales, como el masaje del seno carotídeo (contraindicado si patología arterial carotídea), masaje del globo ocular (contraindicado si existe desprendimiento de retina), o maniobras de Valsalva.
 - 2- Si no se consigue interrumpir la taquicardia los fármacos de primera elección son el ATP y la adenosina, eficaces en más del 90% de los casos. Están contraindicados en pacientes asmáticos.
 - 3- Si no da resultado, el fármaco de elección es el verapamilo, pudiendo usarse también betabloqueantes o diltiacem.

Prevención de recurrencias:

- Si son poco frecuentes puede no ser necesario un tratamiento crónico y suficiente con que el paciente realice maniobras de Valsalva.
- En caso de recurrencias frecuentes o mal toleradas se pueden utilizar de manera crónica fármacos frenadores del nodo AV o valorar ablación con radiofrecuencia de la vía lenta.

Taquicardia por reentrada AV mediada por vía accesoria

Generalmente aparecen en pacientes con corazón sano pero que tienen una vía accesoria formada por fibras miocárdicas entre aurículas y ventrículos.

En función de la dirección de conducción del impulso se distinguen dos tipos de vías:

- Vías accesorias con conducción anterógrada:

Cuando el impulso se conduce de aurículas a ventrículos, en ritmo sinusal el impulso pasa por la vía antes que por el nodo AV, despolarizando parte del ventrículo precozmente –preexcitación– y apareciendo un intervalo PR corto.

Inicialmente, la despolarización ventricular se realiza a través de las fibras miocárdicas de la vía accesoria, por lo que la parte inicial del QRS se ensancha: onda "Delta". La parte final del complejo es normal, ya que depende del sistema de conducción.

- Vías accesorias con conducción retrógrada:

Cuando la conducción por la vía accesoria es sólo de ventrículos a aurículas, no se observará en el ECG, denominándose "vía oculta". Hay también vías con conducción bidireccional.

Hablamos del síndrome de Wolff - Parkinson - White (WPW) cuando la vía accesoria interviene en la producción de la taquiarritmia.

Hay dos tipos de taquicardia por reentrada AV mediada por vía accesoria:

Taquicardia ortodrómica

Son las más frecuentes. Aparecen en sujetos en los que la vía accesoria conduce retrógradamente (de ventrículos a aurículas). Se establece un circuito de reentrada similar a la de la TRIN pero con conducción anterógrada por el nodo AV y retrógrada por la vía accesoria.

En el ECG objetivaremos una taquicardia regular de QRS estrecho con una P' retrógrada un poco más separada del QRS que en la TRIN.

Tratamiento:

Es similar al de la TRIN.

- Inestabilidad hemodinámica: CVE urgente sincronizada.
- Paciente estable: son muy útiles los fármacos que actúan bloqueando la vía accesoria, como flecainida, propafenona o procainamida.
- Prevención de recurrencias: en pacientes asintomáticos no son necesarias salvo profesión de riesgo (pilotos, deportistas...), y en pacientes sintomáticos el tratamiento de elección es la ablación con radiofrecuencia de la vía accesoria.

Taquicardia antidrómica

Se produce en pacientes con vías accesorias de conducción anterógrada: ver taquicardias de QRS ancho.

Taquiarritmias de QRS ancho

Se considera QRS ancho si es mayor o igual a 120 mseg.

¿Qué traduce un QRS ancho?:

- TSV con BRD o BRI
- TSV conducida con aberrancia
- Preexcitación ventricular
- Taquicardia ventricular
- Ritmo de marcapasos

Comprobar siempre que sea posible ECG basal y **antecedentes de cardiopatía estructural (IAM)**.

Independientemente de la anchura del QRS, la irregularidad mantenida descarta casi por completo el origen ventricular de la taquicardia.

La **mayoría** (80%) de taquicardias de QRS ancho regulares en población no seleccionada son **ventriculares**; más del 95% si existen antecedentes de cardiopatía estructural, fundamentalmente infarto de miocardio.

Ante la duda tratar siempre asumiendo TV, ya que tratar una TSV como una TV es seguro y frecuentemente restablece el ritmo sinusal, pero lo contrario: tratar una TV como si fuera una TSV puede incluso llevar a una parada cardíaca.

Si existe **inestabilidad hemodinámica: realizar CVE** (cardioversión eléctrica inmediata).

Recordemos los signos de inestabilidad hemodinámica:

- TA < 90/50 mm Hg
- Disnea
- Insuficiencia cardiaca/EAP
- Ágor
- Shock
- Disminución del nivel de conciencia

Si el paciente está inestable y no puede esperar para ser valorado por Cardiología, es fundamental documentar la arritmia con un ECG y tratarla inmediatamente.

Taquicardia ventricular

Se define como la presencia de 3 o más latidos a una frecuencia ventricular mayor de 100 lpm, originados por debajo del haz de His.

La tolerancia a las TV es muy variable de un individuo a otro, dependiendo fundamentalmente de la existencia de cardiopatía subyacente. Con frecuencias cardíacas superiores a 200 lpm casi todos los pacientes presentarán síntomas, mientras que con frecuencias menores de 150 lpm la taquicardia generalmente se tolera muy bien. Sin embargo, aunque no produzca síntomas, no debe dejarse una taquicardia evolucionar durante horas, ya que existe el riesgo de que el paciente entre en insuficiencia cardíaca. Por otro lado, no debemos olvidar que **la buena tolerancia a la arritmia nunca excluye el diagnóstico de TV** y sigue implicando un riesgo vital.

A la hora de valorar una TV es también importante tratar de determinar la causa **desencadenante** del episodio, siendo las principales ICC, isquemia, drogas o fármacos, alteraciones electrolíticas...

Se clasifican en función de la duración y las características del ECG:

- Por la duración:
 - TV sostenida: duración mayor de 30 sg o produce *shock* hemodinámico.
 - TV no sostenida: duración menor de 30 sg.
- Por el ECG:
 - TV monomorfa: los complejos QRS son iguales entre sí.
 - TV polimorfa: complejos QRS cambiantes latido a latido.

TV no sostenida (mono y polimorfas)

La clínica va desde la ausencia de síntomas a mareos, palpitaciones o presíncope. El punto más importante ante una TV en general es evaluar la existencia de cardiopatía estructural (IAM previo con FEVI deprimida, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada...), ya que la actitud terapéutica depende de ello.

- Si no hay cardiopatía estructural: buen pronóstico. No es necesario ningún tratamiento salvo que el paciente se encuentre muy sintomático.
- Si hay cardiopatía: en función del tipo y el riesgo asociado habrá que valorar la implantación de un DAI y/o tratamiento médico.

TV sostenida monomorfa

En casi la totalidad de los casos esta taquicardia se presenta en pacientes con cardiopatía estructural previa, fundamentalmente sobre cicatriz de infarto previo o en IAM agudo (hipoxia y acidosis local). En general tiene repercusión clínica, lo que facilita el diagnóstico, pero es muy importante recordar la ausencia de síntomas en ningún caso descarta el origen ventricular de la taquicardia, y sigue siendo una situación potencialmente mortal.

Algunos tipos concretos de TVMS son el ritmo idioventricular acelerado (RIVA), la reentrada rama - rama, la TV con origen en el tracto de salida de ventrículo derecho o izquierdo o el flúter ventricular. El RIVA puede ser un signo de reperfusión miocárdica y no requiere tratamiento específico salvo que sea sintomático. El resto no requieren tratamiento diferente al general.

Tratamiento:

- Inestabilidad hemodinámica: CVE urgente con el desfibrilador en modo **SINCRONIZADO**.
- Paciente estable:
 - procainamida: de elección
 - amiodarona: si FEVI < 40%

En cualquier caso en necesario ingreso hospitalario para estudio y monitorización electrocardiográfica.

TV polimorfa

Tiende a producirse en el contexto de isquemia miocárdica o alteraciones electrolíticas. Suele ser una taquicardia rápida, con frecuencias de 150 - 240 lpm. La clasificación más utilizada se realiza en función del intervalo QT medido en ausencia de taquicardia:

- QTc normal (< 440 msg): la causa más frecuente es la isquemia cardíaca. Clínicamente se manifiesta como muerte súbita.
- QTc largo (> 440 msg): puede ser secundaria a fármacos (sobre todo antiarrítmicos y neurolépticos), alteraciones electrolíticas, principalmente hipopotasemia e hipomagnesemia, cocaína, hemorragia subaracnoidea, isquemia miocárdica, VIH, bradicardia (ya que el intervalo QT es dependiente de la frecuencia cardíaca, y es mayor cuanto menor es ésta) o alteraciones congénitas como los síndromes de QT largo.

La forma más frecuente de este tipo de taquicardias es la *tor-sades de pointes*: suele tener una duración menor de 20 sg, aunque en ocasiones es sostenida y puede degenerar en FV. La frecuencia oscila entre 150 - 300 lpm (en general supera los 200 lpm) y se caracteriza por un aspecto ondulante en el ECG. La etiología son los síndromes de QT largo y todo aquello que alargue el intervalo QT, siendo la taquicardia de QRS ancho más frecuentemente inducida por drogas o fármacos.

Tratamiento:

- Si existe mala tolerancia: CVE urgente con el desfibrilador en modo DESINCRONIZADO.

- Etiológico: reperfusión en caso de isquemia, corrección de las alteraciones electrolíticas...
- Si QTc en ritmo sinusal es normal: amiodarona o procainamida.
- Torsades de pointes: en este caso es especialmente importante la corrección inmediata de K, Mg y Ca. La corrección adecuada del magnesio corrige la taquicardia en 5 minutos en el 75% de los casos, y casi en el 100% en 15 min. En necesario prevenir posibles bradicardias.

Fibrilación ventricular (FV):

El ECG muestra una actividad desorganizada e irregular con una frecuencia variable entre 150 - 500 ondas/minuto. No existe contracción cardíaca eficaz por lo que clínicamente es una situación de parada cardíaca. Es importante comprobar pulsos y nivel de conciencia para descartar artefacto de ECG.

Tratamiento: reanimación cardiopulmonar Y **DESFIBRILACIÓN** lo más precoz posible.

TSV con bloqueo de rama

- Bloqueo de rama presente en ritmo sinusal: Existe una alteración fija de la conducción intraventricular. En estos casos es de gran ayuda disponer de un ECG basal en el que se vea el bloqueo, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de una TV: menos probable cuanto más similares sean los complejos QRS del ECG basal y el de la taquicardia.
- Bloqueo de rama dependiente de frecuencia. En este caso el bloqueo se produce por aberrancia transitoria en la conducción intraventricular. La rama que con mayor frecuencia se bloquea es la derecha, por su mayor período refractario. Existen características que sugieren aberrancia (QRS < 0,14 msg, imagen de bloqueo de rama derecha...) pero una vez más es importante recordar la alta probabilidad de TV ante un ECG regular con QRS > 0,12 msg, por lo que lo prioritario es valorar el estado del paciente y sus antecedentes, aplicando los criterios de Brugada para el diagnóstico diferencial del origen de la taquicardia si es posible, y tratándola como una TV ante la duda. Hay que recordar que tratar una TSV como TV no compromete al paciente, y sí lo contrario.

Tratamiento:

El expuesto en las TSV.

TSV preexcitada por vía accesoria de conducción anterógrada (antidrómica)

Esta taquicardia regular de QRS ancho se produce en pacientes con una vía accesoria que conduce de forma anterógrada (de aurículas a ventrículos), con conducción a través del nodo AV retrógrada. Son muy poco frecuentes, ya que tan sólo un 5 - 10% del total de pacientes con vías accesorias presentan este tipo de vías.

En el ECG puede ser imposible distinguir esta taquicardia de una TV. El ECG basal puede mostrar o no un patrón de WPW (PR corto, QRS ancho con onda Delta), por lo que su ausencia no sirve para descartar esta taquicardia.

El mayor riesgo en estos pacientes es el desarrollo de una FA o una taquicardia auricular muy rápida, con conducción 1:1 a los ventrículos y alta probabilidad de desarrollar una FV.

Tratamiento:

- Inestabilidad hemodinámica: CVE urgente sincronizada.
- Fármacos procainamida.

Es fundamental recordar que hay que evitar todos los fármacos frenadores del nodo AV ya que favorecen la conducción a través de la vía accesoria y pueden precipitar una FV.

FA conducida con bloqueo de rama

Es la primera posibilidad diagnóstica a considerar ante una taquicardia irregular de QRS ancho, ya sea por bloqueo preexistente o frecuencia - dependiente. Comparando con ECG basal, los complejos QRS presentan el mismo patrón de bloqueo, siendo además iguales entre sí.

En caso de conducción aberrante, el patrón de bloqueo desaparece al enlentecerse la frecuencia ventricular.

Tratamiento: El de la FA. Se debe recordar de nuevo que, ante la duda, tratar una FA como TV no compromete al paciente, y sí lo contrario.

FA conducida a través de vía accesoria

El principal rasgo diferencial con el caso anterior es que, además de presentar QRS anchos y una frecuencia irregular, en esta taquiarritmia los complejos QRS difieren claramente entre sí latido a latido. Esto es debido a que la conducción del impulso tiene lugar tanto a través de la vía accesoria, lo que genera complejos anchos y abigarrados, como del sistema de conducción normal, con QRS estrechos.

Al igual que en el caso de las TSV conducidas por vía accesoria, el peligro en esta situación es la conducción 1:1 a través de la vía accesoria, por lo que también están contraindicados los fármacos frenadores del nodo AV.

Tratamiento:

- Inestabilidad hemodinámica: CVE urgente sincronizada.
- Fármacos: procainamida o flecainida.

Criterios de Brugada para el diagnóstico diferencial entre taquiarritmia supraventricular y ventricular conducida con aberrancia y la taquicardia ventricular.

Este algoritmo tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 96,5% en pacientes sin bloqueo de rama preexistente.

- 1. ¿Ausencia de complejos RS en todas las derivaciones precordiales?** Es decir, ¿son todos los complejos QRS totalmente positivos o negativos en todas las precordiales?
 - Sí: TV.

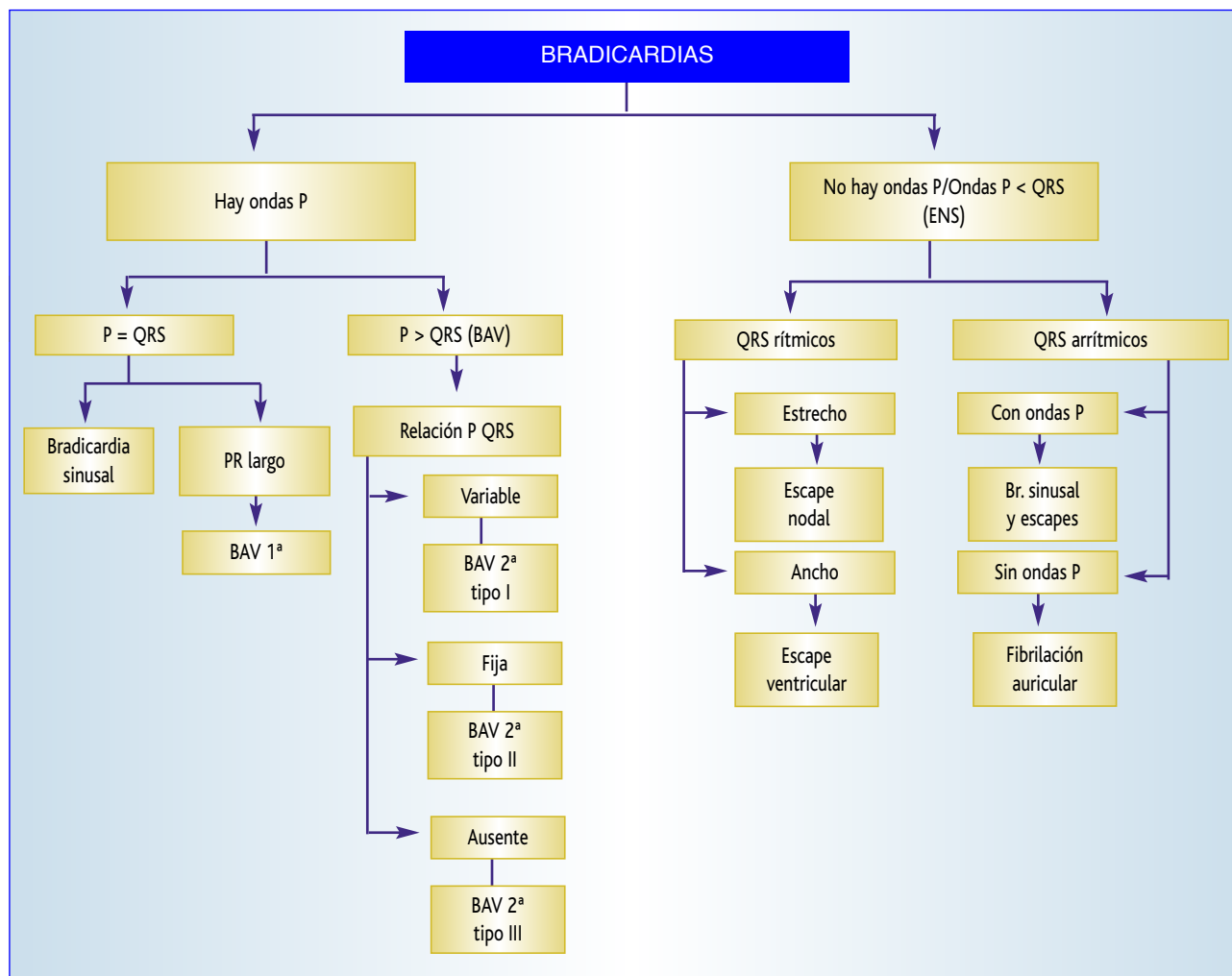


Fig. 2. Aproximación ECG de las bradicardias.

- No: pregunta 2.

2. ¿Existe algún intervalo RS > 100 msg (esto es, del inicio de la R al nadir de la onda S) en alguna de las derivaciones precordiales?

- Sí: TV.

- No: pregunta 3.

3. ¿Existe disociación aurículo - ventricular? ¿Existen más complejos QRS que ondas P, latidos de captura o fusiones?

- Sí: TV.

- No: pregunta 4.

4. ¿Se cumplen los criterios morfológicos de TV?

Si morfología de BCRD = V_1 positivo:

En V_1 : R o qR o Rr: TV; RSR': TSV

En V_6 : rS: TV; Rs: TSV

Si morfología de BCRD = V_1 negativo:

En $V_1 - V_2$:

R inicial > o = 40 msg: TV; Si ausencia de R o < 40 msg: TSV.

Pendiente de bajada de S irregular: TV; si no: TSV.

Tiempo desde el inicio de QRS al nadir de S > 60 msg: TV; si no: TSV.

En V_6 : si hay cualquier Q: TV; si ausencia de Q: TSV

- Sí: TV.

- No: TSV conducida con aberrancia.

Es importante recordar que todos los criterios son probabilidades, excepto la disociación AV, que es diagnóstica.

Bradiarritmias

Se considera bradicardia a cualquier ritmo con una frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto. Son **sintomáticas** si producen astenia, mareo, síncope o presíncope, intolerancia al esfuerzo, insuficiencia cardíaca, o bajo nivel de conciencia o confusión por bajo gasto cardíaco.

Pueden deberse a **causas intrínsecas**: hipertonía vagal de los jóvenes y atletas, isquemia inferior, degeneración senil, en el contexto de cardiopatías estructurales o valvulopatías, inflamación (endocarditis, miocarditis, Chagas), infiltrativa (amiloidosis, hemocromatosis); o a causas extrínsecas: respuesta vagal (dolor, vómitos), fármacos (digoxina, betabloqueantes, calcioantagonistas, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépti-

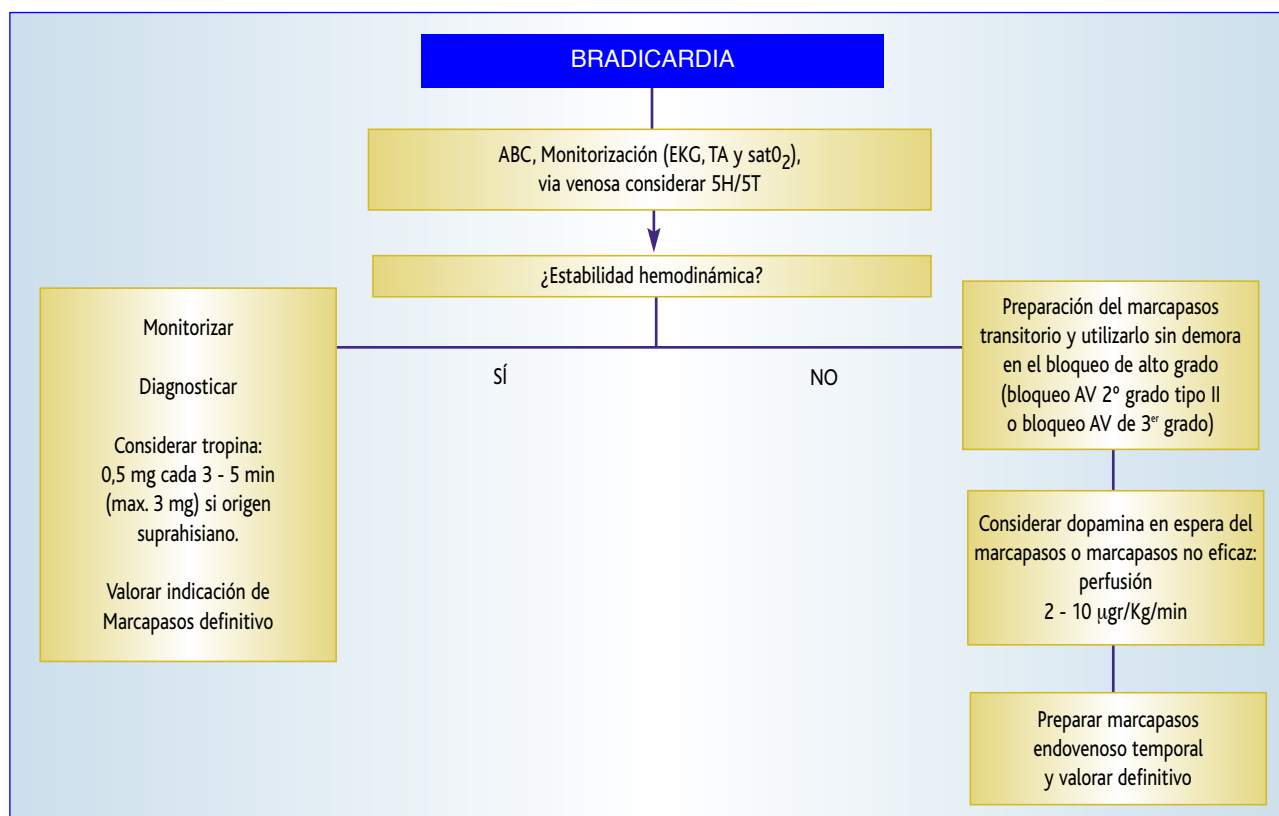


Fig. 3. Algoritmo de actuación ante bradicardia.

cos, litio), alteraciones hidroelectrolíticas (hiperpotasemia), y otras como el hipotiroidismo o la hipertensión intracraneal.

La localización de la anomalía puede encontrarse en el nodo sinusal y en la conducción sinoauricular, lo que originará ausencia de ondas P u ondas P lentas menos frecuentes que complejos QRS, o en la conducción auriculoventricular, cuando se objetivará un PR largo o más ondas P que complejos QRS.

Aproximación ECG de las bradicardias (Fig. 2)

La historia clínica permite describir el **contexto**, los posibles **precipitantes** y la **tolerancia** de la bradicardia. La descripción detallada del trazado electrocardiográfico permite acotar las posibilidades diagnósticas. En ocasiones se hace necesario realizar una monitorización ECG ambulatoria u "Holter" que permite relacionar los síntomas y la expresión eléctrica en el tiempo.

Bradicardia sinusal

Ritmo con onda P sinusal lento, **habitualmente reactivo** (situación vagal, hipotermia, hipotiroidismo) o **farmacológico**, aunque en ocasiones puede ser la manera de expresión de una enfermedad del nodo sinusal. Habitualmente bien tolerada, aunque en formas abruptas reactivas neuromediadas puede contribuir a la aparición de un síncope, y en formas mantenidas ocasionar bajo gasto. La actitud habitual es la búsqueda de la causa y su corrección.

Enfermedad del nodo sinusal (ENS)

Afectación intrínseca degenerativa de nodo sinusal y su conducción sinoauricular. Se expresa por bradicardia sinusal inapropiada, insuficiencia cronotropa (falta de taquicardización adecuada) y pausas sinusales prolongadas con latidos por escape bajo, principalmente tras extrasístoles o taquicardia. Puede coexistir con taquiarritmias auriculares, especialmente fibrilación auricular, constituyendo el síndrome **bradicardia - taquicardia**.

El tratamiento de la ENS es la estimulación auricular permanente, que está indicada cuando existen síntomas derivados de la bradicardia o cuando se necesita asociar fármacos bradicardizantes en el síndrome bradicardia - taquicardia. Los pacientes suelen estar asintomáticos en reposo y rara vez precisan tratamiento urgente.

Bloqueos de la conducción A - V

Se han de diferenciar los bloqueos auriculoventriculares de localización **suprahisiana**, de curso benigno, de los **intra o infrahisianos**, asociados a bloqueo completo paroxístico, con crisis de Stokes - Adams en asistolia, parada cardíaca y muerte. La presencia de complejo QRS ancho o taquicardia sinusal concomitante sugieren localización infrahisiana, al contrario que el complejo QRS estrecho y la bradicardia sinusal.

- Bloqueo AV de primer grado: Todos los impulsos auriculares conducen al ventrículo, pero con un tiempo alargado (PR > 200 msg). Habitualmente benigno y asintomático.

- Bloqueo AV de segundo grado. Algunos impulsos auriculares no conducen al ventrículo: faltan complejos QRS tras alguna onda P. Es importante distinguir entre los tipos I y II por su distinto pronóstico y actitud diferente:
 - Tipo Mobitz I, con Wenckebach: alargamiento progresivo del PR, y con intervalo RR más acortado, hasta una onda P no conducida. Se han de comparar los PR previo y posterior a la onda P no conducida, para su mejor detección. Normalmente es de origen suprahisiano, bien tolerado, y puede ser fisiológico en pacientes jóvenes con hipertonía vagal, o patológico en isquemia inferior.
 - Tipo Mobitz II, cuando no hay alargamiento progresivo del PR antes de que una onda P no se conduzca. Tiene un origen intra o infrahisiano, habitualmente por afectación intrínseca del sistema de conducción o en el contexto de isquemia anterior extensa. Este tipo de bloqueo, en especial si se asocia a bloqueo de rama, degenera habitualmente en el bloqueo completo, por lo que, incluso en pacientes asintomáticos, se ha de colocar un marcapasos. En este tipo de bloqueo el uso de atropina está desaconsejado porque no es eficaz y además puede acelerar el ritmo sinusal, lo que puede aumentar el grado de bloqueo.
- Bloqueo AV completo: se produce disociación auriculoventricular. Las ondas P mantienen su frecuencia pero ninguna es conducida, y se produce un ritmo de escape nodal o ventricular, con frecuencias de QRS más lentas.

Algoritmo de actuación ante bradicardia

Ver Figura 3.

Guías Clínicas AHA/ACC/ESC

Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias 2003;24:1857–1897.

Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2006;27:1979–2030.

Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 2006;27:2099–2140.

Referencias bibliográficas

Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital universitario 12 de octubre. 6ª edición. MSD, 2008.

Manual de diagnóstico y tratamiento de las Arritmias. A. Quesada. Ed. 3M, 2004.

Textbook of cardiovascular medicine. Topol. Third ed. Lippincott, 2006.

Pautas de electrocardiografía. Vélez. Marban, 2007.

UpToDate 16.3. 2009. Overview of palpitations.

UpToDate 16.3. 2009. Approach to diagnosis and treatment of narrow and wide QRS tachycardias.

Trazados

Extensa colección de electrocardiogramas con correlación clínica:

<http://ecg.bidmc.harvard.edu/maven/mavenmain.asp>

Manejo del paciente con fibrilación auricular

C. del Arco

Servicio de Urgencias.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Introducción

Las molestias torácicas y las palpitaciones son uno de los problemas que más frecuentemente debe afrontar el médico en la consulta y en el servicio de urgencias. Habitualmente no es perceptible el latido del corazón, pero en determinados momentos, bien por un aumento de la intensidad del mismo, bien por mayor frecuencia, bien por la ausencia de otros estímulos que lo anulen, las personas pueden experimentar diferentes sensaciones que pueden conducir, o no, a consultar sobre el origen de las mismas.

La percepción del latido cardiaco es descrita de forma diferente por cada persona y el abanico de posibilidades se extiende desde quienes apenas experimentan sensación alguna a quienes describen todo tipo de síntomas.

Los trastornos que pueden originar los cambios de ritmo percibidos son múltiples y lo mismo ocurre con los procedimientos que conducen a su solución, de entre todos ellos, las arritmias representan una parte muy importante de la actividad en el servicio de urgencias y su análisis y orientación ha experimentado en la última década importantes modificaciones.

La fibrilación auricular es la arritmia por excelencia, tanto por su prevalencia, está presente en el 3,6% de los pacientes que consultan en las urgencias médicas de los hospitales españoles, como por ser la arritmia que más frecuentemente vamos a encontrar en el día a día de la profesión, puesto que se asocia a problemas tan habituales como la hipertensión arterial.

Definición

La fibrilación auricular es una arritmia supraventricular caracterizada por una actividad auricular descoordinada. La arritmia irregularmente irregular. Para identificarla en el electrocardiograma nos basamos en que no pueden verse ondas P y sí oscilaciones variables de la línea de base tanto en amplitud como en intervalo entre una y otra que, a su vez, son conducidas hacia el ventrículo también de forma variable, por lo que los complejos QRS aparecen de diferentes tamaños y con diferentes intervalos entre uno y otro.

La conducción hacia el ventrículo depende de la situación del nodo aurículo - ventricular y de la rapidez de instauración de la arritmia. Los episodios agudos en pacientes jóvenes con corazones sanos se manifiestan como taquiarritmias de complejos

QRS estrechos, muy parecidos entre sí, en los que resulta más difícil identificar la irregularidad. Por el contrario, los electrocardiogramas de pacientes ancianos con mucho tiempo de evolución de la arritmia tienden a mostrar complejos QRS separados por líneas de base en las que no resulta complicado identificar el trazado irregular (Figs. 1 y 2).

Clasificación

Durante los últimos años se ha trabajado con diferentes términos que hacían referencia a la presentación, duración y persistencia de la arritmia. Si seguimos las últimas indicaciones de las guías lo correcto es hablar de:

1. Primer episodio de fibrilación auricular detectado, ya que es muy frecuente que se produzcan episodios que pasan desapercibidos para la persona que los padece y que sólo se ponen de manifiesto en registros de 24 o 48 horas del electrocardiograma.
2. Fibrilación auricular recurrente, cuando aparecen más de tres episodios.
3. Fibrilación auricular paroxística, cuando finaliza espontáneamente, lo cual es relativamente frecuente.
4. Fibrilación auricular persistente, cuando la duración supera los siete días.
5. Fibrilación auricular permanente, cuando después de un año persiste la fibrilación auricular o no se ha intentado la cardioversión o ésta ha fracasado.

Los términos no son excluyentes entre sí y, en general, para un paciente concreto se emplea el que mejor describe el episodio que estamos presenciando.

Existe además el concepto de fibrilación auricular secundaria, habitualmente, a un problema concreto como puede ser la cardiopatía isquémica, la pericarditis, la cirugía cardíaca, trastornos hormonales como el hipertiroidismo o procesos sistémicos como la sepsis con fiebre elevada o enfermedades pulmonares, EPOC, neumonía, embolia pulmonar, que producen hipoxia. En estos casos generalmente, la solución del problema pasa por resolver la causa y por ello se consideran de forma independiente al manejo de la arritmia propiamente dicha.

Magnitud del problema

La importancia de la fibrilación auricular está directamente relacionada con su elevada prevalencia, entre el 0,4% al 1% en la población general, y hasta más de un 8% en los mayores de 80



Fig. 1.

años, ya se ha señalado que está presente en el 3,6% de las personas que acuden a los servicios de urgencias españoles, y se estima que supone el 35% de los diagnósticos de alta hospitalarios en pacientes que ingresan por problemas relacionados con una arritmia, lo que tiene implicaciones en cuanto a la estancia media, calculada en torno a los cinco días, y el gasto generado que en la Unión Europea se estima en 3.000 € paciente/año.

Los pacientes que consultan por este motivo se encuadran, además, dentro de una población mayor, una edad media en los servicios de urgencias de 75 años y predominantemente de sexo femenino.

El problema no se circunscribe a la arritmia, sino que tiene que ver con las comorbilidades (la hipertensión arterial la más frecuente), y los efectos deletéreos de la arritmia cuya repercusión mayor, aparte de la limitación en la adaptación al ejercicio y en convertirse en desencadenante de insuficiencia cardíaca por fracasar el aporte del 10% auricular a la contracción del ventrículo, tiene que ver con la aparición de fenómenos tromboembólicos y sus consecuencias.

La mortalidad observada en los pacientes con fibrilación auricular es aproximadamente el doble de la observada en la población en ritmo sinusal, aunque tiene más que ver con la existencia de cardiopatía subyacente que con la propia arritmia, excepto en las mujeres en las que se asocia con un exceso de mortalidad por ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad de cualquier causa.

El problema, como se ha señalado, es la aparición de fenómenos tromboembólicos, fundamentalmente ictus, aunque pueden existir fenómenos de isquemia arterial en extremidades, renales o intestinales.

La aparición de estos problemas es independiente del tipo de fibrilación auricular que presente el sujeto, ya que se ha comprobado mediante registros de 24 horas que pueden existir episodios asintomáticos múltiples, en el mismo día o en varios días, y se ha demostrado que la capacidad trombogénica es similar.

La tasa de ictus en un paciente con fibrilación auricular y valvulopatía mitral se establece entre el 22 y el 32% anual, sin problema valvular añadido, es del 5% anual y la cardioversión asocia una complicación ictal en el 5,3% de los sucesos.



Fig. 2.

Fisiopatología

Las causas de la fibrilación auricular y sus mecanismos siguen siendo, a día de hoy, motivo de discusión. Los hallazgos anatomopatológicos más habituales son la fibrosis auricular y la pérdida de masa muscular. Se habla de fibrosis moteada yuxtapuesta a fibras musculares normales, que puede afectar al nodo sino - auricular y al nodo aurículo - ventricular. Los territorios fibróticos son los que perpetúan los circuitos de la fibrilación auricular. Otros procesos pueden conducir al mismo fin, como pueden ser la amiloidosis, hemocromatosis, endocrinopatías, o la dilatación auricular secundaria a cualquier evento cardiovascular: hipertensión, insuficiencia cardíaca o lesión coronaria. El mecanismo mejor entendido es el de distensión mecánica, según el cual el aumento de tamaño de la aurícula y la tensión de las fibras musculares da lugar a estímulos para el sistema renina - angiotensina - aldosterona local y, éste, a su vez, activa a los factores de crecimiento del tejido conjuntivo y activa al enzima de conversión de la angiotensina. En algunos trabajos de investigación se ha señalado que la inhibición del SRAA y el bloqueo de los receptores AT 2 mejora e incluso previene la aparición de fibrilación auricular.

Por su parte, la propia fibrilación provoca cambios en el remodelado de las fibras miocárdicas y, prolongada en el tiempo, desencadena la denominada miocardiopatía por taquiarritmia. El remodelado auricular es uno de los factores a considerar y por ello no debe perpetuarse una arritmia salvo que los intentos de devolverla a ritmo sinusal hayan fracasado en varias ocasiones.

Los mecanismos invocados para explicar la existencia de una fibrilación son dos. Por un lado, la llamada activación focal, que se inicia en la proximidad de las venas pulmonares y desde allí se transmiten diferentes frentes de actividad fibrilar. O bien la hipótesis de múltiples frentes de ondas, microrreentradas, transmitidos como las ondas de un estanque ante un impacto, reclutando nuevos territorios a medida que se extiende el frente de onda principal. Hoy se piensa que ambas hipótesis no son excluyentes y que las dos pueden explicar el desarrollo de fibrilación auricular, el primero tendría más relación con la aparición de arritmia en corazones jóvenes y sanos y el segundo en aquellos pacientes con problemas cardíacos crónicos. Este aspecto tiene igualmente trascendencia a la hora de plantear el tratamiento más eficaz, ya que la cardioversión eléctrica tiene mayor éxito cuando el tiempo de evolución es menor, a ser posible en las primeras 24 horas, y resulta más complicada a medida que pasan los días. Otro factor no despreciable es la implicación de los fenómenos inflamatorios y de oxidación locales que podrían ser contrarrestados por fármacos muy alejados de los antiarrítmicos, como pueden ser los de la familia de las estatinas.

El mayor problema asociado a la fibrilación auricular es su potencial tromboembólico, como ya se ha señalado. La alteración en la actividad contráctil de la aurícula favorece que se formen trombos en la orejuela que, con los cambios de ritmo, pueden ser propulsados a cualquier territorio del organismo.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas que cuenta un paciente en fibrilación auricular pueden ser muy variables. La entrada en esta arritmia en una persona joven con corazón sano suele ser percibida como aparición de palpitaciones o sensación de disconfort torácico, a veces acompañado de episodios de tos paroxística no explicada u opresión o quemazón centrotorácica que puede o no modificarse con la posición, los movimientos, o permanecer inalterable con los mismos.

En personas mayores con cardiopatía establecida la entrada en fibrilación auricular puede ser el detonante para un episodio de insuficiencia cardíaca aguda, manifestado como disnea de esfuerzo, de reposo, como ortopnea o disnea paroxística nocturna. Tras varios días de evolución los síntomas estarán referidos a los propios de la insuficiencia cardíaca más que a los de la arritmia. Pero lo contrario también es factible y un paciente en insuficiencia cardíaca crónica, más o menos compensada, puede en un momento dado presentar una agudización de sus síntomas por la entrada en una fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida.

En otros casos, la fibrilación auricular es un síntoma más en el cortejo sintomático de problemas respiratorios, síndrome anémico, síndrome febril o problemas de cualquier otro tipo en un paciente que hasta ese momento no había manifestado ninguna alteración en la frecuencia de su ritmo cardíaco.

Otra situación compleja es la de la arritmia que ocurre en el contexto de una cardiopatía isquémica aguda. En este caso el abordaje y terapéutica a desarrollar es diferente del resto de supuestos. Y tampoco es infrecuente que la persona que experimenta una fibrilación auricular permanezca asintomática para la misma. De ahí las conclusiones de los estudios con monitorizaciones pro-

longadas en los que se ha verificado que más de dos tercios de los episodios que puede experimentar un paciente no son percibidos y deben ser considerados como situaciones de igual riesgo que las identificadas.

No resulta tampoco extraño que la sintomatología se asocie con la de la complicación tromboembólica de la arritmia en forma de síncope, accidente isquémico transitorio en territorio vertebrobasilar o en territorio carotídeo o como dolor de difícil descripción en una extremidad o en el abdomen. No siempre es sencillo identificar que un miembro está isquémico por un proceso embólico originado en una fibrilación auricular, aunque, en las extremidades inferiores existen menos dudas cuando aparece dolor agudo, palidez y ausencia de pulso. Sin embargo, en la extremidad superior, al disponer la mano de una vascularización doble a través del arco palmar, el síntoma referido puede ser únicamente una sensación de dolor/entumecimiento, sin acompañarse de frialdad ni palidez. Para buscar la lesión hay que palpar el pulso en todo el territorio de la arteria radial, cubital y braquial hasta el punto en el que deja de identificarse tras una intensificación en la palpación.

La isquemia mesentérica representa igualmente otro problema de difícil diagnóstico. Los pacientes refieren dolor abdominal con o sin otros síntomas acompañantes que pueden resultar inespecíficos y en la exploración inicial no se identifica ningún signo que lo sugiera. El problema es que si no se actúa en la fase inicial las tardías están abocadas a una pésima solución, si es que existe alguna. De ahí que deba ser un dato de atención la existencia de dolor en un paciente de edad, con antecedentes de fibrilación auricular, en el que exista desproporción entre la intensidad del dolor y los datos de exploración. Si evidenciamos esto, es preciso insistir y perseguir el diagnóstico de isquemia intestinal.

La isquemia renal es igualmente otra gran desconocida que puede ser fácilmente ignorada si no se piensa en ella. El cuadro de dolor tipo cólico, sin aparición de datos muy llamativos en el sistemático de orina y con elevación discreta de la creatinina fosfoquinasa, son los parámetros que nos deben poner sobre la pista.

Evaluación

Como cualquier otro proceso la evaluación de la fibrilación auricular pasa por una historia clínica exhaustiva y una exploración física minuciosa. En el interrogatorio vamos dirigidos a los síntomas experimentados, el tiempo de evolución de los mismos, ya que veremos que es crucial en la toma de decisiones; a saber si se trata de una arritmia conocida o no, si ya había sido tratada y en este caso con qué y cuál había sido el éxito o fracaso de los diferentes tratamientos. Qué fármacos se han probado en los tratamientos previos y la tolerancia o no a los mismos, sus efectos secundarios y su cumplimiento. Otros fármacos tomados con o sin prescripción médica introducidos o no de forma reciente. Y cualquier otro síntoma o signo que pueda asociarse a la existencia de la fibrilación auricular.

Además de la exploración física que recoge frecuencia del pulso y características de éste, presión arterial, saturación de oxígeno, auscultación cardíaca y pulmonar, entre otras, se obtendrá una telerradiografía de tórax que permita evaluar silueta cardíaca, por supuesto el electrocardiograma de doce derivaciones, y el resto de exploraciones complementarias

estarán en función del ámbito de la evaluación y el diagnóstico de sospecha. Es necesario contar siempre con un ecocardiograma que evalúe el tamaño y la función de las cavidades cardíacas, aunque no es preciso disponer de él en la urgencia. Se determinarán igualmente los valores de hormonas tiroideas, ya que su alteración suele ser una de las causas más frecuentes de la arritmia y el tratamiento con determinados antiarrítmicos como la amiodarona el responsable de múltiples alteraciones a largo plazo.

Actitud terapéutica

Partiendo de la situación de mayor gravedad a la de menor iniciaremos el recorrido por las actuaciones en la fibrilación auricular a partir de una primera pregunta que nos hacemos siempre ante todo paciente que consulta por arritmias: ¿está estable? Si lo está, continuaremos nuestras indagaciones, pero, si no lo está, la actuación debe ser inmediata. ¿Cuándo un paciente no está estable? Siempre que presente síntomas de claudicación de órgano, como puede ser la angina, la disnea, la obnubilación o bien se encuentre hipotenso, considerando que la hipotensión que genera inestabilidad es la que supone una presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg o una caída de 30 mmHg en los valores previos de la misma.

En estos casos sólo cabe una actuación que implica situar al paciente en un lugar con monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial, disponer de un acceso venoso, administrar oxígeno con gafas a dos litros minuto o en ventimask al 28 o 31%, registrar el electrocardiograma de doce derivaciones, disponer de material para reanimación cardiopulmonar si fuese necesario y proceder a cardiovertir eléctricamente con alta energía (360 julios en equipos monofásicos o 200 julios en los bifásicos) previa sedación del paciente lo que puede hacerse con benzodicepinas (midazolam) o propofol. En estos casos siempre se asocia anticoagulación con un bolo de heparina sódica o con heparina de bajo peso molecular. Hay que recordar que la cardioversión se realiza en modo sincrónico en el monitor desfibrilador, que deben prevenirse las quemaduras de la piel con una capa abundante de gel conductor en las palas y que es preciso ejercer una cierta presión para garantizar un adecuado apoyo de éstas sobre la superficie cutánea.

Si el paciente está estable, entonces nos planteamos la siguiente pregunta que está directamente relacionada con la profilaxis de los procesos tromboembólicos y con el control de la frecuencia cardíaca para aliviar la sintomatología.

Ya se ha mencionado que ésta es una arritmia con un elevado potencial embólico, es por ello que la profilaxis con la anticoagulación resulta crucial en el tratamiento agudo y crónico de la misma.

Son muchos los estudios que han demostrado que una adecuada profilaxis disminuye el riesgo embólico en los pacientes con fibrilación auricular. De la discusión sobre si era mejor antiagregar o anticoagular la segunda ha resultado ganadora, ya que se ha demostrado que la anticoagulación disminuye los accidentes cerebrovasculares en un 68% mientras que la antiagregación lo hace en un 21%. La terapéutica es, en este caso, tan eficaz que el número de pacientes tratados con anticoagulación para prevenir un ictus es de 32.

La cara opuesta de la moneda siempre es el riesgo hemorrágico, estimado entre el 0,3% al 0,5% anual que depende además de la intensidad de la anticoagulación, de la edad de los pacientes y sobre todo de lo cuidadoso que se sea en el control del INR, de manera que si se mantiene de manera estable entre 2 - 3 la probabilidad de sangrado agudo es mínima. Es preciso realizar monitorizaciones intensivas con controles variables en función de las necesidades, y sobre todo aplicar el sentido común para determinar qué pacientes son los mejores candidatos. Está demostrado que los ancianos son los más beneficiados de una correcta anticoagulación, pero hay que sopesar si existen problemas de movilidad, que implican riesgo de caídas; de visión, de memoria o de soledad, que asocian fallos en la dosificación con errores en la misma tanto al alza como a la baja; o si existe ya un alto grado de dependencia, en cuyo caso la profilaxis está sobrepasada por la propia enfermedad.

En el resto de personas la indicación de tratamiento anticoagulante se efectúa teniendo en cuenta el riesgo embólico y para ello se aplica una tabla de riesgo según la cual el criterio mayor es la presencia de enfermedad valvular, sobre todo mitral, una válvula protésica o la existencia de episodios embólicos previos. En este caso es imperioso anticoagular para evitar nuevos eventos. Los llamados factores de riesgo moderados son la insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular por debajo del 39%, la edad superior a 75 años, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial. Si se dan estas condiciones, la presencia de dos factores indica anticoagulación y la de uno dependerá de las preferencias del paciente, quien puede decantarse por la antiagregación, lo mismo que si no existen factores, en cuyo caso la elección está entre antiagregación y ningún tratamiento.

Que sea el paciente el sujeto que elige su tratamiento puede resultar llamativo para algunos médicos acostumbrados a presentar las opciones como un caso cerrado. Sin embargo, en el trabajo de Devereaux se puso en evidencia que si se les daba la opción a los pacientes a elegir entre el riesgo de ictus y el de hemorragia, presentados como tarjetas de número de pacientes tratados, la opción mayoritariamente elegida era el bajo riesgo hemorrágico. Otro aspecto a tener en cuenta es que, una vez iniciada la anticoagulación, ésta debe mantenerse de por vida, puesto que el riesgo no desaparece aunque se produzca la reversión a ritmo sinusal, salvo en los pacientes más jóvenes en los que el episodio de fibrilación puede estar asociado al llamado corazón de fiesta, en los que probablemente no se den ninguna de las premisas anteriormente enunciadas.

¿Cuál es el fármaco que debemos utilizar para anticoagular? A día de hoy no disponemos de ninguno que supere en seguridad a los antagonistas de la vitamina K comercializados (acenocumarol o warfarina) aunque existen múltiples ensayos con nuevas moléculas que pretenden perfeccionar la biodisponibilidad o la duración de acción de manera que no sean necesarios los controles estrictos de ajuste de dosis que hasta ahora representaba el principal inconveniente.

Los anticoagulantes orales actuales tienen un estrecho margen terapéutico que se ve afectado tanto por la introducción de alimentos como de fármacos nuevos y obliga a ser exquisito en el control de su nivel de acción en plasma. La introducción en

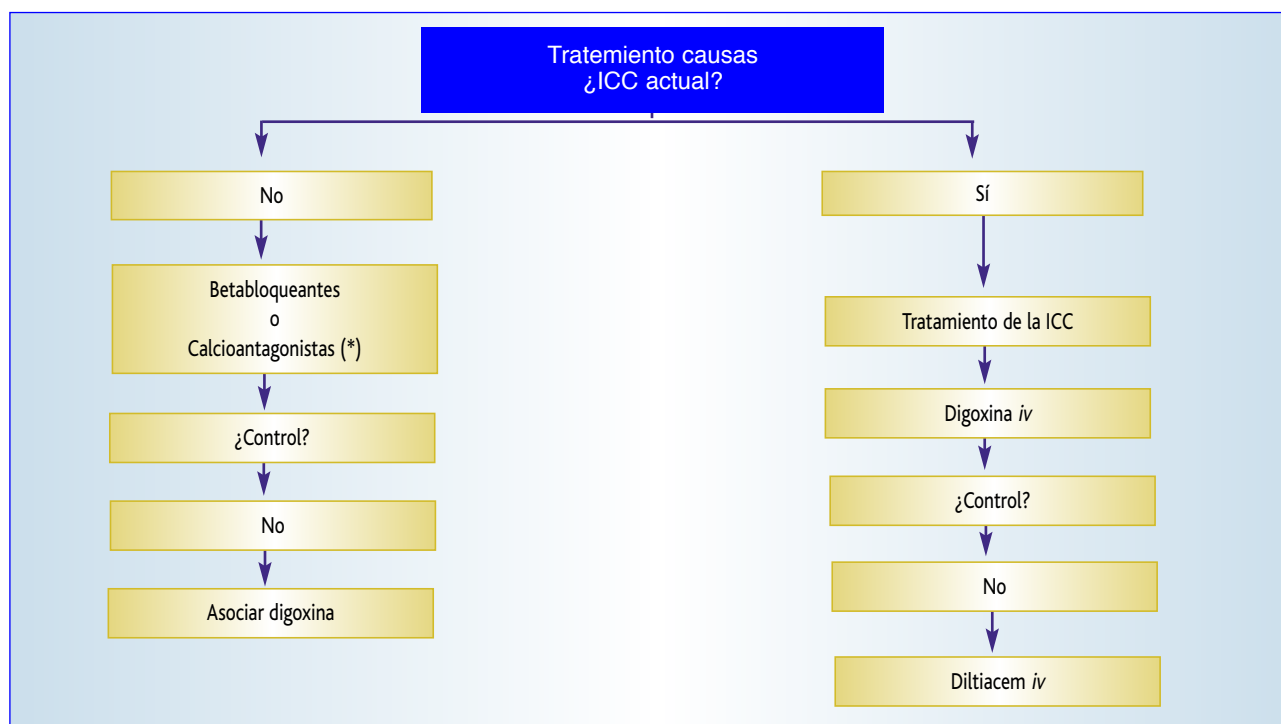


Fig. 3. Control de FC en FA en función de si existe o no IC.

la última década de las determinaciones en sangre capilar en vez de las determinaciones plasmáticas ha supuesto una mejora importante en la calidad de vida de los pacientes, quienes muchas veces se resistían a la anticoagulación por la dependencia de los controles.

Las otras alternativas a la anticoagulación oral son las heparinas en sus distintas formulaciones. Son muy útiles para las primeras fases de tratamiento cuando el anticoagulante oral aún no ha alcanzado un nivel efectivo en sangre, e incluso ha activado mecanismos procoagulantes, pero son engorrosas a largo plazo por la necesidad de administración por vía parenteral, que suele ser subcutánea. Como efectos secundarios en el uso prolongado es necesario tener en cuenta la aparición de trombopenia, osteoporosis y aparición de anticuerpos que pueden inactivarlas. Estamos a la espera de que se completen ensayos clínicos con diferentes agentes inhibidores directos de la trombina administrados por vía parenteral u oral y de algunos pentasacáridos cuya facilidad de administración podría simplificar el tratamiento de estos pacientes.

Una consideración más es que tras el procedimiento de cardioversión el paciente sin factores de riesgo que indiquen otra cosa, debe permanecer anticoagulado al menos cuatro semanas.

El siguiente problema a tener en cuenta es el control sintomático o, lo que es lo mismo, el control de la frecuencia. Suele considerarse que los valores de la frecuencia cardíaca son normales entre 60 y 100 lpm sin embargo es probable que sea más correcto situarlo entre 50 y 90. Y, desde luego si queremos alcanzar un adecuado control que permita al paciente tener una reserva ante el ejercicio lo más adecuado es plantear como objetivo de tratamiento que la frecuencia se sitúe entre 60 – 80 lpm en reposo, lo que nos da un margen de 90

– 115 lpm en ejercicio, ejercicio que puede ser simplemente vestirse si hablamos de un anciano.

En cualquier caso, el objetivo del control de la frecuencia debe ser rápido, eficaz y permitir realizar actividad física a la persona a quien tratamos. La elección del fármaco dependerá de si estamos tratando a un paciente joven que realiza actividad deportiva, a un anciano que aún mantiene suficiente agilidad para jugar con sus nietos en distintos entornos o a una persona con alta dependencia cuya actividad se reduce a cambiar de la cama al sillón.

Una segunda consideración es si va a ser preciso combinar fármacos, lo que nunca es deseable cuando manejamos arritmias, pero que si debe producirse va a guiar la elección de unos u otros por sus menores efectos secundarios.

Los grupos farmacológicos de elección para el control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular son todos aquellos que actúan enlenteciendo el nodo aurículo - ventricular. Al disminuir la capacidad de paso por el mismo el ventrículo responderá a una frecuencia menor mientras que las aurículas seguirán con su activación caótica. Betabloqueantes y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) son los fármacos que integran el arsenal para este objetivo (Fig. 3). La digoxina que también tiene efecto cronotrope negativo por acción sobre el nodo AV se reserva para aquellos casos en los que la disfunción del ventrículo no nos permite utilizar los anteriores. La digoxina es un fármaco que limitará la respuesta al ejercicio y, por lo tanto, la limitaremos al mínimo de situaciones posibles. Su indicación como primera elección se limita a la insuficiencia cardíaca activa en la que es necesario frenar la frecuencia y las otras dos familias están contraindicadas.

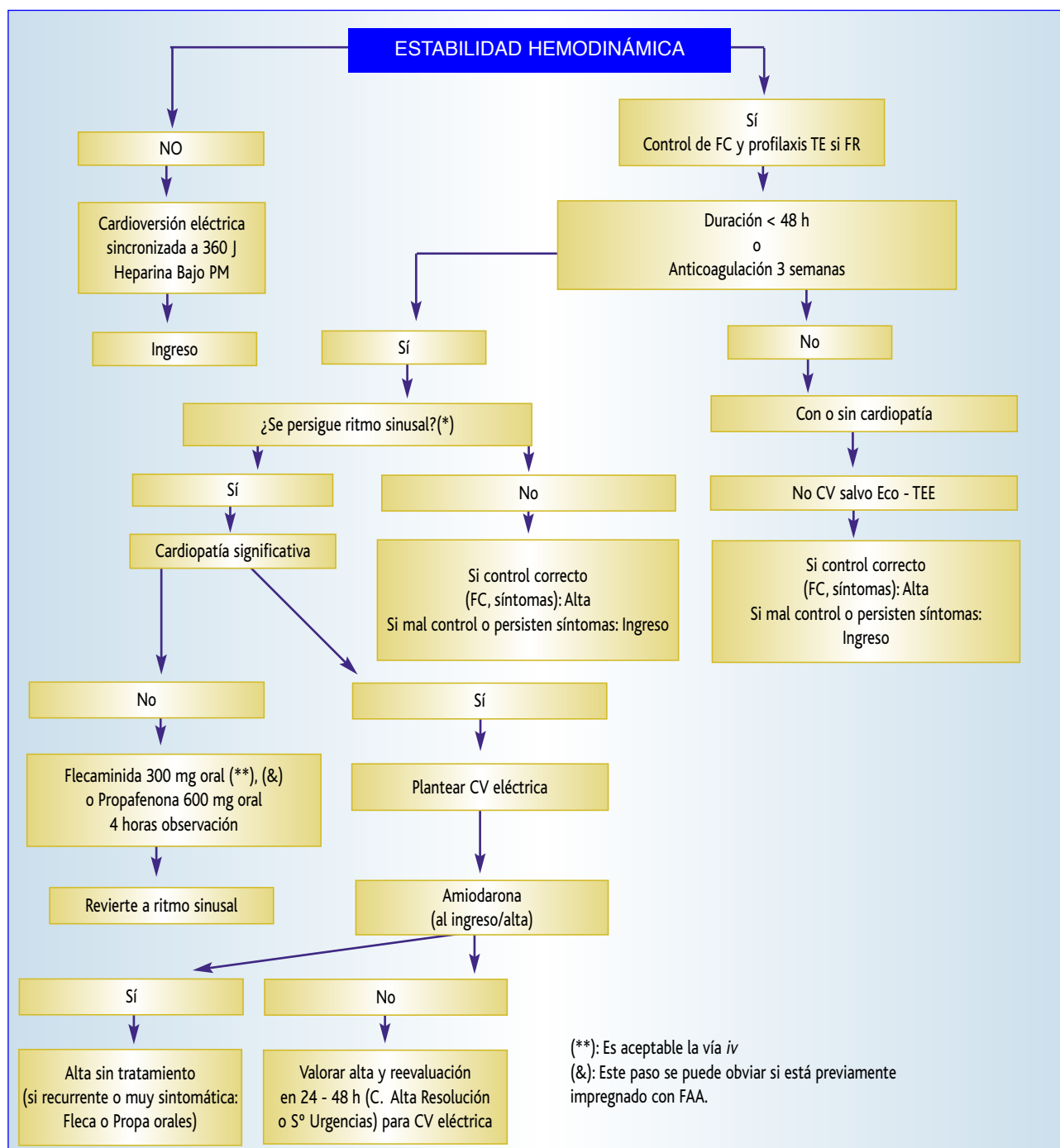


Fig. 4. Algoritmo general de manejo de la fibrilación auricular.

Elegir un betabloqueante o un antagonista del calcio va a depender de otros problemas de comorbilidad del paciente. En un bronquítico o asmático los primeros estarán contraindicados y si se trata de un paciente con cardiopatía isquémica resultarán de elección. Si va a ser necesario asociar dos antiarrítmicos, el diltiazem junto con la digoxina ofrecen menos problemas que si tratamos con antagonista del calcio y con betabloqueante, situación en la que podríamos potenciar el efecto de ambos y desencadenar un bloqueo completo del nodo A - V.

Los mismos fármacos los vamos a utilizar tanto en el ámbito de la urgencia como en el del control posterior en domicilio del paciente con fibrilación auricular.

La tercera pregunta que hay que hacerse siempre ante toda fibrilación auricular es si nos interesa recuperar el ritmo sinusal. Para que esto se produzca de forma segura, sin que se produzcan fenómenos tromboembólicos, es preciso que el paciente haya entrado en la misma en un período de tiempo inferior a 48 horas, que esté correctamente anticoagulado, es decir, que lleve al menos tres semanas con un rango de INR entre 2 y 3 o que podamos efectuar un ecocardiograma transesofágico que garantice la ausencia de trombos en la orejuela. Si estas condiciones se dan continuamos en nuestro intento de cardioversión, si no es así establecemos el control de la frecuencia y la profilaxis para posponer el intento de cardioversión al momento en el que hayamos alcanzado una correcta anticoagulación (Fig. 4).

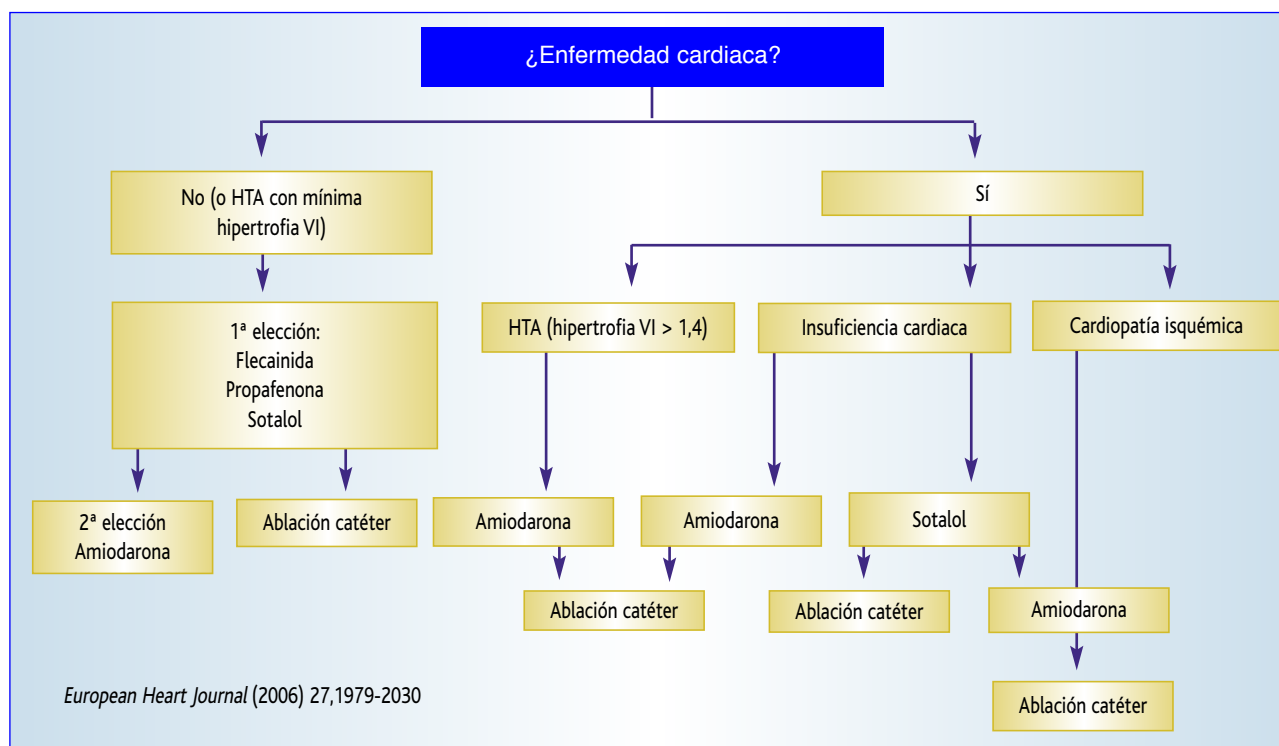


Fig. 5. Algoritmo de mantenimiento del ritmo sinusal.

Hace unos años se intentaba a toda costa recuperar en todos los pacientes en ritmo sinusal, sin embargo, varios estudios publicados entre el 2000 y el 2002 (AFFIRM, PIAF, STAF) demostraron que tanto la estrategia de mantener el ritmo sinusal como la de controlar adecuadamente la frecuencia eran igualmente eficaces, a condición de garantizar una adecuada anticoagulación y, como se ha visto recientemente una adecuada selección del grupo de pacientes que se va a incluir en cada grupo (Fig. 5).

La decisión, por tanto, debe ser individualizada, primando la seguridad frente a la efectividad.

Si nos planteamos mantener el ritmo sinusal en un paciente hay que considerar: si el episodio fue o no muy sintomático, si se trata de un episodio de fibrilación auricular paroxística o primer episodio, o si es secundaria a una enfermedad curable. En el lado opuesto se encuentran las fibrilaciones de más de un año de duración, si ya ha recibido dos cardioversiones eléctricas previas, tratamiento con más de dos antiarrítmicos, si se ha producido una recaída en menos de un mes desde el procedimiento o si existe una valvulopatía mitral o una aurícula de gran tamaño (mayor de 55 mm) que pronostica que sea poco probable mantener el ritmo sinusal. Y tampoco hay que olvidar las preferencias del paciente.

Antes de elegir el procedimiento por el cual vamos a obtener la reversión al ritmo sinusal nos planteamos una nueva consideración, a saber, si nos encontramos ante un corazón sano o enfermo. Sin necesidad de recurrir a ningún procedimiento diferente de la historia clínica, la exploración física, la radiología simple de tórax y el electrocardiograma podemos establecer este criterio: Si no existe ningún síntoma, no se ausculta ningún extratono ni ningún soplo, si la radiología no detecta cardiomegalia ni signos

de insuficiencia cardíaca y si en el electrocardiograma no se evidencian signos de bloqueo de ningún tipo ni crecimientos auriculares o ventriculares puede asumirse con una buena sensibilidad y especificidad que el corazón es sano. Se incluye en este concepto el prolapso de la válvula mitral sin insuficiencia y el corazón del hipertenso con hipertrofia leve - moderada.

Llegados a este punto la decisión se centra en si el procedimiento incluye la cardioversión eléctrica o la farmacológica. Decantarse por una u otra es más una cuestión de comodidad y hábito. Siempre se realiza eléctrica en el corazón enfermo, con la misma técnica que se explicó en el inicio del apartado y en el sano puede incluirse además la cardioversión farmacológica en la que son imprescindibles los fármacos de la clase Ic (flecaínida y propafenona). Pueden utilizarse por vía intravenosa, en cuyo caso hay que estar atento a la hipotensión, el efecto secundario más frecuente; o bien por vía oral, si el paciente está muy estable. Tiene la ventaja de tener un inicio de acción más lento por lo que no es necesario monitorizar de forma tan estrecha al paciente. La dosificación intravenosa es de 1 mg por kilo de peso, y en el caso de la formulación oral para la flecaínida de 300 mg (Tabla 1).

Este último procedimiento tiene una ventaja añadida y es que, una vez testado en el hospital su buena tolerabilidad, es factible aplicarla como terapéutica de rescate en el domicilio del paciente, lo que se ha llamado la técnica de la píldora en el bolsillo. Cuando el enfermo identifica los síntomas de presentación de la arritmia, se toma la dosis oral y permanece en reposo esperando que cause efecto.

El tiempo oscila entre 2 y 4 horas, el recomendado para mantener la observación si es la primera vez que se administra al paciente. Además de la hipotensión, otros efectos que pueden

Tabla 1. Dosis recomendadas y efectos adversos de los fármacos más usados para la cardioversión de la fibrilación auricular

Fármaco	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Efectos adversos
Flecainida	300 mg (oral) 1,5 - 3 mg/kg <i>iv</i> en 20 min	100 - 150 mg/12 h	↓TA, Flúter 1:1
Propafenona	450 - 600 mg (oral) 1,5 - 2 mg/kg <i>iv</i> en 20 min.	150 - 300 mg/8 h	↓TA, Flúter 1:1
Amiodarona	5 - 7 mg/kg <i>iv</i> en 30 min Luego 1200 mg/día (infusión continua) o 400 mg/8 h (oral).	200 mg/día	↓TA, ↑QT, Tdp, hipotensión, GI, hiper/hipotiroidismo

Abreviaturas: TA: Tensión arterial. QT: Intervalo QT. Tdp: Torsión de puntas (*torsade de pointes*). GI: Gastrointestinal. *iv*: Intravenosa. RV: Respuesta ventricular.

Tabla 2. Dosificación de los fármacos más empleados en el control agudo de la respuesta ventricular (vía intravenosa)

Fármaco	Dosis de carga	Comienzo	Dosis mantenimiento
Diltiacem	0,25 mg/kg en 2 min	2 - 7 min	5 - 15 mg/h
Verapamilo	0,075 - 0,15 mg/kg en 2 min	3 - 5 min	----
Esmolol	0,5 mg/kg en 1 min	5 min	0,05 - 0,2 mg/kg/min
Metoprolol	2,5 - 5 mg/kg en 2 min hasta un máximo de 3 dosis	5 min	----
Propranolol	0,15 mg/kg	5 min	-----
Amiodarona	5 - 7 mg/kg en 30 min. Posteriormente 1.200 mg/día (infusión continua) o 400 mg/8 h (oral)		200 mg/día
Digoxina	0,25 mg/2 h hasta máximo 1,5 mg	2 horas	0,125 - 0,25 mg/día

Abreviaturas: Min: Minutos. h: Horas.

Tabla 3. Dosificación de los fármacos más empleados en el control crónico de la respuesta ventricular (vía oral)

Fármaco	Dosis de carga	Comienzo	Dosis mantenimiento
Digoxina	0,25 mg/2 h (máximo 1,5 mg)	2 h	0,125 - 0,325 mg/día
Diltiacem	-----	2 - 4h	120 - 360 mg/día
(varias dosis)			
Metoprolol	-----	4 - 6 h	25 - 100 mg/12 h
Propranolol	-----	60 - 90 min	80 - 240 mg/día
(varias dosis)			
Verapamilo	-----	1 - 2h	120 - 360 mg/día
(varias dosis)			
Amiodarona	800 mg/día 1 semana 600 mg/día 1 semana 400 mg/día 4 - 6 semanas	1 - 3 semanas	200 mg/día

aparecer son la transformación de la fibrilación en una arritmia organizada, un flutter, que si no está enlentecido previamente el nodo puede ser conducido 1:1. Se observan también otros efectos como elevaciones del ST, en las infusiones intravenosas, o modificaciones del QT.

Los pasos siguientes se relacionan con el seguimiento del paciente. Ante un primer episodio que ha revertido a ritmo sinusal y no ha sido precedido de sintomatología acusada no

es necesario establecer ningún tratamiento. Si el episodio es recurrente o si los síntomas han sido importantes se optará por un fármaco controlador de frecuencia y los criterios de elección son los mismos que para la fase aguda. Aquí nos encontramos, además, con que en el caso de corazones enfermos en los que la utilización de betabloqueantes o calcioantagonistas puedan empeorar la función del ventrículo izquierdo el fármaco de elección como controlador de la frecuencia es la amiodarona.

Tabla 4. Posología y efectos secundarios de los antiarrítmicos más comúnmente usados para el mantenimiento del ritmo sinusal postcardioversión

Fármaco	Dosis	Efectos adversos
Flecainida	100 - 150 mg/12 h	TV, IC, conversión a flúter auricular
Propafenona	150 - 300 mg/8 h	TV, IC, conversión a flúter auricular
Sotalol	80 - 160 mg/12 h	IC, Tdp, bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo (en hiperreactividad bronquial)
Amiodarona	200 mg	Toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, fotosensibilidad, depósitos corneales decoloración cutánea, hipo/hipertiroidismo, polineuropatía, neuropatía óptica, interacción con acenocumarol, bradicardia, torsades de pointes (infrecuente)

En las tablas 2, 3 y 4 se recogen las diferentes dosificaciones de los fármacos más utilizados.

El último comentario se dirige a las nuevas terapéuticas con intención curativa en la fibrilación auricular. En pacientes seleccionados la ablación con catéter ha resultado un procedimiento cuyo desarrollo plantea importantes expectativas, aunque no es objeto de este capítulo.

Bibliografía

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. *Europace* 2006;8:651-745.

Martin A, Merino JI, Arco C, et al. Documento de consenso para el manejo de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:881-816.

AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002;143:991-1001.

Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007 Oct;100(10):599-607. *Epub* 2007 Sep 10. Review.

Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007 Aug 18;370(9587):604-18. Review.

Iravanian S, Dudley SC Jr. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008 Jun;5(6 Suppl):S12-7. *Epub* 2008 Mar 4. Review.

Valvulopatías más frecuentes en la práctica del internista

J. Palacios

Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

En los países occidentales, el mejor nivel de vida ha ocasionado en las últimas décadas un importante aumento de la esperanza de vida y una reducción de la fiebre reumática, lo que ha llevado a un cambio en la etiología y en la prevalencia de las valvulopatías: incremento de la causa degenerativa, asociada a la edad avanzada y, por tanto, de las valvulopatías asociadas a ella (estenosis aórtica e insuficiencia mitral) y disminución de la causa reumática y, por ende, de la estenosis mitral. Otras causas, como las congénitas, las inflamatorias y la endocarditis infecciosa, se mantienen estables. Además, la mayor edad asociada a las valvulopatías ha hecho que los pacientes tengan mayor morbilidad, más incidencia de enfermedad coronaria y, en algunos casos, una diferente presentación clínica.

Estenosis aórtica (EA)

Etiología

Representa un típico ejemplo del cambio epidemiológico apuntado anteriormente. Tanto en Europa como en Estados Unidos es actualmente la valvulopatía más frecuente, afectando a poblaciones seniles (habitualmente octogenarias) con enfermedad coronaria en la mitad o más de los casos. Sin embargo, aunque se sigue denominando "degenerativo" (uso y desgaste por el envejecimiento), el proceso causante (iniciado con la esclerosis aórtica) es activo e inflamatorio, muy similar a la aterosclerosis: ambas entidades se asocian a los mismos factores de riesgo cardiovascular y poseen casi idénticos hallazgos histológicos (infiltrado de lípidos y de células inflamatorias), aunque con una especial tendencia a la calcificación en la EA por la participación de factores osteogénicos en las últimas etapas de su patogenia. Asimismo, los pacientes con EA "degenerativa" tienen mayor riesgo de muerte cardiovascular y de infarto agudo de miocardio. Esto ha implicado el intento de prevenir o ralentizar la progresión de la enfermedad con los mismos fármacos eficaces en la aterosclerosis. Así, las estatinas han demostrado reducir la progresión de la severidad de la EA en pacientes con válvulas aórticas calcificadas, aunque quizás su principal papel preventivo esté en las fases iniciales del proceso (esclerosis aórtica), antes de que aparezca la calcificación, lo que tiene una importancia epidemiológica considerable. Otros fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) no han demostrado eficacia en este objetivo.

Fisiopatología y clínica

La EA impide la normal eyección del ventrículo izquierdo (VI), causando sobrecarga de presión de éste, lo que conlleva la aparición de hipertrofia compensadora del VI para mantener el volumen latido y reducir la tensión de la pared. Sin embargo, este mecanismo, inicialmente protector, se acompaña de aumento del colágeno miocárdico y, por tanto, de disminución de la distensibilidad del VI, causante de la disnea y de la insuficiencia cardíaca (IC) izquierda de mecanismo diastólico. En fases más avanzadas, la hipertrofia del VI no es suficiente para vencer la obstrucción a su eyección, apareciendo disfunción sistólica y, por tanto, síntomas y signos de bajo gasto cardíaco. En etapas más evolucionadas, el aumento persistente de la presión telediastólica (PTD) del VI y de la presión capilar pulmonar (PCP) produce hipertensión pulmonar (HTP) e IC derecha.

La hipertrofia del VI, debido al aumento de la contractilidad, aumenta las demandas miocárdicas de O_2 , que junto al deterioro del llenado ventricular con la subsiguiente reducción del flujo coronario, favorece la aparición de isquemia miocárdica y, por tanto, de angina de pecho. La presencia de enfermedad coronaria empeoraría estos fenómenos y el pronóstico de la enfermedad.

El tercer síntoma capital de la estenosis aórtica es el síncope. Puede deberse al bajo gasto obstructivo, máxime con el esfuerzo, pero sobre todo al aumento de sensibilidad de los mecanorreceptores del VI, estimulados por su pobre llenado diastólico, dando lugar a un mecanismo "vagal". En algunos casos, la intensa fibrosis o calcificación del anillo aórtico, próximo al haz de His, se acompaña de bloqueo A - V.

¿Cómo se diagnostica?

En la exploración, el signo característico de la EA es un soplo eyectivo, romboidal y rudo en el foco aórtico y en el borde esternal izquierdo alto, irradiado a ambas carótidas y muy frecuentemente al ápex cardíaco. La cercanía de la cúspide del soplo al segundo ruido indica severidad de la estenosis, mientras que el soplo disminuye con la disfunción sistólica del VI. El pulso carotídeo es de pequeña amplitud y anácrótico (lento con muescas en su ascenso), expresando la dificultad de transmisión de la elevada presión sistólica del VI a la circulación arterial. Por igual motivo, la presión arterial suele ser baja y "pinzada". La presencia de hipertrofia y disfunción

diastólica del VI se traducen en una onda "a" palpable y en 4º tono en el ápex, hallazgos que desaparecen con la fibrilación auricular (FA).

Sin embargo, estos signos exploratorios son clásicos, basados en épocas en que la EA ocurría en edades más jóvenes. En la actualidad, la enfermedad aparece en ancianos, con aumento de la rigidez de las arterias de conductancia y con hipertensión arterial, lo que hace que el pulso carotídeo no sea anácroto ni parvus (sino saltón) y que la presión arterial no sea baja (con frecuencia está elevada). Esto tiene una importante repercusión clínica, ya que dificulta la valoración de la severidad de la EA y obliga, a veces, a tratar la hipertensión arterial (hecho impensable hace años) para reducir la presión sistólica del VI, magnificada por el gradiente valvular, y la tensión de la pared del mismo.

Utilidad de los estudios complementarios

ECG

La EA severa se acompaña de crecimiento del VI con alteraciones secundarias de la repolarización. No es raro encontrar pobre crecimiento de las ondas "r" u ondas Q en las derivaciones precordiales derechas, que simulan necrosis anteroseptal, debido a la desviación del septo interventricular a la izquierda por la hipertrofia del VI. Son menos frecuentes los bloqueos de rama. La elevación de la PTD del VI se manifiesta por dilatación de la aurícula izquierda (AI) o FA.

Radiografía de tórax

Muestra cardiomegalia a expensas del VI y, a veces, de la AI. Ofrece información pronóstica con la aparición de congestión pulmonar y de hipertensión pulmonar, si la hubiere. Frecuentemente se observa la calcificación valvular en la proyección lateral.

Ecocardiograma (ECO) - Doppler

Hoy día es el método principal para la valoración diagnóstica y pronóstica de la EA, máxime cuando el cateterismo cardiaco no está exento de riesgo al intentar cruzar la válvula estenótica. Las variables que se deben valorar son la severidad de la EA (área valvular y velocidad máxima del flujo aórtico), el grado de calcificación valvular, la función sistólica y diastólica del VI, la presión pulmonar, el grado de dilatación y de ateromatosis de la aorta ascendente (importante para evaluar el riesgo de ictus en caso de cirugía), la evolución de la severidad de la estenosis y de la calcificación valvular y la presencia y severidad de otras valvulopatías.

En ocasiones debe realizarse ECO de estrés con Dobutamina para valorar la reserva contráctil del VI cuando hay disfunción sistólica severa del mismo, junto a gradiente de presión bajo a través de la válvula, con el fin de preveer el potencial beneficio del tratamiento quirúrgico en estos casos.

Prueba de esfuerzo

Tradicionalmente ha estado contraindicada en los pacientes con EA severa. Sin embargo, en la actualidad puede deparar datos pronósticos importantes. Sigue siendo una contraindicación en los pacientes sintomáticos o con disfunción severa del VI, pero en aquellos asintomáticos, la respuesta de la presión arterial al esfuerzo marca el pronóstico. La supervivencia a los 2 años en los casos en que la presión arterial no aumenta o

desciende es del 19% frente al 85% en los que asciende normalmente.

En cambio, la prueba de esfuerzo no es útil para descartar enfermedad coronaria, incluso con estudios isotópicos de perfusión miocárdica, debido a la hipertrofia del VI y a la presencia de isquemia miocárdica en la EA con coronarias normales.

Cateterismo cardiaco

En la actualidad, la valoración hemodinámica de la EA no debe basarse en el cateterismo cardiaco, a no ser que el ECO - Doppler transtorácico o transesofágico sea de mala calidad o imposible de realizar. En cambio, la única forma de descartar enfermedad coronaria es la coronariografía, obligada previamente a la cirugía valvular en los varones mayores de 40 años y en las mujeres mayores de 50 años o cuando exista clínica de angina. Para tal fin, la normalidad del angioTAC coronario multicorte puede ser útil.

Monitorización electrocardiográfica con Holter

En los pacientes con EA y síncope, sobre todo en presencia de bloqueo A - V de primer grado o de rama izquierda, el Holter puede poner de manifiesto grados más avanzados de bloqueo A - V y, por tanto, la indicación de implante de marcapasos. También puede estar indicado en los pacientes con extrasístoles ventriculares en el ECG basal.

Historia natural y factores pronósticos

Estudios antiguos demostraron que la EA cursa asintomática durante años por la adaptación del VI, pero que la aparición de síntomas conlleva a la muerte precoz en ausencia de tratamiento quirúrgico: la IC en 2 años, el síncope en 3 y la angina en 5.

Sin embargo, hay factores pronósticos claramente asociados a menor supervivencia sin episodios cardiacos en los pacientes sin síntomas: la disfunción sistólica del VI, la velocidad máxima del flujo aórtico > 4 m/sg (área valvular $< 0,75$ cm² en presencia de función sistólica normal del VI), el cambio evolutivo de la misma y la calcificación severa de la válvula aórtica, explicable porque ésta se asocia a una rápida progresión (meses) de la severidad de la EA. Ya se ha señalado la capacidad pronóstica del comportamiento de la presión arterial con el esfuerzo. Estudios más recientes han señalado que la edad, la insuficiencia renal y la inactividad en pacientes seniles asintomáticos tienen un poder predictivo mayor que el área valvular para mortalidad, lo que hace replantearse la cirugía en los enfermos ancianos con estas comorbilidades. Por otra parte, entre los pacientes asintomáticos es excepcional la muerte súbita (0,4% anual), según se ha observado en análisis sistemáticos de las series publicadas.

Tratamiento

Médico

Los casos asintomáticos y en las etapas precoces de la enfermedad pueden beneficiarse de las estatinas para retrasar la progresión de la estenosis, sobre todo en presencia de factores de riesgo. En los pacientes con IC diastólica se administrarán diuréticos para reducir la PTD del VI y la congestión pulmonar hasta la cirugía, debiendo estar contraindicados los betablo-

queantes, el diltiazem y el verapamilo por su efecto inotrópico negativo (la hipercontractilidad del VI es necesaria para vencer la obstrucción a la eyección). Al contrario, en las situaciones graves de bajo gasto cardiaco son necesarios los fármacos inotrópicos, como la digital, y se evitarán los vasodilatadores. Si existe hipertensión arterial asociada se usarán los IECAs, los ARA-II y los diuréticos. Por último, hay que recordar que, al igual que en otras valvulopatías, debe hacerse profilaxis de endocarditis infecciosa.

Quirúrgico

Existe unanimidad de que los pacientes sintomáticos deben ser sometidos a reemplazo valvular aórtico, de forma preferente cuando la función del VI es normal, e inmediata cuando hay IC o disfunción del VI.

En los pacientes asintomáticos existen más controversias, pero las guías de las principales sociedades de cardiología (basándose en los datos pronósticos expuestos previamente) coinciden en ligeros matices, en aconsejar el tratamiento quirúrgico en:

- Pacientes con área valvular $< 0,75 \text{ cm}^2$ (velocidad máxima del flujo aórtico $> 4 \text{ m/s}$).
- Pacientes con área valvular entre $0,75$ y 1 cm^2 cuando concurren:
 - Disfunción sistólica del VI en reposo.
 - Disfunción sistólica del VI con el esfuerzo (respuesta anormal de la presión arterial).
 - Calcificación valvular moderada – severa.
 - Enfermedad coronaria asociada.
 - Arritmias ventriculares graves.
 - Hipertrofia severa ($> 15 \text{ mm}$) del VI en ausencia de hipertensión arterial.

Los casos asintomáticos sin estas características serán revisados clínicamente cada 6 meses y con ECO - Doppler cada 6 a 12 meses, indicándose la cirugía si aparecen síntomas o disfunción del VI o si progresan de forma rápida la severidad de la estenosis y/o la calcificación valvular. Otra indicación quirúrgica será la necesidad de cirugía de la raíz aórtica, coronaria o de otra valvulopatía grave.

¿Cuál es la evolución de la disfunción del VI? Numerosos estudios han demostrado que la sustitución valvular aórtica mejora significativamente e, incluso, normaliza aquélla. Sin embargo, hay pacientes con disfunción grave y gradiente de presión bajo, en los que es crucial dilucidar si tienen una miocardiopatía dilatada con EA leve o disfunción del VI secundaria a EA severa y, en este caso, si el deterioro de la función del VI es reversible. El estudio con ECO de estrés con dobutamina resuelve estas cuestiones al demostrar la presencia o ausencia de reserva contráctil del VI. Los enfermos con reserva contráctil se benefician significativamente de la cirugía frente al tratamiento médico, mientras que aquellos sin reserva contráctil, aun teniendo mejores resultados con el tratamiento quirúrgico, muestran un pobre pronóstico, por lo que en ellos debería considerarse la posibilidad de trasplante cardiaco.

Otra cuestión es la conveniencia de operar a los pacientes ancianos, cada vez más frecuentes. La experiencia ha demostrado que la única contraindicación en este grupo de edad es la comorbilidad grave (insuficiencia renal, dependencia para la vida diaria), asumiendo una mayor mortalidad operatoria (5%

al 15% frente al 3% al 5% en los menores de 70 años) y una incidencia del 10% de embolia cerebral por la calcificación de la aorta ascendente. La supervivencia tras la cirugía es similar a la esperada en la población general de similar edad. Son preferibles las bioprótesis.

Otros tratamientos invasivos. La valvuloplastia aórtica con balón debe considerarse actualmente sólo como una solución "puente", dada su pobre evolución a medio plazo. Sus indicaciones son: *shock* cardiogénico y fracaso multiorgánico, necesidad de cirugía no cardiaca urgente o vital, contraindicación transitoria para la cirugía cardiaca o como terapia paliativa en pacientes con enfermedades malignas, cuando la EA es severa y sintomática.

En los últimos años se ha propuesto, con buenos resultados, el implante valvular aórtico por vía percutánea femoral o a través del ápex del VI, reservado para los enfermos con contraindicación para la cirugía, aunque no está exento de riesgo. Para su realización se requieren ciertas condiciones anatómicas vasculares (tamaño adecuado de las arterias femorales e ilíacas, ausencia de tortuosidad y aterosclerosis severas en el trayecto de la aorta) y centros con experiencia y con cirugía cardiaca disponible.

Insuficiencia aórtica (IA)

Etiología y epidemiología

La etiología y la prevalencia de la IA permanecen más o menos estables en el mundo occidental. Conviene separar las causas que afectan directamente a la válvula, como la congénita (aorta bicúspide), la reumática, la endocarditis infecciosa y la inflamatoria (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante), de aquellas en que la IA se debe a dilatación de la aorta ascendente, como la anulectasia y el aneurisma (síndrome de Marfan) aórticos, en que se dilata el anillo aórtico, pero con anatomía valvular normal. En la disección aórtica, alguna de las valvas queda sin soporte. La técnica quirúrgica es diferente en unas u otras causas.

Fisiopatología y síntomas

La fisiopatología y la presentación clínica son diferentes según la IA sea crónica (la más frecuente) o aguda. Toda IA conlleva aumento de la precarga del VI secundaria al volumen regurgitante diastólico. En la forma crónica, el VI se adapta con dilatación progresiva e hipertrofia concéntrica, con lo que no se eleva la PTD ni se reduce el gasto cardiaco, respectivamente. Estos dos mecanismos permiten que los pacientes permanezcan asintomáticos durante largos años hasta que el remodelado del VI reduce su contractilidad y aparece la IC en forma de disnea o de bajo gasto cardiaco. Con menos frecuencia puede haber angina por la gran dilatación del VI (que aumenta la tensión de su pared) y por la disfunción diastólica (que deteriora el flujo coronario).

En cambio, en la forma aguda no hay tiempo para que actúen los mecanismos compensadores mencionados, de tal forma que el volumen regurgitante ha de ser manejado por un VI no dilatado ni hipertrófico, dando lugar a una grave elevación de su PTD (con el subsiguiente edema de pulmón) y al bajo gasto cardiaco (hipotensión arterial e, incluso, *shock* cardiogénico).

¿Cómo se diagnostica?

También la exploración es totalmente diferente en las formas crónica y aguda. En la IA crónica, el hallazgo diagnóstico es el soplo diastólico precoz (a partir del 2º ruido) de alta frecuencia, a veces, irradiado al ápex. El soplo de Austin Flint (que simula al de la estenosis mitral) es raro, pero no así el tercer tono. Suele aparecer soplo sistólico secundario al aumento del flujo eyectivo. El pulso carotídeo es céler o en martillo de agua (saltón con ascenso y descenso muy rápidos), expresando la presión arterial diferencial, o presión del pulso, aumentada. La amplitud del pulso puede ocasionar el signo de Corrigan (pulso carotídeo visible) y el de Quincke (oscilación del pulso capilar al presionar las uñas). La punta del corazón está desplazada a la izquierda y su palpación es hipercinética.

En cambio, en la IA aguda, debido a su fisiopatología, pocos o ninguno de estos hallazgos están presentes. El soplo diastólico es muy corto e, incluso, inexistente. Puede haber soplo eyectivo debido al hiperflujo aórtico, así como soplo de Austin Flint. Como la contractilidad del VI no está reducida y no hay dilatación del mismo, no existe tercer tono, sino 4º ruido y primer tono apagado, ambos por la PTD elevada del VI. El ápex cardíaco no está desplazado a la izquierda. El pulso carotídeo no es céler, sino pequeño y alternante y la presión arterial diferencial está reducida. En general, el estado hemodinámico es de edema agudo de pulmón y de bajo gasto cardíaco en ausencia de cardiomegalia radiológica. La sospecha diagnóstica debe establecerse por los datos de su causa: endocarditis infecciosa o disección aórtica tipo A.

Utilidad de los estudios complementarios

ECG

El hallazgo característico de la IA crónica es el crecimiento del VI con o sin alteraciones secundarias de la repolarización, que suele estar ausente en la forma aguda.

Radiografía de tórax

Es típica la dilatación de la aorta ascendente y del VI, que confiere una silueta cardíaca en forma de "cisne". Puede servir para detectar IC.

ECO - Doppler

Como en todas las valvulopatías, el ECO - Doppler aporta datos diagnósticos y pronósticos capitales. Sirve para cuantificar el grado de severidad y los mecanismos responsables de la IA, valorar los diámetros y la función del VI y medir los diámetros de la aorta ascendente (anillo aórtico, senos de Valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente), lo que es de gran utilidad para indicar la cirugía en algunos casos, así como para planificar la técnica a seguir. En la forma aguda, además de confirmar su causa, se objetiva cierre precoz de la válvula mitral debido a la elevación grave de la PTD del VI.

ECO o ventriculografía de esfuerzo

En casos seleccionados (pacientes asintomáticos con gran dilatación del VI) pueden ser de ayuda para comprobar la clase funcional y la respuesta de la FEVI al ejercicio.

Cateterismo cardíaco

Hoy día sólo está indicado si el ECO no es de suficiente calidad. La coronariografía es obligada según el sexo y la edad de

los pacientes y la presencia de angina (igual que en las restantes valvulopatías) antes de la cirugía, a no ser que ésta sea urgente en la IA aguda.

Historia natural y factores pronósticos

Ya se ha señalado que los pacientes con IA crónica permanecen largos años asintomáticos, pero aun así, no todos tienen igual evolución clínica. Es clásico el siguiente esquema:

- Pacientes asintomáticos con función sistólica del VI normal:
 - Progresión a síntomas y/o disfunción del VI: < 6% al año.
 - Progresión a disfunción asintomática del VI: < 3,5% al año.
 - Muerte súbita: < 0,2% al año.
- Pacientes asintomáticos con disfunción del VI:
 - Progresión a síntomas cardíacos: > 25% al año.
- Pacientes sintomáticos:
 - Tasa de mortalidad: > 10% al año.

De aquí se desprende que la aparición de síntomas y la disfunción del VI son factores pronósticos capitales. La clase III o IV de la NYHA se acompaña de una supervivencia del 28% a los 5 años. En los asintomáticos no ha de esperarse a que tengan disfunción del VI: aquellos con FEVI < 55% (casi normal) muestran una supervivencia del 54% a los 10 años frente al 83% en los que tienen una FEVI ≥ 55%, incluso tras ser operados, según los resultados de la Clínica Mayo. Aún más, en los casos sometidos a cirugía, la FEVI < 50% depara una pobre supervivencia cuando la clase funcional es III o IV de la NYHA en comparación con los pacientes con FEVI ≥ 50% e igual clase funcional. El otro gran factor pronóstico es la dilatación del VI: un diámetro telesistólico (DTS) del VI ≥ 55 mm (índice de DTS ≥ 25 mm/m²) se asocia a una supervivencia del 34% a los 10 años frente a un 81% con valores menores. Por último, la respuesta anormal de la función contráctil del VI al esfuerzo también se acompaña de un mal pronóstico.

En los pacientes con dilatación o aneurisma de la aorta ascendente debe evaluarse su diámetro, toda vez que podría ocasionar disección, independientemente de la severidad de la IA.

Tratamiento

Médico

Desde antiguo se han usado los vasodilatadores arteriales (hidralazina) con el fin de reducir el volumen regurgitante al favorecer el volumen anterógrado, preservando así la dilatación progresiva del VI. La nifedipina ha demostrado, con menos efectos secundarios, cumplir este objetivo, así como los IECAs (que además protegerían del remodelado del VI). Por tanto, son fármacos recomendados en pacientes asintomáticos y sin indicación de cirugía, pero nunca en sustitución de ésta. Es obvio señalar que están contraindicadas todas las drogas inotrópicas negativas. Por otra parte, no es aconsejable la bradicardia en estos pacientes, toda vez que el volumen regurgitante aumentaría. Cuando hay IC y disfunción relativa del VI, los diuréticos y la digital son necesarios hasta la operación.

En los casos con aneurisma de la aorta ascendente y sin insuficiencia valvular significativa, los betabloqueantes pueden proteger contra el riesgo de disección.

Quirúrgico

La indicación quirúrgica en los pacientes con IA se basa en los factores pronósticos ya citados y se representa en la Figura 1, siguiendo las directrices del Colegio Americano de Cardiología (ACC)/ Asociación Americana el Corazón (AHA). Las normas de la ESC son muy similares, aunque los valores del DTD y del DTS del VI son > 70 y > 50 mm, respectivamente, en lugar de > 75 y > 55 mm. No obstante, en los casos con función de VI muy deprimida ($\text{FEVI} < 25\%$) los resultados quirúrgicos son pobres, por lo que tras una valoración individualizada habría que sopesar la indicación de trasplante cardiaco, sustitución valvular o tratamiento médico.

Cuando hay aneurisma de la aorta ascendente se usa un tubo de dacron con prótesis valvular incorporada con reimplante de las arterias coronarias (técnica de Bono – Bentall) o la variante de David con implante de la válvula nativa. En los niños ha mostrado buenos resultados la técnica de Ross, consistente en el autoinjerto pulmonar en la válvula aórtica con implantación de una prótesis en la válvula pulmonar.

Estenosis mitral (EM)

Etiología y epidemiología

La fiebre reumática sigue siendo la principal causa de la EM, aunque su prevalencia ha disminuido en los países desarrollados. La etiología congénita e inflamatoria (lupus diseminado) es muy rara.

Fisiopatología y síntomas

La EM eleva la presión en la AI, que lleva a su dilatación progresiva y, por tanto, a la FA y a las embolias sistémicas, en cuya génesis también influyen factores trombogénicos liberados por el endotelio auricular. La presión elevada en la AI se transmite a la PCP, dando lugar a los síntomas de IC izquierda y a la hemoptisis. Finalmente, en etapas más avanzadas, la elevación crónica de la PCP ocasiona cambios estructurales en el lecho vascular pulmonar con la subsiguiente HTP, disfunción del VD e insuficiencia tricúspide, apareciendo IC derecha y bajo gasto cardiaco.

¿Cómo se diagnostica?

En la EM sin HTP, el único signo característico en la exploración es la auscultación valvular: arrastre presistólico, debido a la contracción auricular, por lo que desaparece cuando hay FA; chasquido de apertura de las valvas mitrales, ocasionado por la apertura rígida de las mismas y que puede no estar presente cuando aquéllas están calcificadas; y el retumbo diastólico, soplo de baja frecuencia separado del 2º ruido a partir del chasquido. La severidad de la EM se aprecia por la cercanía del chasquido de apertura al 2º tono cardiaco. También pueden encontrarse chapetas males.

Con la aparición de HTP, la exploración muestra signos de IC derecha, elevación de la presión venosa yugular, VD palpable, aumento del componente pulmonar del 2º ruido y soplo de insuficiencia tricúspide. El soplo de insuficiencia pulmonar (de Graham – Still) es más raro. Se pueden observar caquexia y cianosis en las fases más evolucionadas de la enfermedad.

Utilidad de los estudios complementarios

ECC

Muestra dilatación de la AI o FA. En los casos con HTP se objetiva crecimiento del VD.

Radiografía de tórax

El signo más típico de la EM es la dilatación de la AI. Es de importante ayuda para detectar IC izquierda e HTP, en cuyo caso puede haber dilatación de las cavidades derechas. En la proyección lateral puede verse la calcificación de la válvula mitral cuando existe.

ECO – Doppler

Es el método de elección para valorar la severidad de la EM y la anatomía valvular. En este sentido, es importante la determinación del “score” mitral, sistema de puntuación sobre la flexibilidad, la fibrosis y la calcificación de las valvas y de las cuerdas tendinosas, así como sobre el grado de insuficiencia mitral acompañante, siendo indispensable para decidir sobre la indicación de valvuloplastia mitral con balón. También aporta información sobre el tamaño de la AI, el grado de HTP y, de haberla, sobre la severidad de la insuficiencia tricúspide y el tamaño y la función del VD, la presencia y gravedad de otras valvulopatías.

Deberá realizarse por vía transesofágica (TE) siempre que se planifique la valvuloplastia percutánea para detectar trombos en la orejuela de la AI, no visibles por vía transtorácica (TT), en cuya presencia no es posible dicho tratamiento. También está indicada esta técnica cuando el estudio por vía TT no sea de calidad aceptable.

Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo es muy útil en la EM para objetivar la clase funcional y para valorar la respuesta de la frecuencia cardiaca, sobre todo en casos con FA, ya que la excesiva taquicardia puede empeorar gravemente la capacidad de esfuerzo, aun en ausencia de EM severa.

El ECO de esfuerzo sirve para medir la elevación de la presión pulmonar con el ejercicio.

Cateterismo cardiaco

Actualmente no es necesario el estudio hemodinámico en la mayoría de los pacientes con EM. No obstante, en los casos con discrepancias entre los datos clínicos y del ECO, es una herramienta útil para determinar el tipo de HTP (capilar o arteriolar) y la respuesta al esfuerzo de la PCP, la presión pulmonar y el gasto cardiaco. Tal como en otras valvulopatías debe hacerse coronariografía antes del tratamiento quirúrgico.

Historia natural y factores pronósticos

El conocimiento de la historia natural de la EM se basa en series antiguas, previas al tratamiento quirúrgico. Aunque variable, la evolución clínica de la EM es lenta, pero progresiva, desde el episodio inicial de fiebre reumática. A los 5 a 10 años de éste aparecen los signos físicos y, tras un período similar, los primeros síntomas (disnea leve o moderada). El desarrollo de FA alrededor de la quinta década de vida rompe este lento curso con su potencial embolígeno y el deterioro significativo de la clase funcional. Tras otros 5 a 10 años, se establece la HTP, que acorta la supervivencia al 15%

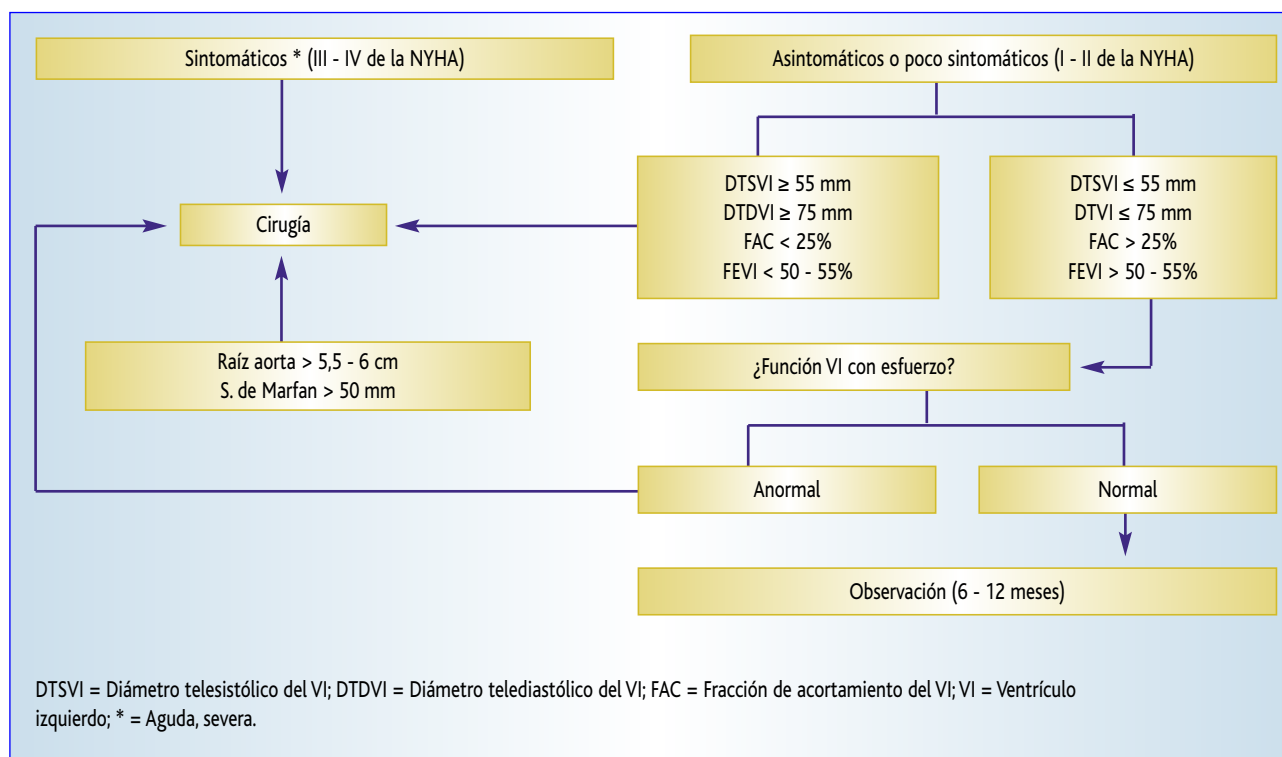


Fig. 1. Algoritmo terapéutico en la insuficiencia aórtica basado en las guías clínicas de la ACC/AHA.

después de 10 años. Por tanto, la HTP es el factor pronóstico más importante.

Tratamiento

Médico

La repercusión hemodinámica de la EM depende de 3 factores: la frecuencia cardíaca, el volumen circulante (dependiente a su vez del gasto cardíaco) y el área valvular. La taquicardia acorta la diástole y, en consecuencia, eleva la presión de la AI y la PCP. Así pues, el primer objetivo terapéutico es reducir la frecuencia cardíaca, sobre todo al esfuerzo. Cuando hay FA puede usarse la digital, asociada o no a los betabloqueantes. Pero en presencia de ritmo sinusal, sólo son eficaces estos últimos. El aumento del volumen circulante también eleva la PCP, por lo que deben utilizarse los diuréticos. Al respecto, debe recordarse que muchos casos de EM sin HTP cursan con alto gasto cardíaco, que proporciona mayor circulación de retorno y empeoramiento de la PCP, deteriorando la situación funcional, incluso con EM moderada. Se entiende así que los betabloqueantes estén indicados en estos pacientes, mientras que los vasodilatadores, no (aumentan el volumen latido), siempre en ausencia de HTP. Ejemplo paradigmático de esta situación clínica es la gestación. El tercer factor, el área valvular, sólo puede tratarse mediante su apertura con valvuloplastia con balón o con implante de prótesis.

En los pacientes con FA o con embolias previas está indicada la anticoagulación crónica con dicumarínicos.

Intervencionista

La valvuloplastia percutánea con balón se basa en la rotura de las comisuras de los velos y ha mostrado excelentes resulta-

dos cuando la anatomía valvular es favorable. Así, con un "score" ecocardiográfico ≤ 8 se obtiene éxito (área valvular $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ e insuficiencia mitral moderada o menor) en el 79% de los casos, mientras que con un "score" de 9 a 11 se obtiene en el 54% y con ≥ 12 en el 36%. Para su realización debe excluirse la presencia de trombos en la orejuela de la AI mediante ECO - TE.

Cuando la válvula mitral no muestre una anatomía favorable para el tratamiento percutáneo deberá recurrirse al implante de prótesis, así como en los casos con necesidad de otro tipo de cirugía cardíaca.

En las Figuras 2 y 3 se representa el algoritmo terapéutico basado en las recomendaciones de la ACC/AHA.

Insuficiencia mitral (IM)

Etiología y epidemiología

La IM es la otra valvulopatía que ha aumentado su prevalencia debido a la causa degenerativa. La cardiopatía isquémica también ha contribuido a ello, aunque se reconoce menos de lo que se debería, máxime cuando la IM tras el infarto agudo de miocardio (IAM) se asocia a peor pronóstico cuando es más que moderada.

El cierre normal de la válvula mitral depende de todas las estructuras que forman su aparato (valvas, cuerdas, anillo y músculos papilares) y del tamaño y función del VI. Las diferentes causas de la IM afectan a cada una de estas estructuras, lo que es importante para entender su mecanismo y para la elección de la técnica quirúrgica. Así, la IM degenerativa se debe al prolapso de los velos elongados y a la posterior rotura

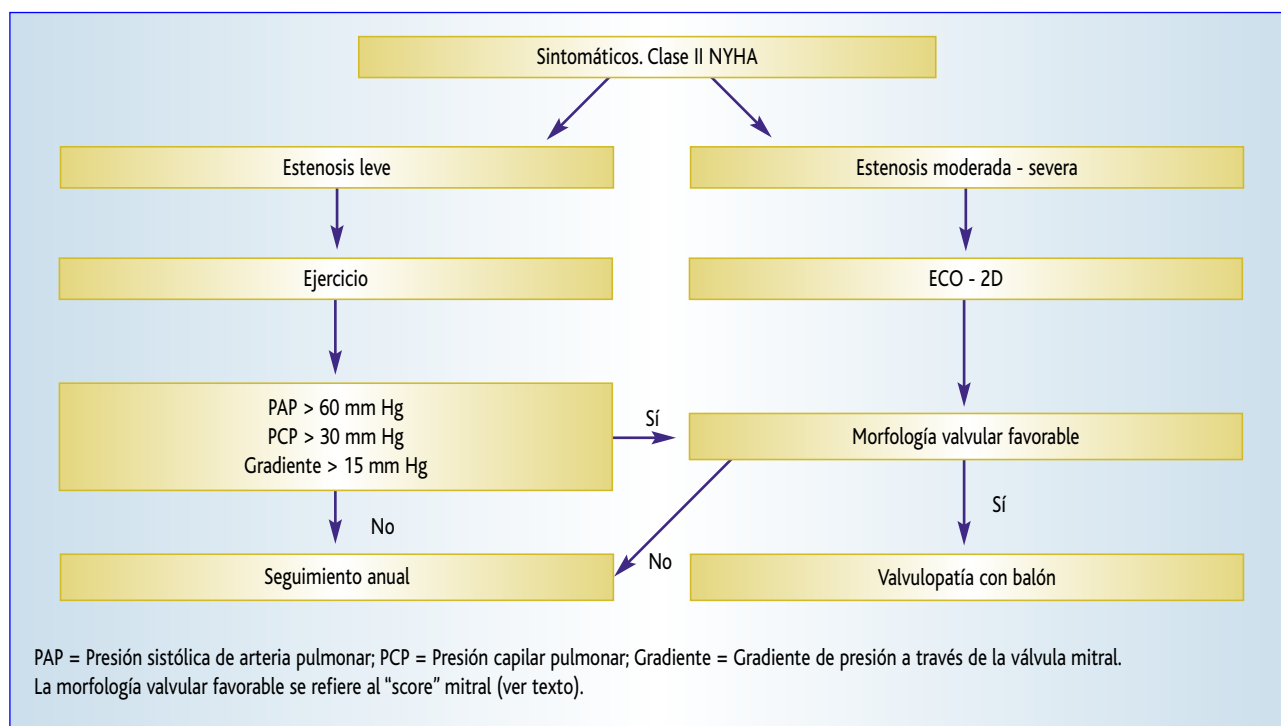


Fig. 2. Algoritmo terapéutico en la estenosis mitral basado en las guías clínicas de la ACC/AHA (parte I).

de las cuerdas, y la reumática, al engrosamiento de las valvas con retracción y fusión de las cuerdas (por lo que suele acompañarse de estenosis), mientras que la endocarditis destruye los velos y rompe las cuerdas. La enfermedad coronaria causa IM por diversos mecanismos: la rotura del músculo papilar en el IAM produce IM aguda al quedar sueltos los velos y las cuerdas; la necrosis del músculo papilar se asocia a estiramiento anormal de ambas estructuras, al igual que la isquemia del músculo papilar, aunque de forma intermitente; la miocardiopatía isquémica, de forma similar a la miocardiopatía dilatada, causa IM funcional por un ángulo de alineación anormal entre el músculo papilar y el anillo y por dilatación de éste.

Fisiopatología y síntomas

La IM puede presentarse de forma crónica y aguda. En la forma crónica (la más frecuente), el VI y la AI se adaptan gradualmente a la sobrecarga de volumen con aumento de su tamaño (y, por tanto, de su distensibilidad) y de la contractilidad del VI por la ley de Frank - Starling, con lo que la PTD del VI y el gasto cardíaco se mantienen estables durante largo plazo, permaneciendo asintomáticos los pacientes. Cuando estos mecanismos se hacen insuficientes y ocurre remodelado del VI aparecen los síntomas de IC izquierda en su modalidad retrógrada (disnea, edema de pulmón) o anterógrada (bajo gasto cardíaco). La elevación persistente de la presión de la AI y de la PCP ocasiona HTP y, así, IC derecha. Al mismo tiempo, la dilatación de la AI desencadena FA y la disfunción del VI, arritmias ventriculares.

En la IM aguda no hay tiempo para que se desarrollen los mecanismos de adaptación, por lo que el VI ha de manejar un volumen excesivo sin estar dilatado (aumenta su PTD, la presión en la AI y la PCP) dando lugar a edema agudo de pulmón.

Como el volumen eyectado hacia la circulación sistémica es menor que el regurgitante hacia la AI, aparece bajo gasto cardíaco (hipotensión arterial y *shock*).

¿Cómo se diagnostica?

El signo característico de la IM es un soplo sistólico, aspirativo y de alta frecuencia en el ápex cardíaco, irradiado a la axila izquierda. Su carácter pansistólico denota severidad de la IM, mientras que en el prolapso valvular es mesotelsistólico y se precede de clic. El primer tono apagado indica elevación de la PTD del VI, mientras que cuando es intenso sugiere prolapso mitral o EM asociada. En las formas crónicas o con disfunción sistólica del VI, la punta del corazón se palpa desviada a la izquierda y se escucha tercer tono.

En las formas agudas son evidentes los hallazgos del proceso causante (IAM, endocarditis infecciosa o traumatismo torácico), junto a edema de pulmón y bajo gasto cardíaco. Por tanto, hay taquicardia sinusal e hipotensión arterial. El ápex no está desplazado, palpándose la onda "a", expresiva de un 4º tono prominente. El primer ruido está apagado, el 2º se oye desdoblado y el soplo suele ser rudo.

Utilidad de los estudios complementarios

ECG

Si la IM es significativa suele haber crecimiento de la AI (o FA) y del VI. En la causa isquémica es frecuente la imagen de necrosis inferior (aguda o antigua).

Radiografía de tórax

También evidencia dilatación de las cavidades izquierdas y signos de IC izquierda o de HTP, si las hay. En la presentación

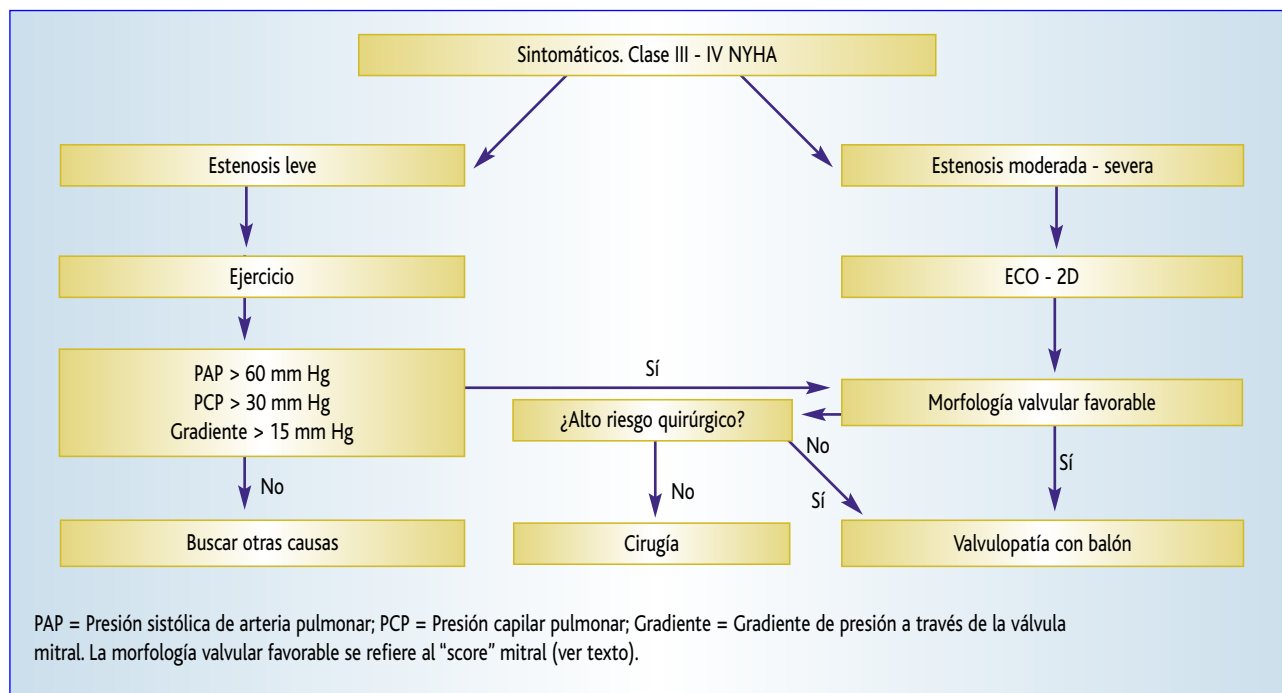


Fig. 3. Algoritmo terapéutico en la estenosis mitral basado en las guías clínicas de la ACC/AHA (parte II).

aguda llama la atención la existencia de edema de pulmón en ausencia de cardiomegalia.

ECO - Doppler

Este estudio no invasivo es fundamental para evaluar la severidad y los mecanismos responsables de la IM, así como sus consecuencias: dilatación de la AI y tamaño y función del VI e HTP. También es útil para evaluar la posibilidad de reparación valvular y la existencia y severidad de otras valvulopatías asociadas. El ECO - Doppler de esfuerzo está indicado para comprobar la repercusión de la isquemia miocárdica sobre el grado de regurgitación mitral.

El ECO - TE está reservado en los casos en que la vía TT no ofrece una aceptable calidad y, durante la cirugía, para ayudar al cirujano en la reparación valvular.

Cateterismo cardiaco

Su indicación actual es para descartar y valorar la enfermedad coronaria antes del tratamiento quirúrgico.

Historia natural y factores pronósticos

La historia natural de la IM es muy variable, pues no sólo depende de su severidad, sino de sus múltiples y diferentes causas, algunas de ellas con un pronóstico propio, como la miocardiopatía isquémica o la dilatada. De cualquier forma, el grado funcional III o IV de la NYHA y la disfunción "relativa" del VI (FEVI < 60%) se asocian a un mal pronóstico, por lo que no hay que esperar a que haya disfunción sistólica "absoluta" (FEVI < 50%). En pacientes operados, la incidencia de IC tras la cirugía es muy superior en los casos con FEVI preoperatoria < 50% que en aquellos con FEVI mayor. El otro gran factor determinante de IC y de mortalidad postoperatorias es el DTS de VI ≥ 45 mm. La FA y la HTP también se acompañan de mal pronóstico.

Tratamiento

Médico

En los pacientes sin indicación quirúrgica es conveniente reducir el volumen regurgitante disminuyendo la precarga con nitratos (especialmente indicados en la forma aguda hasta la cirugía urgente) o las resistencias sistémicas con IECAs, con lo que se retrasa la dilatación del VI y se previene su remodelado, aunque no hay estudios que hayan demostrado mejoría pronóstica. Los diuréticos alivian la IC cuando la hay. La presencia de disfunción del VI o de FA es indicación de terapia con digital y, en este último caso, con anticoagulación crónica. No se debe olvidar la prevención de endocarditis infecciosa.

Quirúrgico

Hay dos formas de operar la IM, la reparación y la sustitución valvular con prótesis. Siempre que sea posible (difícil en la causa reumática y por endocarditis) es mejor la reparación valvular, ya que conlleva menor mortalidad operatoria y, a largo plazo, conserva más la función del VI y evita las complicaciones de las prótesis (tromboembolismo, endocarditis y reoperación), aunque depende mucho de la experiencia del cirujano. Cuando el recambio valvular es inevitable se deben conservar las cuerdas mitrales, lo que preserva la función del VI y se sigue de mejor supervivencia tardía. La calcificación severa del anillo puede dificultar ambas técnicas, siendo, a veces, una contraindicación para el tratamiento quirúrgico. Aunque se ha iniciado el implante percutáneo de la válvula mitral, la experiencia actual es aún muy limitada.

En la Figura 4 se representan las recomendaciones terapéuticas de la ACC/AHA para la IM. Se puede observar que los pacientes con FEVI < 30% sólo serían aceptados para la cirugía si se puede asegurar la reparación valvular. No obstante, estos casos tienen una altísima mortalidad hospitalaria y a largo plazo, sobre todo si tienen enfermedad coronaria y edad ≥ 70 años. Si son más jóvenes es preferible el trasplante cardiaco y, si hay bloqueo de

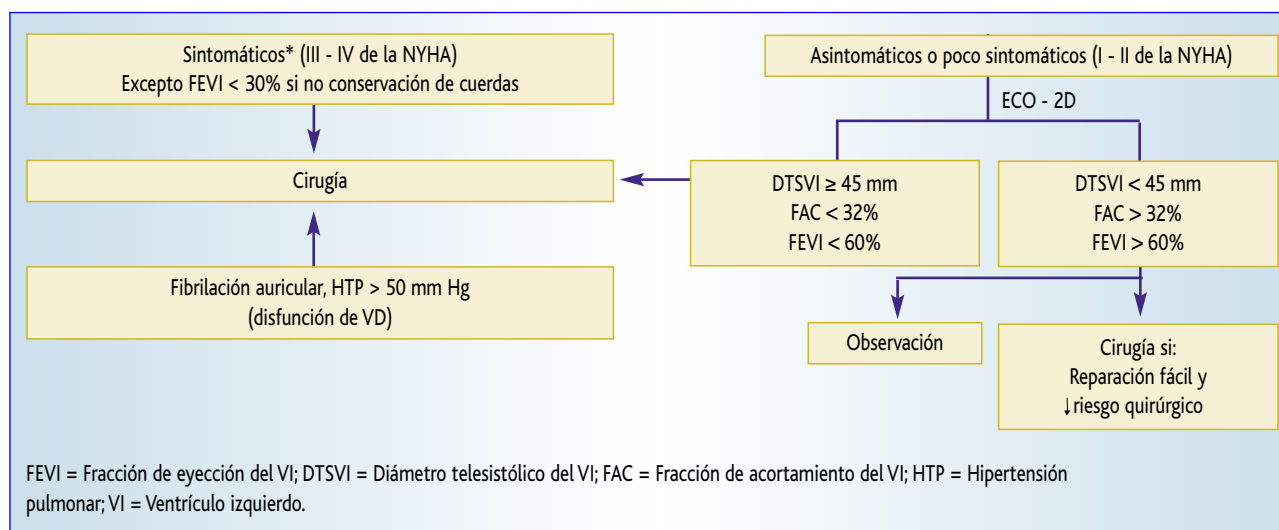


Fig. 4. Algoritmo terapéutico en la insuficiencia mitral basado en las guías clínicas de la ACC/AHA.

rama izquierda, intentar la resincronización cardiaca. Si no son posibles estas opciones terapéuticas debe instaurarse tratamiento con IECAs o ARA - II a las dosis máximas toleradas.

Por otra parte, en los casos sin indicación quirúrgica absoluta, se recomienda la reparación valvular como alternativa al tratamiento médico, siempre que la reparación valvular sea fácil y el riesgo quirúrgico escaso.

Valvulopatía tricúspide

Etiología

La estenosis tricúspide (ET) aislada es rara y se debe a enfermedad reumática o congénita. La insuficiencia tricúspide (IT) es más frecuente, generalmente funcional, secundaria a HTP y/o dilatación del VD. No obstante, también puede ser orgánica: reumática, por endocarditis, por anomalía de Ebstein (congénita) y, muy raramente, por síndrome carcinoide.

¿Cómo se diagnostica?

Los pacientes con valvulopatía tricúspide presentan IC derecha. Por tanto, la presión venosa yugular está elevada con onda "a" grande en la ET y onda "v" aumentada en la IT. En ésta, se palpa el VD y es audible el soplo sistólico en el borde esternal bajo, mientras que en la ET se ausculta el chasquido de apertura y el soplo diastólico. Cuando hay HTP son evidentes los signos de la misma. En la hepatomegalia de la IT se palpa un hígado pulsátil.

Utilidad de los estudios complementarios

ECCG

En la ET sólo se aprecia dilatación de la aurícula derecha (AD), pudiendo haber FA. En cambio, en la IT existen estos datos, además de crecimiento del VD o bloqueo de rama derecha con eje vertical en el plano frontal.

Radiografía de tórax

En ambas situaciones hay crecimiento de la AD, mientras que el del VD está sólo presente en la IT, donde también puede

haber signos de HTP. Puede haber derrame pleural derecho por IC derecha y aumento de la vena ácigos en el lóbulo superior derecho.

ECO - Doppler

Cuantifica la severidad de la lesión y muestra sus mecanismos responsables, así como la función y tamaño del VD en la IT.

Historia natural y factores pronósticos

La historia natural de la valvulopatía tricúspide es larga y penosa para el paciente, agobiado por los síntomas congestivos (edemas, ascitis y hepatalgia) y de bajo gasto cardiaco (cansancio y debilidad). La mortalidad depende en la IT de la función del VD y, sobre todo, de la HTP cuando es secundaria a ella.

Tratamiento

Médico

El tratamiento de la valvulopatía tricúspide descansa en el uso de diuréticos para aliviar los síntomas congestivos, aconsejándose el uso de la espironolactona (a dosis diuréticas) debido a su facilidad para desarrollar hiperaldosteronismo secundario. Si la HTP es la causa de la IT se aplicará el tratamiento de ésta (figura en otro capítulo). Cuando hay FA se debe indicar digital y anticoagulación.

Quirúrgico

Para la infrecuente ET aislada está indicada la cirugía con recambio valvular si los síntomas son severos. Para la IT existen dos técnicas quirúrgicas: valvuloplastia (técnica de De Vega y anillo de Carpentier) e implante de prótesis. Ambas están contraindicadas cuando la etiología es la HTP o cuando hay disfunción severa del VD. A no ser que los síntomas sean muy graves, la cirugía tricúspide aislada es rara (IT severa por endocarditis, pero discutida en los adictos a drogas intravenosas por el riesgo de nuevas endocarditis sobre la prótesis). Generalmente se realiza valvuloplastia asociada a la cirugía mitral. En estos casos, aunque los resultados iniciales son aceptables, vuelve a recaer, máxime si hay HTP residual. En la anomalía de Ebstein (válvula anatómicamente normal, pero implan-

tada por debajo del plano normal) los resultados quirúrgicos suelen ser pobres, lo que obliga a una valoración preoperatoria muy rigurosa.

Bibliografía

- Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-1243.
- Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside. Emerging clinical and cellular concepts. *Heart* 2003;89:801-805.
- Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease. Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-3326.
- Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramirez JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valves stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001;86:381-386.
- Pellika PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290-3295.
- Bonow RO, Carabello B, De Leon AC et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-1588.
- Iung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patients with valvular heart disease. Working Group Report on behalf on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2002;23:1253-1266.
- Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart valvular disease: executive summary. *Circulation* 2006;114:450-527.
- Bermejo J, García Fernández MA, Torrecilla EG et al. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1206-1213.
- Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-324.
- Feldman T, De Leon MB. Prospects for percutaneous valve therapies. *Circulation* 2007;116:2866-2877.
- Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84: 1625-1635.
- Dujardin K, Enriquez-Sarano M, Schaff H et al. Mortality and morbidity of severe aortic regurgitation in clinical practice: a long-term follow up study. *Circulation* 1999;99:1851-1857.
- Borer J, Hochreiter C, Herrold E et al. Prediction of indication for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1998;97:525-534.
- Evangelista A, Tornos P, Sambola A et al. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1342-1349.
- Chaliki H, Mohty D, Avierinos J et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-2693.
- Yacoub MH, Guhle P, Chandrasekaran V et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1998;115:1080-1090.
- Bruce CJ, Nishimura RA. Nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento de la estenosis mitral. *Curr Probl Cardiol* 1998;5:487-555 (Edición española).
- Palacios IF, Sánchez PL, Harrell LC et al. Which patients benefit of from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation* 2002;105:1465-1471.
- Hernández R, Bañuelos C, Alfonso F et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. *Circulation* 1999;99:1580-1586.
- Carabello BA. Insuficiencia valvular mitral. *Curr Probl Cardiol* 1998;5:557-601 (Edición española).
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-1764.
- Braunberger E, Deloche A, Berrebi A et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in non-rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104:I8-I11.
- Gómez-Durán C. Estado actual de la cirugía mitral reconstructiva. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:39-46.
- Lee EM, Shapiro LM, Wells FC. Importance of subvalvular preservation and early operation in mitral valve surgery. *Circulation* 1996;94:2117-2123.

Manejo diagnóstico y terapéutico básicos de las miocardiopatías, miocarditis y patología del pericardio

J. Palacios

Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

Además de tener múltiples causas, las enfermedades del miocardio presentan diferentes características anatómicas, hemodinámicas y clínicas, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con la Sociedad y la Federación Internacional de Cardiología decidieron su clasificación racional. En ésta figuran como miocardiopatías primarias la dilatada, la hipertrófica, la restrictiva, la arritmogénica (denominada también displasia arritmogénica del ventrículo derecho) y las no clasificadas (como la no compactada). Entre las miocardiopatías secundarias estarían las de causa isquémica, hipertensiva, valvular, tóxica, metabólica, periparto y por taquicardia (taquimiocardiopatía), por distrofias musculares y por fármacos. Aquí nos referiremos sólo a las miocardiopatías hipertrófica, dilatada (y su forma inflamatoria o miocarditis) y restrictiva. Por último, veremos la patología del pericardio.

Miocardiopatía hipertrófica (MH)

Etiología y características del fenotipo

La MH es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en los genes de las proteínas sarcoméricas (pero sólo demostradas en el 60% de los casos), con una herencia autosómica dominante (por lo que afecta al 50% de los descendientes de los pacientes) y con penetrancia incompleta que aumenta con la edad (alcanza el 95% después de los 50 años), lo que explica que su debut clínico crezca a lo largo de la vida. Se han demostrado muchas mutaciones en diferentes genes, por lo que el fenotipo varía ampliamente entre unos pacientes y otros, aunque siempre es el mismo dentro de una misma familia.

Por otra parte, se han encontrado mutaciones no sarcoméricas, llamadas fenocopias, causantes de que otras enfermedades posean algunos hallazgos clínicos de la MH, como sucede en las enfermedades mitocondriales, las miopatías esqueléticas, la enfermedad de Anderson - Fabry (un 4% tiene MH) y la enfermedad de Danon, ligada al sexo (un 1% con MH).

Debido a lo expuesto anteriormente y a que otros muchos procesos cursan con hipertrofia del VI (HVI), es preciso que se exijan unos criterios fenotípicos que definan a la MH. Los criterios clásicos son la HVI inexplicada (que puede ser septal,

concéntrica y apical), la desorganización arquitectónica de los miocitos, la obstrucción en el tracto de salida del VI (TSVI; presente sólo en el 25% de los casos), aunque también puede haber obstrucción mesoventricular y apical, y la presentación clínica familiar. Más recientemente se han reconocido otras características, como la elongación de las valvas mitrales y el desplazamiento anterior del músculo papilar, hechos importantes en la fisiopatología del movimiento anterior mitral (SAM). Sin embargo, casi ninguno de estos criterios es patognomónico de la MH, por lo que es estrictamente necesario que la HVI sea inexplicada y que en el futuro el estudio genético pueda aplicarse de forma generalizada a la clínica.

Fisiopatología y síntomas

Las tres características anatómicas de la MH que influyen sobre los síntomas son la HVI, el SAM y la desorganización de las miofibrillas. La HVI, junto con la fibrosis acompañante, reduce la distensibilidad del VI con la consiguiente disfunción diastólica, lo que ocasiona insuficiencia cardíaca (IC) izquierda, fibrilación auricular (FA) y, por tanto, embolias. A ello contribuye la insuficiencia mitral dinámica secundaria al SAM. Al mismo tiempo, la HVI se asocia a aumento de la contractilidad del VI (con mayores demandas de O_2) que, junto al menor flujo coronario por el deterioro diastólico del VI y la reducción de la reserva coronaria, crea las condiciones idóneas para que haya isquemia miocárdica y, por ende, angina. La obstrucción en el TSVI reduce el gasto cardíaco y la desorganización de los miocitos y la fibrosis miocárdica originan arritmias (sobre todo ventriculares), lo que induce la posibilidad de síncope y de muerte súbita, a los que también contribuyen la isquemia miocárdica y la respuesta anormal (descenso o ausencia de elevación) de la presión arterial al esfuerzo en algunos pacientes con MH.

¿Cómo se diagnostica?

Exploración

En los casos sin obstrucción en el TSVI, la exploración puede ser normal, aunque suele haber 4º tono apical por la presencia de HVI. En estos casos, la obstrucción puede provocarse por la maniobra de Valsalva, la administración de nitrito de amilo o de isoproterenol y tras los extrasístoles ventriculares (fenómeno de Brakenbourg). La obstrucción en el TSVI se manifiesta por un soplo eyectivo aórtico en el borde esternal izquierdo, que respe-

ta el primer ruido, y otro de insuficiencia mitral en el ápex. Ambos soplos aumentan con las maniobras ya descritas previamente. El pulso carotídeo suele tener una morfología en "dedo de guante" debido al colapso eyectivo en la mesosístole del VI.

ECG

La MH no tiene un ECG patognomónico, siendo el rasgo más típico que casi nunca es normal (sólo en pacientes asintomáticos y con HVI localizada). Se pueden observar las siguientes características que, en diversas combinaciones, se recomiendan como criterios de probabilidad diagnóstica:

- Crecimiento del VI, paralelo al grado de HVI en el ecocardiograma (ECO - 2D), por lo que está presente en $\geq 50\%$ de los casos y en el 70% de aquellos con obstrucción en el TSVI.
- Bloqueo de rama izquierda del haz de His.
- Alteraciones del segmento ST y de la onda T, sobre todo en las derivaciones inferiores y laterales. Las ondas T negativas gigantes son típicas de la forma apical de la MH.
- Ondas Q patológicas similares a las del infarto de miocardio. Pueden deberse a la hipertrofia del septo interventricular (ondas Q estrechas y profundas en las derivaciones inferiores y laterales) o a la activación anormal del VI por la desorganización de los miocitos (ondas Q anchas) con la particularidad de que pueden cambiar de localización durante la evolución de la enfermedad.
- Falso síndrome de Wolf - Parkinson - White. No es raro que en la MH el nodo A - V sea superconductor (P - R corto), mientras que la desorganización de las miofibrillas causaría la falsa onda delta.
- Dilatación de la aurícula izquierda (AI) o FA, explicadas por la disfunción diastólica del VI.
- Alteraciones secundarias a fármacos, como bradicardia sinusal o QT largo.

ECO - Doppler

En esta técnica diagnóstica descansa el diagnóstico de la MH. Los criterios principales son: grosor interventricular del septo anterior ≥ 13 mm, grosor del septo posterior o de la pared posterior del VI ≥ 15 mm y SAM severo (contacto completo entre el septo y la valva anterior mitral). Hay otros criterios secundarios: grosor septal anterior de 12 mm, grosor del septo posterior o de la pared posterior del VI de 14 mm, SAM incompleto (desplazamiento anterior de la valva mitral, pero sin contacto con el septo) y valvas mitrales redundantes. Para el diagnóstico de MH se requiere la presencia de 1 criterio principal o de 2 criterios secundarios. Como se dijo previamente, es preciso que estos hallazgos sean inexplicados, ya que en la HVI secundaria a hipertensión arterial puede observarse obstrucción (casi siempre mesoventricular) bajo ciertas condiciones hemodinámicas (reducción de la precarga y vasodilatación periférica).

Utilidad de los estudios complementarios

Radiografía de tórax

Suele ser inespecífica, pudiendo mostrar cardiomegalia por HVI y dilatación de la AI y congestión pulmonar por la disfunción diastólica del VI.

ECO - Doppler

Aparte de los criterios diagnósticos, el ECO - Doppler aporta una valiosa información adicional: localización y severi-

dad de la HVI, grado de obstrucción (basal o provocada) en el TSVI, grado de severidad y mecanismo de la insuficiencia mitral, función diastólica del VI, tamaño de la AI, presencia de hipertensión pulmonar (HTP), evolución al adelgazamiento de la pared del VI y a la disfunción sistólica del VI y evaluación de la eficacia terapéutica sobre la obstrucción en el TSVI.

Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo, incluso con valoración gammagráfica de la perfusión miocárdica, no es útil para descartar enfermedad coronaria (en la MH hay isquemia con coronarias normales). Sin embargo, ofrece datos pronósticos importantes, como la respuesta de la presión arterial al esfuerzo, la isquemia isotópica inducida y la capacidad funcional. También sirve para evaluar la evolución tras la terapia empleada. La ergometría con medida del VO_2 se ha propuesto como un medio de diagnóstico diferencial con la HVI de los deportistas.

Cateterismo cardiaco

Aunque clásicamente se ha usado como método diagnóstico hemodinámico y angiográfico de la MH, en la actualidad no suele ser necesario ante los excelentes hallazgos del ECO-Doppler. Para descartar enfermedad coronaria es necesaria la coronariografía (también puede usarse el CT multicorte), que puede evidenciar el fenómeno del "milking" (compresión sistólica de las arterias septales). La biopsia endomiocárdica no tiene utilidad diagnóstica alguna, ya que la MH no suele afectar al ventrículo derecho y que la desorganización de los miocitos puede estar presente en otras causas de HVI, aunque en menor cuantía. No obstante, sirve para el diagnóstico diferencial con otras entidades, como las miocardiopatías por depósito.

Monitorización del ECG con sistema Holter

Todos los pacientes con MH deben ser estudiados con Holter para valorar la presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), potencialmente predictivas de muerte súbita. En cambio, tiene escasa utilidad para descartar FA (sensibilidad muy pobre), máxime cuando su aparición agrava tanto el estado clínico de los pacientes con MH que les obliga a acudir a los servicios médicos de urgencia.

Estudio familiar

El estudio familiar de la MH debe realizarse en todos los parientes de primer grado de los miembros afectados, pero no en los descendientes de los miembros sanos. Se aconseja la evaluación con ECG y ECO - Doppler anualmente hasta los primeros años de la adolescencia y cada 5 años después, ya que puede aparecer el fenotipo en edades tardías, aunque fuese normal en la infancia. Entre un 20% y un 50% de los familiares muestran alteraciones no diagnósticas en el ECG y en el ECO - 2D, sin que se conozca su significado clínico.

Diagnóstico diferencial

La MH puede tener rasgos similares diversos con otras causas de HVI, como la hipertensión arterial, la estenosis aórtica y el corazón de atleta. Es de especial interés este último caso, ya que en ambas situaciones puede haber HVI "inexplicada" en el ECG y en el ECO - 2D con una alta incidencia de muerte súbita en los deportistas con MH. La HVI en la MH es patológica,

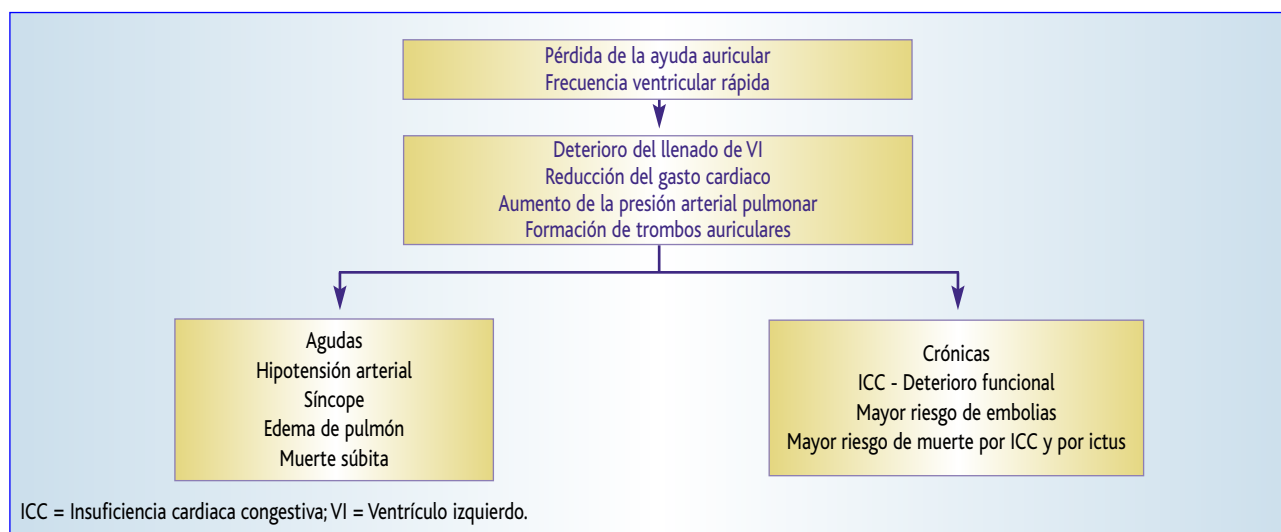


Fig. 1. Consecuencias agudas y crónicas de la fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrófica.

por lo que se acompaña de disfunción diastólica (4º tono y visible con el Doppler), mientras que en los atletas es adaptativa y fisiológica (ausencia de disfunción diastólica y cavidad del VI dilatada). No obstante, hay un porcentaje de casos en que la diferencia no es tan fácil. Se ha propuesto para el diagnóstico diferencial la determinación del pico de VO_2 con el esfuerzo: en los pacientes con MH es $< 110\%$ del esperado (45 ml/Kg/minuto) frente a los atletas en que es $> 120\%$ del esperado (50 ml/Kg/minuto). Aun así, la determinación de las mutaciones genéticas sería el medio ideal para tal fin.

El diagnóstico diferencial es más fácil con otras miocardiopatías, como el síndrome de Noonan, las enfermedades mitocondriales y de depósito y la ataxia de Friedrich.

Historia natural y factores pronósticos

La historia natural de la MH es muy variable. Una mayoría de los pacientes presenta una evolución clínica estable y benigna. Sin embargo, otros mueren súbitamente en edades tempranas de la vida, mientras que un grupo más frecuente desarrolla FA (generalmente a partir de los 60 años) ocasionando mayor mortalidad por IC y por embolias. Puede haber progresión de los síntomas y una pequeña proporción de pacientes evoluciona al adelgazamiento de las paredes del VI y, más raramente, a la disfunción sistólica del VI y a la IC terminal. Un 5% de los casos se complica por endocarditis infecciosa, por lo que su profilaxis es obligada. La edad al morir depende del tipo de muerte. En el grupo de Bethesda, la muerte súbita (51%) ocurría con una edad media de 45 ± 20 años, la muerte por IC (36%) a los 56 ± 19 años y la muerte por embolias (13%) a los 73 ± 14 años. Estos hallazgos suelen estar relacionados con las arritmias, ventriculares en los jóvenes y FA en los ancianos y, precisamente, su prevalencia depende mucho de los grupos de edad estudiados. El bloqueo A - V y la disfunción sinusal son raros.

FA

La prevalencia de FA varía entre el 10% y el 28% y sus consecuencias hemodinámicas y clínicas se pueden observar en la Figura 1, por lo que su aparición en la MH hay que considerarla como un factor de mal pronóstico, sobre todo en los pacientes

en que aparece antes de los 50 años de edad y con obstrucción en el TSVI. Por otra parte, la FA también puede contribuir a la muerte súbita en aquellos casos con un nodo A - V superconductor, debido a las altas frecuencias alcanzadas por el VI hipertrófico, arritmogénico e isquémico. En estos pacientes habría que recurrir a la ablación del nodo A - V con implante de marcapasos.

Muerte súbita

Se acepta de forma unánime que los factores predictivos de muerte súbita son la historia de síncope y de muerte súbita familiar, la TVNS en el Holter, la respuesta anormal de la presión anormal con el esfuerzo y la HVI severa (grosor ≥ 30 mm en algún segmento o ≥ 25 mm en 3 de 4 segmentos). Los pacientes con estas características han de recibir un desfibrilador automático implantable (DAI) como prevención primaria de la muerte súbita. Es obvio señalar que aún está más indicado en aquellos con TV sostenida o fibrilación ventricular (FV) resucitada (prevención secundaria). En realidad, el riesgo de muerte súbita depende de la mutación genética, lo que explica su incidencia familiar. Así, se ha publicado que las mutaciones de la troponina T, en las que domina la desorganización de los miocitos, la isquemia miocárdica y la anormal respuesta de la presión arterial al esfuerzo, causan muerte súbita precoz, mientras que otras mutaciones, caracterizadas por un mayor grado de fibrosis del miocardio, serían proclives a la muerte súbita más tardía por arritmias ventriculares focales, o a la muerte por IC por evolución a la miocardiopatía dilatada.

Tratamiento

El tratamiento de la MH aparece en la Figura 2. Como se puede observar, está dirigido a los 4 mecanismos con repercusión clínica: la disfunción diastólica, la obstrucción en el TSVI, la FA y la muerte súbita (ya comentado en el punto anterior).

En los pacientes sin obstrucción, el objetivo terapéutico es mejorar el llenado diastólico con fármacos con efecto lusitrópico (verapamilo y, menos, los betabloqueantes) y que reduzcan la frecuencia cardíaca (estos últimos), quedando los diuréticos reservados

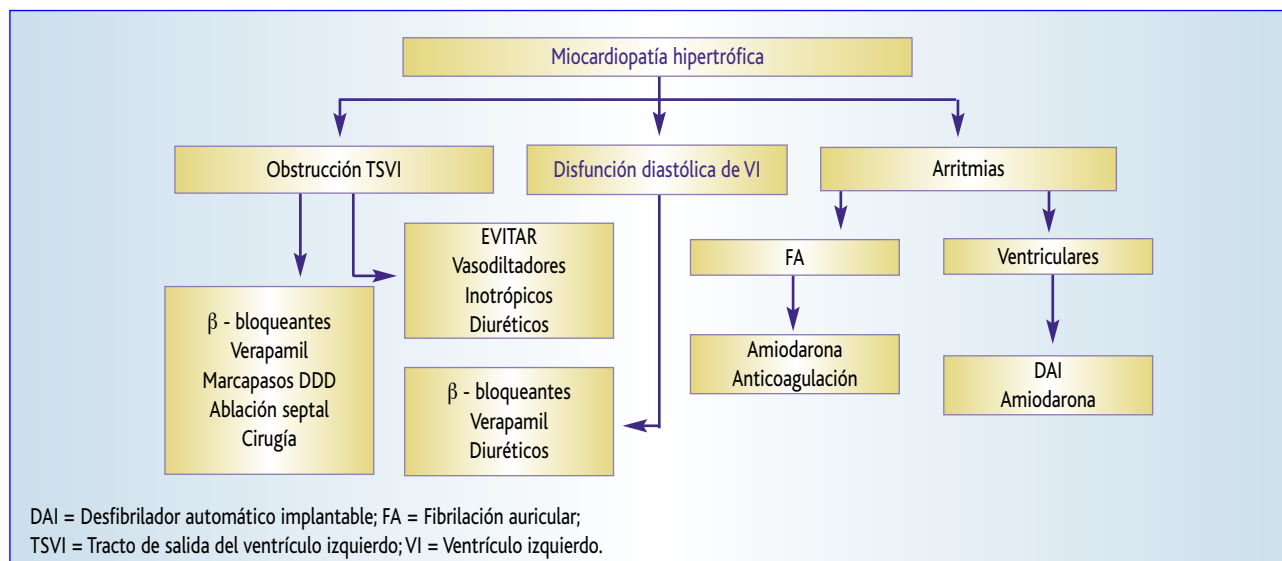


Fig. 2. Tratamiento fisiopatológico de la miocardiopatía hipertrófica.

para tratar los síntomas congestivos (disnea), aunque con cuidado ante la posibilidad de empeorar el gasto cardíaco.

Para la obstrucción en el TSVI se usan los fármacos que disminuyen la contractilidad del VI (betabloqueantes y verapamilo), aunque con el último se han descrito efectos secundarios graves en casos con obstrucción y elevación de la PTD de VI severas. También se ha usado la disopiramida. Deben evitarse los tratamientos que reducen la precarga (nitratos y diuréticos, a no ser que éstos sean necesarios) y la postcarga (todos los vasodilatadores) y que aumentan la contractilidad del VI (digital), ya que todos estos mecanismos empeoran la obstrucción dinámica. En los últimos años se están utilizando otras terapias no farmacológicas. El implante de marcapasos bicameral, al alterar la sincronía contráctil entre el septo y la pared libre del VI por el bloqueo de rama izquierda secundario, ha demostrado reducir de forma importante el gradiente de presión en el TSVI y la capacidad funcional, aunque pierde en parte su eficacia a largo plazo con el desarrollo de FA. La ablación química del septo interventricular consiste en inducir un infarto agudo de miocardio localizado en dicha región mediante la inyección de alcohol en la arteria coronaria septal más importante. La acinesia secundaria a la necrosis miocárdica produce disminución de la obstrucción. Sin embargo, puede acompañarse de bloqueo A - V completo, por lo que precisan marcapasos entre un 3% y un 5% de los pacientes. La miectomía septal fue el primer tratamiento quirúrgico empleado para reducir el gradiente obstructivo y ha demostrado durante años mejorar la capacidad funcional e, incluso, la supervivencia. Sus principales problemas son la posibilidad de producir comunicación interventricular en el acto quirúrgico y la aparición de remodelado y disfunción sistólica a largo plazo en el 15% al 20% de los pacientes. Últimamente se ha observado que puede persistir la obstrucción en los casos con elongación de los velos mitrales. Este problema se resuelve mejor con la otra técnica quirúrgica, el implante de una prótesis mitral mecánica de bajo perfil, que puede combinarse con la miectomía septal. Lógicamente, conlleva la necesidad de anticoagulación crónica y la comorbilidad asociada a las prótesis valvulares.

En los pacientes con FA se debe intentar el mantenimiento del ritmo sinusal con Amiodarona (los antiarrítmicos tipo IC pueden inducir TV). Si no es posible, ha de procurarse un buen control de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio. Siempre está indicada la anticoagulación crónica.

Ya se ha comentado la indicación de DAI en los pacientes con alto riesgo de muerte súbita. No obstante, la Amiodarona ha mostrado reducirla en casos con TVNS.

Miocardiopatía dilatada idiopática (MDI)

La MDI es una afección crónica caracterizada por la dilatación de la cavidad del VI (y del VD) y reducción de su función contráctil sin causa conocida, por lo que se debería evitar la extendida costumbre de usar esta denominación para designar a la enfermedad coronaria con disfunción del VI. Se estima una prevalencia de 36 por 100.00 personas en USA. Similares características presentan las miocardiopatías alcohólica, periparto y por antracilinas y la taquimiocardiopatía, con la particularidad de que éstas pueden ser reversibles.

Etiología

Se ha encontrado una presentación familiar en el 40% al 60% de los casos. En estudios a familiares asintomáticos de pacientes con MDI se ha detectado dilatación del VI en el 20%, disfunción leve del VI en el 6% y MD franca en el 3%, así como cambios histológicos e inmunohistoquímicos en el miocardio similares a los de la enfermedad. Algunos de estos familiares evolucionan a la MDI evidente. La herencia es autosómica dominante, por lo que se transmite al 50% de los descendientes. La penetrancia aumenta con la edad.

La otra etiología que se postula es la inflamatoria: la infección viral inicia el proceso y lo perpetúa un estado inflamatorio crónico del miocardio por persistencia vírica o por autoinmunidad, alcanzando su fase final con el remodelado y la disfunción del VI. Este mecanismo tiene actualmente importancia terapéutica, como se verá más adelante en las miocardiopatías inflamatorias.

Fisiopatología y síntomas

La fisiopatología y los síntomas son los de la IC sistólica, tratados en otra parte de esta obra.

¿Cómo se diagnostica?

En los pacientes asintomáticos, la MDI puede sospecharse en el estudio familiar o por el hallazgo de cardiomegalia y/o de bloqueo de rama izquierda sin causa aparente (infarto de miocardio previo o HTA). En los pacientes con IC se sospechará la MDI por la presencia de estos mismos hallazgos, por el antecedente de miocarditis viral, por la dilatación biventricular sin signos de HTP y por la ausencia de soplos cardiacos (aunque puede haber insuficiencia mitral funcional) con tercer tono. La existencia de alcoholismo, taquicardias persistentes, tratamiento con antraciclinas o presentación periparto facilita la sospecha clínica de estas MD secundarias.

En todo caso, la confirmación diagnóstica se establece demostrándose la dilatación y la disfunción del VI en el ECO - 2D con coronarias normales y sin otras enfermedades que la puedan causar.

Utilidad de los estudios complementarios

ECG

Los hallazgos del ECG son inespecíficos, pudiendo existir bloqueo de rama izquierda y alteraciones de la repolarización. Son más raros el crecimiento del VI y las ondas Q patológicas, causadas por la fibrosis miocárdica.

Radiografía de tórax

Sus hallazgos también son inespecíficos: cardiomegalia con o sin signos de IC.

ECO - Doppler

Muestra dilatación y disfunción sistólica del VI con hipocinesia global y disfunción diastólica en grado variable. También puede evidenciar afectación del VD y la presencia y severidad de la insuficiencia mitral funcional. En los casos con bloqueos de rama evalúa la asincronía inter e intraventricular ante un eventual tratamiento de resincronización cardiaca.

Monitorización del ECG con sistema Holter

Dado el potencial arritmogénico de la MDI debe realizarse Holter para detectar arritmias ventriculares no sostenidas.

Prueba de esfuerzo

La ergometría no es útil para descartar enfermedad coronaria debido a que en la MDI puede haber isquemia miocárdica, tal como se ha demostrado en estudios isotópicos de perfusión. En cambio, la determinación del pico de VO_2 con el esfuerzo es el método más usado para indicar el trasplante cardiaco.

Cateterismo cardiaco

Actualmente no está indicado para el diagnóstico de la enfermedad, aunque se debe hacer coronariografía en todos los pacientes con MD para demostrar la normalidad del árbol coronario. La biopsia endomiocárdica tampoco tiene utilidad para el diagnóstico inicial de la MDI por su inespecificidad (hipertrofia de los miocitos, aumento del tamaño de los núcleos y fibro-

sis intersticial), a no ser que haya sospecha de miocardiopatía inflamatoria, como veremos más adelante. La medida del comportamiento de las resistencias pulmonares es obligada cuando se planifique un eventual trasplante cardiaco en pacientes con HTP.

Historia natural y factores pronósticos

La historia natural de la MDI es pobre, llevando a la muerte por IC terminal o de forma súbita. Sin embargo, la evolución ecocardiográfica con los tratamientos actuales (IECAS y betabloqueantes) es variable, habiéndose observado mejoría de la FEVI en el 50% de los casos, normalización en el 16% y empeoramiento en el 33%. Esta respuesta terapéutica es importante: la supervivencia sin trasplante cardiaco a los 8 años es del 94% en los pacientes en que se normaliza la FEVI, del 83% en los que mantienen una FEVI $> 40\%$ y una clase funcional I o II de la NYHA, del 64% en los que muestran una FEVI $\leq 40\%$ e igual grado funcional y del 31% en los que persiste una clase III o IV, independientemente de la FEVI. En algunos estudios, la causa de muerte es súbita en el 64% y por IC en el 36% de los fallecidos.

Los factores pronósticos son los mismos que en la IC. Los hay clínicos (grado III o IV de la NYHA a pesar del tratamiento, tercer tono, elevación de la presión venosa y FA), hemodinámicos (FEVI $< 30\%$, insuficiencia mitral severa, PTD de VI ≥ 15 mm Hg, llenado restrictivo del VI e HTP) y bioquímicos (hiponatremia y elevación del péptido natriurético cerebral [BNP], de las neurohormonas y de la interleucina [IL] - 6). También se han relacionado con la mortalidad el QTc largo y la variabilidad reducida de la frecuencia cardiaca.

El mejor predictor de muerte súbita es el síncope (indicación de DAI a no ser que se objetive claramente que es debido a causas definidas como la excesiva vasodilatación o el bloqueo A - V). En cambio, la estimulación ventricular programada en el estudio electrofisiológico tiene muy escaso valor predictivo. Se ha publicado que la presencia de un diámetro telediastólico del VI (DTD de VI) > 70 mm y TVNS en el Holter o de una FEVI $< 30\%$ y TVNS predicen el riesgo de muerte súbita. Aunque la prevención primaria con DAI no ha estado tan establecida como en la miocardiopatía isquémica, los ensayos COMPANION y SCD - Heft han demostrado la eficacia de la prevención primaria de muerte súbita con DAI frente al tratamiento con Amiodarona en los casos con disfunción sistólica grave del VI. Previamente, la Amiodarona se había mostrado tan útil como el DAI para tal fin en el estudio AMIOVIRT. Se hará prevención secundaria con DAI en todos los casos con TV sostenida o FV resucitada.

Tratamiento

El tratamiento de la MDI es el mismo que el de la IC, tal como aparece en el capítulo correspondiente, basado en los diuréticos y la digoxina, para el alivio de los síntomas, y en los IECAs o ARA - II, los betabloqueantes y los antagonistas de la aldosterona, para, además, mejorar el pronóstico. En los pacientes con bloqueo de rama izquierda con una anchura del QRS > 120 ms y grado funcional III o IV de la NYHA a pesar del tratamiento médico óptimo está indicada la resincronización cardiaca, generalmente con DAI incorporado. Cuando hay insuficiencia mitral funcional severa, la anuloplastia valvular ha muestra-

do buenos resultados, aunque la experiencia es aún escasa. La indicación de trasplante cardíaco debe establecerse mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar al objetivar un VO_2 máximo con el esfuerzo $< 11 \text{ ml/Kg/minuto}$ o por la eficiencia ventilatoria (pendiente E frente al $\text{VCO}_2 > 34$). En cambio, la FEVI y la clase funcional de la NYHA no son buenos parámetros para seleccionar a estos pacientes.

Si hay FA se debe intentar mantener el ritmo sinusal con Amiodarona y, ante su imposibilidad, controlar adecuadamente la frecuencia cardíaca con digital y/o betabloqueantes, estando siempre indicada la anticoagulación crónica. Algunos autores defienden esta última aún en ritmo sinusal. La prevención de la muerte súbita figura en el punto anterior. El tratamiento actual de la MD inflamatoria se expone después.

Miocarditis aguda (MA)

Debido a que la MA se sigue de MDI, actualmente se prefiere la denominación genérica de miocardiopatía inflamatoria como un todo evolutivo.

Etiología y epidemiología

En el mundo occidental, la gran causa de la MA es la infección viral, habiéndose identificado múltiples virus como responsables. Se estima una incidencia anual en USA de 131 miocardiitis víricas por cada millón de habitantes, de las que 80 (60%) evolucionarían a MD inflamatoria. En el mundo subdesarrollado aún son frecuentes las MA debidas a borrelia, enfermedad de Chagas (su forma establecida ya la vemos en España) y difteria.

Clínica y pronóstico

La MA se caracteriza porque 1 o 2 semanas después de una infección viral (catarro de vías respiratorias superiores o diarrea) aparece IC, dolor torácico, palpitaciones o, más raramente, muerte súbita.

Hay una forma clínica fulminante, con IC aguda, grave y progresiva, acompañada de dilatación y disfunción severa del VI y bajo gasto cardíaco. En general, estos pacientes requieren soporte inotrópico con drogas vasoactivas y con asistencia mecánica del VI. Curiosamente, con este último tratamiento algunos pacientes evolucionan a la mejoría e, incluso, a la normalización de la función del VI, indicando que el cuadro agudo está motivado por la inflamación transitoria del miocardio, causada por el virus, y que el "reposo" ventricular aportado por la asistencia mecánica es suficiente como puente hasta la curación. Sin embargo, en otros muchos pacientes no se produce mejoría de su grave IC, por persistencia miocárdica del virus o por un mecanismo autoinmune, precisando trasplante cardíaco urgente. Otros, a los que se logra dar el alta hospitalaria con mejor pronóstico, podrán evolucionar a la MDI inflamatoria.

La forma no fulminante de la MA se asemeja al infarto agudo de miocardio, presentándose con dolor torácico anginoso, cambios electrocardiográficos en la repolarización ventricular y elevación de enzimas miocárdicas. La FEVI suele ser normal, aunque puede detectarse discinesia segmentaria y disfunción diastólica del VI en grado variable, así como derrame pericárdico. Es posible que en esta forma clínica exista inflamación

aguda de los vasos coronarios y se ha achacado a la infección por el parvovirus B - 19. Su pronóstico es generalmente bueno con antiinflamatorios, aunque puede acompañarse de muerte súbita desencadenada por los esfuerzos. Por esta razón y por la imposibilidad inicial de distinguirla del infarto de miocardio, se aconseja que estos pacientes ingresen en la unidad coronaria, debiéndose realizar coronariografía para atestiguar la normalidad de los vasos coronarios. Por otra parte, ante la costumbre de denominar "miopericarditis" a todas las inflamaciones del pericardio, se debería diferenciar esta entidad nosológica de la clásica pericarditis aguda, aunque a veces ésta se acompañe de afectación miocárdica leve: el manejo y el pronóstico son muy diferentes.

Tratamiento actual de la MD inflamatoria

Ya se ha dicho que el tratamiento de la MD es el de la IC. Pero si se produce deterioro clínico y hemodinámico progresivo, la tendencia actual es hacer biopsia miocárdica con estudios inmunohistológicos para detectar inflamación y con la reacción de la cadena de polimerasa para detectar genomas víricos. La presencia de infiltrados de linfocitos $T > 7/\text{mm}^2$ es diagnóstica de MD inflamatoria, siendo también importante la existencia de linfocitos T citotóxicos y activados, junto a macrófagos, y de aumento endotelial de las moléculas de adhesión celular. La detección de genomas víricos pone de evidencia la persistencia de virus en el miocardio. Según estos hallazgos, el tratamiento a seguir es diferente: en los casos con inflamación sin persistencia vírica se usan los inmunomoduladores (corticoides y azatioprina) o la inmunoadsorción con plasmaféresis, mientras que en aquellos con persistencia viral se usa el interferón tipo 1 o tipo β , pero no inmunomoduladores. Los resultados han demostrado mejoría significativa de la función del VI.

Miocardiopatía restrictiva (MR)

La MR es una grave afección del miocardio, que pierde su elasticidad diastólica, haciéndose rígido e impidiendo el llenado normal de los ventrículos.

Etiología

La MR puede ser primaria (endocarditis de Löffler o hipereosinofílica y fibrosis endomiocárdica) o secundaria a procesos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis o radiación mediastínica) o a enfermedades de depósito (hemocromatosis, glicogenosis o enfermedad de Fabry). A pesar de sus múltiples causas, no es frecuente.

Fisiopatología y síntomas

El llenado ventricular restrictivo se caracteriza por la imposibilidad de los ventrículos para distenderse durante la diástole, de tal forma que el llenado máximo se produce sólo en el inicio pasivo de la diástole, elevándose su presión rápidamente y de forma sostenida durante el resto de la misma, dando lugar a la típica morfología en raíz cuadrada de la curva de presión diastólica. Esto ocasiona IC congestiva derecha e izquierda y, como el llenado ventricular es pobre, también lo será el volumen latido, apareciendo bajo gasto cardíaco. La presión diastólica elevada se transmite a las aurículas, que se dilatan, por

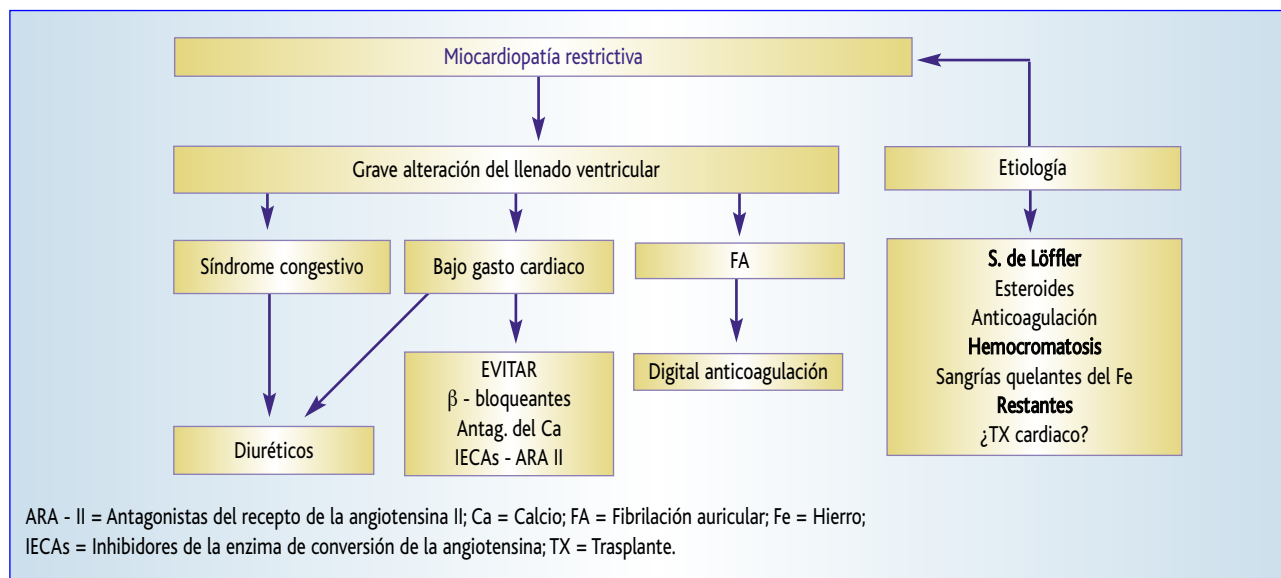


Fig. 3. Tratamiento fisiopatológico de la miocardiopatía restrictiva.

lo que la FA es frecuente, con el consiguiente riesgo de embolias, más frecuentes en el síndrome de Löffler por el tapizado trombótico del endotelio ventricular.

¿Cómo se diagnostica?

La MR se sospechará por la presencia de IC congestiva de predominio derecho con tendencia al bajo gasto cardíaco y en ausencia de soplos cardíacos. En la exploración, el dato más llamativo es la elevación de la presión venosa con pulso venoso paradójico o de Kussmaul (aumento con la inspiración) y con un seno Y profundo. El ECG es inespecífico, pero muestra dilatación de las aurículas o FA. Más información ofrece la radiografía de tórax, llamando la atención la dilatación de las aurículas con ventrículos pequeños por el escaso volumen que reciben. El diagnóstico es más fácil cuando alguno de los procesos causales está establecido. Si no es así, deberá hacerse diagnóstico diferencial con la constricción pericárdica, tal como se verá más adelante.

Utilidad de los estudios complementarios

ECO - Doppler

Es básico para el diagnóstico, mostrando engrosamiento y refringencia de las paredes ventriculares con cavidades pequeñas y hallazgos de llenado ventricular restrictivo. Se objetiva engrosamiento del endocardio en la fibrosis endomiocárdica, pero esta enfermedad es excepcional en nuestro medio. Las aurículas aparecen dilatadas.

Cateterismo cardíaco

A veces es necesario para asegurar el diagnóstico al evidenciar la curva de presión diastólica en raíz cuadrada con diferencias en su cuantía entre ambos ventrículos, rasgo diferencial con la constricción pericárdica. Además, la biopsia endomiocárdica es obligada cuando no se ha alcanzado el diagnóstico etiológico. Estudios analíticos y biopsia de otros órganos. Los datos analíticos pueden ayudar al diagnóstico causal, como la en hiper-eosinofilia o la hemocromatosis. La biopsia de otros órganos

puede poner de manifiesto esta última, la amiloidosis y la sarcoidosis.

Pronóstico

La MR tiene un pronóstico infausto, muriendo los pacientes en poco tiempo por IC congestiva y bajo gasto cardíaco. No obstante, depende de la enfermedad causal, siendo más benigno en el síndrome de Löffler y en la hemocromatosis debido a que pueden tener un tratamiento más específico.

Tratamiento

El tratamiento de la MR se representa en la Figura 3. Los diuréticos, tan necesarios para reducir los síntomas congestivos, pueden empeorar aún más el gasto cardíaco. La fibrosis endomiocárdica es la única enfermedad que puede tratarse mediante cirugía. En el síndrome de Löffler secundario a leucemia eosinófila puede recurrirse al trasplante de médula ósea, mientras que el cardíaco prácticamente está reservado para los casos con amiloidosis cardíaca sin afectación sistémica.

Patología del pericardio

El pericardio puede enfermar por múltiples procesos, dando lugar a cuatro síndromes clínicos: la pericarditis aguda, el taponamiento cardíaco, la constricción pericárdica y el derrame pericárdico crónico. Estos síndromes pueden ocurrir simultáneamente (pericarditis aguda y taponamiento cardíaco) o evolutivamente (constricción pericárdica y derrame pericárdico crónico como consecuencia de una pericarditis aguda inicial).

Pericarditis aguda (PA)

Como su nombre indica, la PA es la inflamación del pericardio debida a numerosos procesos, acompañada, a veces, de graves complicaciones (el taponamiento cardíaco) o causas (diseccción aórtica, enfermedades sépticas o miocarditis viral).

Por tanto, el acercamiento diagnóstico debe ser triple: sindrómico, etiológico y urgente.

Diagnóstico del síndrome PA

Sospecha clínica

La sospecha clínica está determinada por el dolor torácico. Se localiza en el precordio y, a veces, en el epigastrio, irradiándose al cuello, al área del trapecio, a la escápula y al hombro izquierdos. Es lancinante e intenso, por lo que puede acompañarse de reacción vagal. Tiene carácter pleurítico, de tal forma que aumenta con la inspiración, la tos y la rotación del tórax y, típicamente, empeora con el decúbito y mejora con la bipedestación. Es duradero, aliviándose con los analgésicos, pero no con los nitratos. Puede acompañarse de sensación disnéica, fiebre o síntomas de la causa.

Confirmación diagnóstica

El diagnóstico de PA se establece por la presencia de roce pericárdico o de taponamiento cardíaco, el ECG y el ECO - 2D.

- *Roce pericárdico*

Aunque patognomónico de la PA, el roce sólo se presenta entre el 49% y el 68% de los casos, pudiendo aparecer y desaparecer, lo que se obliga a auscultar diariamente a los pacientes. Se oye mejor en el borde esternal izquierdo, más en decúbito y en posición de plegaria mahometana. Se debe al frote de las hojas pericárdicas inflamadas con cada movimiento del corazón, por lo que puede tener 3 componentes (presistólico, sistólico y protodiastólico), aunque no siempre están presentes todos.

- *ECG*

Aunque el pericardio es inerte eléctricamente, su inflamación produce alteraciones de la repolarización ventricular por la afectación del epicardio contiguo. Los hallazgos, sobre todo evolutivos, del ECG también son diagnósticos de la PA.

También llamados criterios de Spodick, son como sigue:

– Estadio I (48 a 72 horas iniciales):

Elevación cóncava hacia arriba del segmento ST de forma difusa, aunque más visible en las derivaciones laterales, y sin descenso especular (salvo en aVR y V1) junto con ondas T positivas. Este patrón es diferente al del infarto agudo de miocardio, en que el ascenso del ST es convexo, localizado en un territorio coronario y con descenso especular en las derivaciones contralaterales. Además, se asocia con onda T negativa. En cambio, puede confundirse con el de la repolarización precoz (variante normal). Puede haber descenso del segmento PR en el 30% de los casos.

– Estadio II (días siguientes):

Normalización del ascenso del ST, apareciendo entonces la negativización de las ondas T en las mismas derivaciones. El descenso del PR puede persistir.

– Estadio III (duración variable):

Aplanamiento de las ondas T con el ST ya totalmente isoelectrico.

– Estadio IV:

Normalización de las ondas T.

Esta evolución puede detenerse en alguno de los estadios, por lo que las ondas T pueden quedar negativas o planas durante un tiempo indefinido.

En la PA también son posibles otras alteraciones del ECG, como bajo voltaje (por derrame pericárdico copioso), alterancia eléctrica (frecuente, pero no típico, en el taponamiento cardíaco), FA (en el 5% al 10% de los casos, por inflamación de la AD) y extrasístoles ventriculares (por miocarditis acompañante).

- *ECO - 2D*

Aunque puede estar ausente, la existencia de derrame pericárdico confirma la sospecha clínica de PA. Además de cuantificar el derrame, el ECO - 2D ayuda al diagnóstico de taponamiento cardíaco y a la etiología del proceso (diseccción aórtica y endocarditis infecciosa). También sirve para el diagnóstico diferencial con el infarto de miocardio. En éste hay alteraciones segmentarias de la contractilidad del VI, mientras que en la PA viral, la contractilidad es normal o levemente reducida de forma global.

Diagnóstico etiológico de la PA

Las causas de la PA pueden ser múltiples (Tabla 1). El diagnóstico etiológico es fácil cuando la PA ocurre en el contexto de una enfermedad establecida o con un antecedente evidente. Pero en la mayoría de los casos esto no es así. Según los clásicos, "a la PA hay que acercarse con manos de cardiólogo (para diagnosticar el síndrome) y con mente de internista (para detectar la causa)". Este concepto sigue siendo válido y no consiste en pedir toda una batería de pruebas de forma rutinaria, sino en estructurar racionalmente el diagnóstico, evidenciando la sagacidad diagnóstica de un buen médico. Por tanto, hay que hacer una anamnesis detallada sobre los antecedentes, los síntomas y los tratamientos recibidos; una exploración física concienzuda; valorar los datos analíticos básicos o especiales, basados en la sospecha clínica (no por rutina); y recurrir a los estudios de imagen, microbiológicos o histológicos cuando se detecten lesiones extracardíacas. Algunos datos clínicos pueden ser interesantes:

El dolor torácico puede estar ausente en algunas causas de PA, como la purulenta, la neoplásica, por artritis reumatoide y, aún más, por hipotiroidismo. La fiebre es común a muchas etiologías (infecciones, neoplasias, conectivopatías y en los síndromes de Dressler, postoracotomía, y pospericardiotomía). Estos últimos aparecen a los pocos meses de un infarto agudo de miocardio o de una cirugía torácica o cardíaca, respectivamente, junto con derrame pleural y, a veces, condensación pulmonar, por un mecanismo autoinmune. En la PA vírica, con mucho la causa más frecuente, la fiebre aparece unos días antes coincidiendo con un cuadro catarral o diarreico y puede persistir (raramente) hasta más de un mes, a pesar del tratamiento antiinflamatorio, lo que obliga a descartar otros procesos, sobre todo, la tuberculosis. El diagnóstico de PA tuberculosa es difícil en ausencia de manifestaciones floridas (lo que es habitual), debiéndose sospechar ante su curso tórpido (persistencia del derrame y de la febrícula). Los análisis generales y del líquido pericárdico suelen ser inespecíficos, incluidos algunos parámetros como la ADA y el interferón β . La reacción de Mantoux también es inespecífica en poblaciones más añosas con riesgo epidemiológico, como la española, aunque no tanto en jóvenes. Debe hacerse análisis del esputo (y en su defecto, del jugo gástrico) para detectar bacilos ácido - alcohol resistentes y, en todo caso, biopsia pleural si hay derrame en esta localización. Con frecuencia es necesario recurrir a la biopsia del pericardio.

Tabla 1. Etiología de la pericarditis aguda

• Idiopática • Infecciones: – Virus – Bacterias: - Tuberculosis - Purulenta - Endocarditis infecciosa – Hongos – Parásitos: - Amebiasis - Hidatidosis • Conectivopatías: – Fiebre reumática – Artritis reumatoide – Lupus erimatoso – Esclerodermia – Dermatomiositis – Otras: - Síndrome de Sjögren - Síndrome de Reiter - Síndrome de Wegener - Enfermedad de Whipple • Neoplasias: – Leucemias – Metástasis – Tumores pericárdicos • Traumatismos: – Penetrantes o cerrados – Yatrogénicos: - Cateterismo, electrofisiología - Implante de marcapasos - Biopsia endomiocárdica - Cirugía cardíaca - Resucitación CP	• Infarto agudo de miocardio: – Fase aguda: - Pericarditis metainfarto - Rotura cardíaca – Fase crónica: - Síndrome de Dressler - Pseudoaneurisma ventricular • Postcirugía: – Síndrome postoracotomía y postpericardiotomía • Disección aórtica • Alteraciones metabólicas: – Insuficiencia renal – Hipotiroidismo – Por colesterol • Farmacológicas: – Anticoagulantes – Hidralazina, procainamida, fenilbutazona, isoniácida – Suspensión brusca de esteroides • Hipersensibilidad: – A medicamentos – Enfermedad del suero – Granulomatosis alérgica • Quilopericardio • Origen incierto: – Pancreatitis aguda – Embolia grasa – Talasemia – Enfermedad de Gaucher

La radiografía de tórax puede ser normal en la PA, aunque puede haber cardiomegalia de grado variable según la cantidad de líquido acumulado en el pericardio. Es frecuente la presencia de la línea pericárdica anterior engrosada en la proyección lateral, consistente en una interfase de menor densidad radiológica entre ambas hojas del pericardio. Por desgracia, muchos clínicos prestan poca atención a este valioso signo. La radiografía puede aportar datos etiológicos importantes: cáncer de pulmón o metástasis, dilatación de la aorta ascendente en la disección de aorta o signos de IC izquierda en la causa viral. Las condensaciones pulmonares y el derrame pleural pueden observarse en diversas etiologías inflamatorias o infecciosas. Cuando es derecho ha de pensarse en que se deba a IC (trasudado) por taponamiento y es hemático en la disección aórtica. En cambio, suele ser normal en la PA tuberculosa.

Existe una tendencia general a solicitar de forma rutinaria serología de virus cardiotropos, lo cual no resultaría de utilidad dado que la gran mayoría de las PA víricas se curan con tratamiento antiinflamatorio inespecífico y, cuando se obtienen los resultados, el enfermo ya ha sido dado de alta. El interés será grande para el epidemiólogo, pero no para el clínico. En los casos que no responden adecuadamente en 1 semana sería más práctica y específica la determinación de

genomas virales en el líquido o, en su caso, en el tejido pericárdico.

La pericardiocentesis diagnóstica no está exenta de riesgo (posibilidad de laceración coronaria), por lo que debe ser realizada por expertos. El análisis del líquido pericárdico tiene escasa rentabilidad diagnóstica, excepto en los pacientes con taponamiento cardíaco, con pericarditis purulenta o con hemo-pericardio. El líquido serohemático no indica necesariamente un origen tumoral y puede observarse en muchas causas inflamatorias, incluidas las virales. Igual sucede con el análisis citológico. Por tanto, en los casos sin taponamiento, sin curación y sin causa conocida, debe hacerse biopsia del pericardio por vía subxifoidea (muy escaso riesgo). Si hay sospecha de tuberculosis es conveniente iniciar tratamiento específico 1 semana antes para evitar la diseminación hematógena, máxime si se va a iniciar terapia con esteroides.

Tratamiento

El tratamiento de la PA debe ser el de su causa: esteroides en las secundarias a conectivopatías; tuberculostáticos en la tuberculosa; antibióticos por vía sistémica y drenaje pericárdico en la purulenta; diálisis en la urémica; hormona tiroidea en el hipotiroidismo. Las tumorales, desgraciadamente no tienen un tratamiento eficaz, llevando inexorablemente al taponamiento cardíaco a pesar de la pericardiocentesis inicial. Con fines paliativos puede recurrirse a la pericardiotomía percutánea con balón de valvuloplastia, desviando el líquido pericárdico hacia la cavidad pleural.

Sin embargo, la causa más frecuente, la viral o la idiopática, así como muchas otras PA inflamatorias (síndrome de Dressler o postoracotomía) suelen responder rápidamente a los antiinflamatorios, usándose ácido acetil salicílico (1 g/6 h), indometacina (50 o 100 mg/8 h) o ibuprofeno (600 mg/8 h) durante 10 a 15 días. Si el dolor es intenso, el ácido acetil salicílico se administrará por vía endovenosa. Se aconseja no suspender bruscamente el tratamiento ante el riesgo de recidivas, por lo que se reducirá progresivamente la dosis durante 1 o 2 semanas. Si no se obtiene mejoría tras 1 semana es cuando están indicados estudios especiales, analíticos y de imagen. En esta situación pueden probarse los esteroides, siempre que se haya descartado la tuberculosis. Si no es así, tal como ya se ha indicado, se asociarán tuberculostáticos profilácticamente hasta obtener curación en pocos días o los resultados de la biopsia del pericardio.

En algunos tipos de PA (virales, autoinmunes) puede haber recidivas. Si son infrecuentes se utilizarán los antiinflamatorios clásicos, al igual que en el primer episodio. Cuando son frecuentes, se ha empleado la colchicina (aunque en estudios pequeños), pero quizás sea más eficaz el uso de esteroides a dosis altas durante 1 mes con reducción progresiva de la dosis durante 3 meses. Si aún persisten las recidivas, se puede asociar azatioprina o ciclofosfamida a los esteroides. La pericardiectomía sólo estaría indicada en casos muy rebeldes a los tratamientos previos.

Taponamiento cardíaco

El taponamiento cardíaco es la complicación más grave de la PA. Consiste en el impedimento al llenado de los ventrículos

Tabla 2. Causas más frecuentes del taponamiento cardiaco

• Hemopericardio: – Traumatismo torácico cerrado o abierto – Postcirugía cardíaca inmediata – Tras cateterismo cardíaco – Disección de aorta ascendente – Absceso intramiocárdico abierto al pericardio – Neoplasias – Pericarditis más anticoagulantes	• Otras pericarditis: – Purulenta – Inflamatoria no purulenta – En diálisis crónica – Postrradiación – Neumopericardio (intubación) • Exudativa - constrictiva: – Tuberculosis – Vírica o idiopática – Posradiación – Neoplasias

debido al acúmulo de fluido (casi siempre líquido, y raramente gas) en el espacio pericárdico. Al quedar el fluido a tensión aumenta la presión intrapericárdica. Para que esto ocurra es preciso que el acúmulo de líquido sea rápido o que la pared del pericardio esté rígida aún con escaso derrame, tal como sucede en la llamada pericarditis exudativa - constrictiva. Las causas más frecuentes de taponamiento cardiaco se resumen en la Tabla 2.

Fisiopatología, síntomas y signos

La elevación de la presión intrapericárdica dificulta en poco tiempo el llenado de ambos ventrículos (más en el VD), reduciéndose el volumen latido, con hipotensión arterial y *shock*. Los mecanismos de compensación son la taquicardia sinusal (para mejorar el volumen minuto) y el aumento de la presión en la AD y, por tanto, venosa (para aumentar el llenado del VD). Pero estos mecanismos suelen ser insuficientes para superar a la presión intrapericárdica, perpetuándose el cuadro de bajo gasto cardiaco con aumento de la presión venosa.

La dificultad en el llenado del VD se produce desde el inicio de la diástole, lo que origina un seno Y plano en el pulso venoso. Al mismo tiempo, la presión pleural negativa inducida por la inspiración no se transmite a la cavidad del VD, por lo que la presión venosa no desciende con aquélla; al contrario, aumenta, causando el pulso venoso paradójico o de Kussmaul. La barrera que impone la elevada presión intrapericárdica hace que se establezca una competencia entre ambos ventrículos en la diástole, de tal forma que el VD empuja al septo interventricular hacia la izquierda durante la inspiración, reduciéndose el tamaño del VI. En esta situación, el normal descenso del llenado del VI al inspirar aún disminuye más, produciendo el mal llamado pulso arterial paradójico (en realidad, es una exageración de lo normal), consistente en la reducción de la presión arterial sistólica con la inspiración > 10 mmHg.

¿Cómo se diagnostica?

Diagnóstico de sospecha. La sospecha de taponamiento cardiaco se basa en la existencia de signos de IC derecha más hipotensión arterial o *shock*, generalmente, de instauración rápida. La presión venosa está elevada, aunque puede ser normal si se han administrado diuréticos, hay hemorragia severa (como en los traumatismos) o tratamiento con diálisis. En estos casos, domina gravemente el bajo gasto. La exploración cardiaca es anodina (corazón impalpable y tonos cardiacos apagados, aunque puede haber roce pericárdico). Llama la

atención una situación hemodinámica tan grave con auscultación pulmonar normal, sin signos de IC izquierda. El ECG suele mostrar taquicardia sinusal, bajo voltaje y alternancia eléctrica, pudiendo haber alteraciones de la repolarización debidas a la PA. Excepcionalmente hay ondas Q por la malposición del corazón causada por el derrame. La radiografía de tórax también es llamativa: cardiomegalia sin datos de IC izquierda, pudiendo mostrar derrame pleural derecho y signos etiológicos (como se vio en la PA).

Confirmación diagnóstica

Exploración física. El diagnóstico de taponamiento cardiaco es esencialmente clínico, no debiéndose perder tiempo en realizar estudios especiales para establecerlo. Junto a los datos de sospecha aparecen el pulso venoso de Kussmaul con seno Y plano y el pulso arterial paradójico.

ECO - Doppler. Además de la presencia de derrame pericárdico, el ECO - Doppler pone de manifiesto el colapso de las cavidades derechas y, durante la inspiración, la reducción $> 25\%$ del llenado mitral y del flujo aórtico (causa del pulso arterial paradójico) y el desplazamiento del septo hacia la izquierda.

Cateterismo cardíaco. No es necesario para alcanzar el diagnóstico de taponamiento cardiaco, pero ha ofrecido información fisiopatológica importante, mostrando la igual elevación de las presiones diastólicas en las cuatro cámaras cardiacas (expresión de que todas ellas están sometidas a la excesiva presión intrapericárdica) y la morfología en raíz cuadrada de las presiones diastólicas ventriculares por la limitación de su llenado tras el inicio de la diástole.

Tratamiento

A pesar del grave aumento de la presión venosa, al igual que en otras formas de IC derecha, nunca se deben administrar diuréticos, toda vez que aquél es un mecanismo compensador y reduciríamos peligrosamente el gasto cardiaco. Al contrario, para aumentarlo se deben administrar líquidos intravenosos (suero salino, expansores del plasma o sangre, según el caso), aun a costa de elevar todavía más la presión venosa. No obstante, el tratamiento definitivo consiste en la pericardiocentesis para evacuar el líquido y disminuir la presión intrapericárdica. Si el estado hemodinámico es grave (*shock*) debe extraerse la mayor cantidad de líquido posible, pero si el fluido es sangre (disección aórtica o rotura cardíaca) sólo se extraerán 200 a 300 ml para conseguir un alivio hemodinámico inmediato, suficiente para llevar al paciente al quirófano para la cirugía pertinente. Una extracción mayor favorecería más el paso de sangre a la cavidad pericárdica, con la anemia y la hipovolemia subsiguientes. La pericardiocentesis evacuadora puede obviarse inicialmente si el estado hemodinámico es aceptable y la causa no es quirúrgica, iniciándose terapia antiinflamatoria con vigilancia clínica estrecha (horaria).

Constricción pericárdica

La constricción pericárdica se trata de la pérdida de la elasticidad del pericardio (por fibrosis con o sin calcificación), que impide el normal llenado de los ventrículos. Aunque clásicamente se la ha denominado también pericarditis constrictiva, hay que resaltar que no existe inflamación del pericardio, sino que es un proceso evolutivo crónico de una antigua PA.

Etiología

En la constricción pericárdica no se puede conocer su etiología, ya que es la consecuencia inespecífica común de cualquier PA, generalmente inflamatoria, previa. Por tanto, no es pertinente hacer estudios etiológicos y sólo los antecedentes (PA viral, idiopática, purulenta, tuberculosa y postrradiación) nos ayudarán en este objetivo. Se intuye fácilmente que tampoco existe un tratamiento etiológico, pero enfatiza la importancia de tratar adecuadamente cualquier PA.

Fisiopatología, síntomas y signos

La fisiopatología de la constricción pericárdica es parecida a la del taponamiento cardiaco, con la diferencia de que ésta es un proceso crónico y aquel, agudo. Así pues, hay IC derecha (elevación de la presión venosa y pulso venoso paradójico) y bajo gasto cardiaco, pero no *shock* cardiogénico, al menos inicialmente. La elevada presión en las aurículas de forma mantenida hace que se dilaten, de tal forma que suele aparecer FA. Los ventrículos, debido a su reducido llenado crónico, son pequeños.

Como los ventrículos sólo se distienden al máximo en la protodiástole (después se ven limitados por la coraza pericárdica), el pulso venoso muestra un seno Y profundo (con morfología en M o W) y la presión diastólica ventricular, elevada igualmente en ambas cavidades, adopta la forma de raíz cuadrada o "dip plateau".

¿Cómo se diagnostica?

Inspección clínica. Los pacientes con constricción pericárdica presentan una historia crónica de ascitis, hepatomegalia y edemas (más raros) con astenia por bajo gasto cardiaco, sobre todo con el ejercicio. Pueden tener disnea de esfuerzo, pero el edema de pulmón no es frecuente. La presión venosa está elevada con pulso venoso paradójico y seno Y profundo (hallazgos también presentes en otros procesos). El pulso arterial paradójico es raro, pero suele haber hipotensión arterial. El ECG es inespecífico, aunque muestra dilatación de las aurículas o FA.

Confirmación diagnóstica

Exploración física. Junto a los datos previos, la auscultación del knock pericárdico (ruido protodiastólico causado por el choque brusco de los ventrículos con el pericardio rígido) evidencia a la constricción pericárdica, pero sólo aparece en el 30% al 40% de los casos.

Radiografía de tórax. Este sencillo estudio puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico al mostrar calcificación pericárdica, más o menos extensa. Por desgracia, no siempre está presente. También muestra dilatación auricular con ventrículos pequeños y congestión pulmonar, pero no edema de pulmón, y derrame pleural por IC.

ECO - Doppler. El ECO - 2D muestra aurículas dilatadas y ventrículos pequeños, pericardio denso e inmóvil, dilatación de las venas cava inferior y suprahepáticas con escasa oscilación respiratoria, desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda durante la inspiración y movimiento amplio del mismo en la diástole precoz (que contrasta con la pobre excursión diastólica de la pared posterior del VI), así como cese brusco del llenado ventricular. Con el Doppler se detecta reducción de la velocidad del llenado de ambos ventrículos

> 25% durante la inspiración, al igual que en el taponamiento cardiaco, pero en un contexto clínico diferente.

Cateterismo cardiaco. Tampoco suele ser necesario recurrir a él para alcanzar el diagnóstico de constricción pericárdica, aunque puede ser necesario en caso de dudas con la MR, como veremos después. Muestra la igualación de las presiones diastólicas de ambos ventrículos y el típico signo de la raíz cuadrada. También puede ser útil para medir el bajo gasto cardiaco, en reposo o con el ejercicio.

Diagnóstico diferencial

Estenosis mitral con insuficiencia tricúspide. Ambos procesos tienen similitudes clínicas: IC derecha, bajo gasto cardiaco, FA, ruido protodiastólico (chasquido de apertura en la estenosis mitral y knock en la constricción) y dilatación de ambas aurículas. Incluso, puede haber calcificación de la AI en la estenosis mitral, que podría ser confundida con la del pericardio por médicos menos expertos. Sin embargo, su diferenciación no es difícil por el hallazgo de los soplos de estenosis mitral y de insuficiencia tricúspide y de HTP en esta entidad, ausente en la constricción pericárdica. En todo caso, el ECO - Doppler y el cateterismo cardiaco facilitan el diagnóstico.

Miocardopatía restrictiva (MR). Es muy importante el diagnóstico diferencial entre la constricción pericárdica y la MR, ya que la primera tiene tratamiento quirúrgico y la segunda, no. Ambas enfermedades tienen igual fisiopatología (llenado ventricular restrictivo), por lo que la clínica y muchos datos diagnósticos son similares. El diagnóstico diferencial es fácil cuando hay knock pericárdico y/o calcificación del pericardio en la constricción o una enfermedad sistémica causante de MR. Pero esto no siempre ocurre. En estos casos, el ECO - Doppler y el cateterismo cardiaco son útiles.

En el ECO - 2D, el pericardio es denso en la constricción, mientras que el miocardio está engrosado y refringente en la MR. En la primera, la única estructura cardiaca libre de la presión pericárdica es el septo interventricular, por lo que muestra un movimiento diastólico amplio; en cambio, el septo también está afectado en la MR, apareciendo con escasa excursión diastólica. En el Doppler, la reducción de la velocidad del llenado diastólico es igual en ambos ventrículos en la constricción pericárdica, siendo mayor en el VI que en el VD en la MR.

El cateterismo cardiaco muestra el signo de la raíz cuadrada y elevación de la presión diastólica en ambos ventrículos en las dos enfermedades, pero ésta es menor en el VD que en el VI en la MR, mientras que es igual en la constricción. Por lo dicho sobre el diferente movimiento del septo, la coronariografía evidencia una amplia excursión de las arterias septales en la constricción, mientras que es normal o reducida en la MR. Muy excepcionalmente hay que recurrir a la biopsia miocárdica.

Tratamiento

En los casos leves, los diuréticos alivian los síntomas de IC, pero hay que vigilar el posible empeoramiento del gasto cardiaco. Sin embargo, el tratamiento definitivo de la constricción es la pericardiectomía, sobre todo en las etapas precoces. La mortalidad operatoria oscila entre el 6% y el 12%, dependiendo de la edad, de la cronicidad y de la etiología (mayor en la postrradiación). Tras la operación, la supervivencia es similar a la de la población

general. Sin embargo, cuando la cirugía se realiza en etapas muy evolucionadas, la profunda y extensa calcificación impide que la extirpación del pericardio sea completa y la afectación del epicardio hace que persista cierto grado de constricción. Los resultados funcionales, por tanto, no son ideales. Cuando ya existe atrofia del miocardio, la mortalidad quirúrgica puede ser prohibitiva, alcanzando hasta un 40%.

Derrame pericárdico crónico

El derrame cardiaco crónico consiste en el hallazgo de derrame pericárdico, de cuantía variable, generalmente asintomático.

Diagnóstico

La sospecha clínica se hace por el hallazgo, casi siempre casual, de cardiomegalia en la radiografía de tórax, sin otros signos de IC. La presencia de derrame pericárdico en el ECO - 2D confirma el diagnóstico. Los estudios etiológicos, incluida la biopsia del pericardio, suelen ser negativos, aunque puede verse en la artritis reumatoide, la esclerodermia y el hipotiroidismo.

Tratamiento

Si el derrame no es abundante, puede seguirse una actitud expectante, descartando las causas más comunes y malignas y vigilando su crecimiento, dado que puede inducir taponamiento cuando es muy copioso. En estos casos se aconseja la pericardiocentesis evacuadora con vigilancia ecocardiográfica posterior ante la posibilidad de que recidive. Otra actitud terapéutica válida es la realización de ventana pericárdica por vía subxifoidea, lo que permite realizar biopsia del pericardio. Si las recidivas son frecuentes, está indicada la pericardiectomía.

Bibliografía

- Richardson P, McKenna WJ, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinic Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1687-1713.
- Richard P et al. (EUROGENE Heart Failure Projects). Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227-2232.
- Lewis JF, Maron BJ. Diversity of patterns of hypertrophy in patients with systemic hypertension and marked left ventricular wall thickening. *Am J Cardiol* 1990;65:874-881.
- Firoozi S, Sharma S, McKenna WJ. The role of exercise testing in the evaluation of the patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2001;3:152-159.
- Spirito P, Chiarella A, Carratino L et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med* 1989;320:749-755.
- Maron BJ et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-864.
- Olivetto I, Maron BJ, Cecchi F. Clinical significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2001;3:141-146.
- Elliot PM. The role of pharmacologic treatment to prevent sudden cardiac death in the implantable cardioverter defibrillator era. *Curr Cardiol Rep* 2001;3:167-172.
- Tascón J et al. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estimulación secuencial auriculoventricular. Resultados agudos y seguimiento a largo plazo. Siete años de experiencia. *Rev Esp Cardiol* 2000;53: 1028-1039.
- Hess OM, Sigwart U. New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Alcohol ablation of the septum: the new gold standard? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2054-2055.
- Woo A, Williams WG, Choi R et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111:2033-2041.
- Mahon NG, Maddeen BP, Caforio AL et al. Immunohistological evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:455-462.
- Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111:887-893.
- Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003;60:5-10.
- Caforio AL, Mahon NG, Tona F et al. Circulating cardiac antibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur Heart Fail* 2002;4:411-417.
- Bahler RC. Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathies. *Chest* 2002;121:1016-1019.
- Grimm W, Glaveris C, Hoffman J et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiography and 12-lead, signal-averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000;140:43-51.
- Zecchin M, Di Lenarda A, Proclemer A et al. The role of implantable cardioverter defibrillator for primary vs secondary prevention of sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace* 2004;6:400-406.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
- Strickberger SA, Hummel JD, Barlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1707-1712.
- Kühl U, Pauschinger M, Bock T et al. Parvovirus B-19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:945-950.
- Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Human Pathol* 1987; 18:619-624.
- Hess OM, McKenna WJ y Schultheiss H-P. Enfermedades del miocardio. En Tratado de Medicina Cardiovascular de la ESC. (Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, Directores). European Society of Cardiology 2006, Sophia Antipolis, Francia; pp:487-555.
- Patología del pericardio. Sáenz de la Calzada C (Director de la monografía). Monocardio. Jarpyo Editores. Madrid, 1982.
- Maisch B, Soler-Soler J, Hatle L y Ristic AD. Enfermedades del pericardio. En Tratado de Medicina Cardiovascular de la ESC. (Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, Directores). European Society of Cardiology 2006, Sophia Antipolis, Francia; pp:557-575.

Atención global del paciente con factores de riesgo cardiovascular

L. Díez - Porres, J. García - Puig

Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España (32,5% del total de defunciones en el año 2006, según el Informe del 30 de enero de 2008 del Instituto Nacional de Estadística). Dentro de ellas, las isquémicas del corazón (infarto agudo de miocardio, angina de pecho,...) son la primera causa de muerte entre los hombres (38,3%) y las enfermedades cerebrovasculares son la principal causa de muerte entre las mujeres (29,2%).

La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial, compuesta por factores de riesgo (FR) con diferente grado de importancia que se potencian entre sí y que, en muchas ocasiones, se presentan asociados. De hecho, sólo una pequeña fracción de la población hipertensa presenta exclusivamente una elevación de la tensión arterial (TA), de modo que la inmensa mayoría tiene otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), con una relación entre la intensidad de la elevación de la TA y de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Así mismo, cuando están presentes de forma simultánea la presión arterial y los FR metabólicos, se potencian entre sí, lo que da lugar a un riesgo cardiovascular (RCV) total que es mayor que la suma de sus componentes individuales. Por otra parte, existe también una sinergia en la reducción del riesgo cardiovascular cuando se actúa sobre distintos factores a la vez, de modo que la reducción del riesgo es mayor que la suma aislada. Es interesante distinguir los FR modificables, sobre los que se puede intervenir terapéuticamente para disminuir el riesgo cardiovascular, de los que no son modificables. Se debe hacer una valoración conjunta de dichos factores para evaluar una estimación del riesgo y realizar una correcta estratificación del mismo. Por último, hay evidencias de que, en los sujetos de riesgo alto, los umbrales y objetivos del tratamiento antihipertensivo, así como otras estrategias terapéuticas, deberían ser diferentes de los que se aplican en las personas de un riesgo más bajo. A fin de maximizar el coste - efectividad del tratamiento de la hipertensión arterial, ha de graduarse la intensidad del abordaje terapéutico, en función del RCV total.

Todo esto ha llevado a un cambio en el modelo de abordaje. Durante mucho tiempo, cada FR se abordaba de modo separado. Por ejemplo, las guías sobre la hipertensión arterial se centraron en los valores de presión arterial como variable única o principal que determinaban la necesidad y el tipo de trata-

miento. En los últimos años se hace hincapié en que el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) debe relacionarse con una cuantificación del RCV total (o global).

Definición de riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular estima la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular (ECV) en un período, generalmente 10 años. Cuando la ECV detectada es la cardiopatía isquémica (morbilidad y mortalidad) se habla de riesgo coronario, y cuando mide mortalidad cardiovascular, coronaria y no coronaria, incluida la mortalidad por ictus, insuficiencia cardíaca u otras causas cardiovasculares, se define como riesgo de muerte cardiovascular o RCV fatal. Si medimos el riesgo mortal o no mortal manejamos el concepto de riesgo global. La cuantificación del riesgo CV constituye un elemento fundamental en la toma de decisiones clínicas. Hay diferentes maneras de cuantificar este riesgo:

Riesgo absoluto (RA): Proporción de sujetos de una población que presentan cierta condición a lo largo de un determinado período. Generalmente se considera un período de 10 años, aunque hay escalas de riesgo proyectadas a 5 años o menos. Si se considera el conjunto de sujetos que no han presentado episodios CV previos, estaríamos hablando de prevención primaria. El riesgo a escala individual se podría definir como la probabilidad que tiene un sujeto de sufrir un acontecimiento determinado a lo largo de cierto período. Por ejemplo, si decimos que un sujeto tiene un RCV a 10 años del 20% significa que dicho sujeto tiene una probabilidad del 20% de presentar un episodio CV en los próximos 10 años.

Riesgo relativo (RR): Cociente entre el riesgo de un sujeto y el de otro tomado como referencia, por ejemplo, un sujeto con los FRCV controlados. Por ejemplo, si un sujeto tiene un RR de 4 significa que su riesgo es 4 veces mayor que el de un sujeto de la misma edad y sexo con los FR controlados.

Reducción absoluta de riesgo (RAR): Reducción del riesgo cuando se normalizan los FRCV. Por ejemplo, si un sujeto fumador tiene un RCV del 18%, y al dejar de fumar su riesgo se reduce al 12%, dejar de fumar supone una RAR del 6%. Es el equivalente a la diferencia de riesgos. "Impacto de la intervención o número de eventos evitados después de tratar a 100 pacientes".

Tabla 1. Métodos de cálculo del riesgo cardiovascular

Hipertensión	Prevención CV
• ESH/ESC (2007)	European Joint Task Force (2007) (SCORE)
• WHO/ISH (2003)	JBS 2 (2005)
• JNC 7 (2003)	Framingham clásico
• BHS IV (2005)	Framingham calibrada para Cataluña (REGICOR)
• CHEP (2007)	Framingham adaptada (DORICA)
• Otras	SCORE adaptada (CEIPC)
	SCORE calibrada (España)
	Otras

Reducción relativa de riesgo (RRR): Cociente entre la reducción absoluta de riesgo y el riesgo absoluto inicial. En el ejemplo anterior, la RRR es del 33% ($6\%/18\% = 0,33 = 33\%$). "Del total de personas que vayan a presentar un evento, en el 33% que dejen de fumar el evento no se presentará".

Número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento (NNT): Es el inverso de la RAR ($NNT = 1/RAR$), redondeando al alza. En el ejemplo anterior, $NNT = 1/0,06 = 16,7$, es decir, 17 sujetos; es necesario que "17 sujetos como el nuestro dejen de fumar para evitar un episodio cardiovascular".

En los ensayos clínicos se emplea, con frecuencia, la RRR, pero en nuestra actividad clínica es más interesante el concepto de número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un evento, ya que permite introducir criterios de coste - efectividad a la intervención.

Métodos para calcular el riesgo cardiovascular

Existen numerosos métodos para realizar el cálculo del RCV (Tabla 1). Algunos se centran más en el área de la HTA y otras son más generales de RCV. Según la escala de medida del RCV podemos hablar de métodos cuantitativos, si nos dan un resultado numérico concreto (p. ej. el 14%), o cualitativos, si nos dan un valor aproximado o categórico del riesgo (p. ej., riesgo moderado).

La mayoría de las tablas de RV basadas en métodos cuantitativos derivan del estudio Framingham, que se han ido adaptando por distintas sociedades científicas y para distintos países. Excepto si se menciona expresamente, calculan el riesgo en prevención primaria.

Estratificación cualitativa: Guía de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología, 2007

Valora el RCV total a los 10 años. Es un método relativamente sencillo. En su contra podemos decir que es una guía orientada al paciente hipertenso. La estratificación del riesgo CV se debe hacer según el grado de TA, la presencia de condiciones clínicas asociadas (diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cerebrovascular o coronaria, enfermedad renal y arteriopatía periférica), lesión de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, placas ateroscleróticas) y el número de factores de riesgo presentes (Tabla 2).

El riesgo CV se estratifica en 4 categorías (Fig. 1): riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio CV mortal o no mortal. Se considera riesgo bajo como $< 15\%$; medio, $15 - 20\%$; alto, $> 20\%$; y muy alto, $> 30\%$. El umbral para considerar HTA y la necesidad de tratamiento debería ser considerado flexible y basado en el nivel de riesgo global del paciente.

Estratificación cuantitativa: Proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

En el proyecto SCORE se han utilizado los datos de 14 estudios de 12 países europeos, entre ellos España. Se han calculado ecuaciones de riesgo para países de alto riesgo CV y otros de bajo riesgo CV, como España. Se calcula el riesgo CV fatal a los 10 años (mortalidad de causa CV). El umbral que se considera para definir alto RCV es el 5% de riesgo fatal CV. Las tablas se deben emplear en prevención primaria. Presentan cuadrículas de colores en base al colesterol total y presión arterial sistólica según la edad, el género y el tabaquismo. Para los sujetos diabéticos se recomienda multiplicar el riesgo obtenido por las tablas: por 2, en el caso de los varones, y por 4, en el caso de las mujeres.

También existe una tabla SCORE calibrada para España (Fig. 2).

Limitaciones de las tablas de Riesgo Vascular

Una de las principales limitaciones de las tablas es su aplicación a poblaciones concretas diferentes de la población de origen que se estudió para crear las tablas. Además, los modelos no consideran la duración de la exposición a un factor de riesgo o enfermedad y prestan poca atención a otras variables vinculadas con el resultado cardiovascular (sedentarismo, estrés). Por otra parte, el RCV va a depender de la búsqueda activa de lesión de órgano diana y, por tanto, de los medios disponibles.

Debido a su dependencia notable de la edad, en los pacientes jóvenes, el RCV total absoluto puede ser bajo incluso en presencia de una presión arterial elevada con otros FR. No obstante, si no se trata, este proceso puede dar lugar a una situación de riesgo alto parcialmente irreversible años más tarde. En los sujetos más jóvenes, es mejor basar las decisiones terapéuticas en la cuantificación del riesgo relativo, es decir, el aumento de riesgo en relación con el riesgo medio de la población.

Evaluación diagnóstica

Se debe evaluar el RCV global mediante la búsqueda de otros FR, lesión de órganos vulnerables y enfermedades concomitantes o afecciones clínicas acompañantes. Los procedimientos diagnósticos comprenden anamnesis y exploración física completas (con peso corporal, índice de masa corporal, perímetro de cintura), determinaciones repetidas de TA y pruebas complementarias (sistemáticas/opcionales). Se deben identificar causas secundarias de HTA (Tablas 3, 4 y 5). Los criterios que definen síndrome metabólico se revisan en el protocolo correspondiente.

La lesión orgánica subclínica indica una etapa intermedia en el espectro continuo de la enfermedad vascular arterial y como determinante del RCV total, se deben investigar signos de afectación orgánica mediante las técnicas oportunas. Un elec-

Tabla 2. Factores que influyen en el pronóstico

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)	• Niveles de TAS y TAD • Presión del pulso (en ancianos) • Hombres > 55 años • Mujeres > 65 años • Tabaquismo • Dislipemia – Colesterol total > 190 mg/dl o – C - LDL > 115 mg/dl o – C - HDL en hombres (H) < 40, mujeres (M) < 46 mg/dl o – TG > 150 mg/dl • Historia de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura en familiar de 1º grado: – En familiares hombres < 55 años – En familiares mujeres < 65 años • Obesidad abdominal (perímetro cintura): – En hombres > 102 cm. – En mujeres > 88 cm. • Glucosa basal alterada en ayunas: 100 - 125 mg/dl • Prueba de tolerancia a la glucosa alterada El conjunto de 3 de los 5 factores siguientes indica la presencia de SÍNDROME METABÓLICO (SM): • Obesidad abdominal • Glucemia basal alterada • TA > 130/85 mmHg • Colesterol - HDL bajo • Aumento de triglicéridos
Lesión orgánica subclínica	• Hipertrofia ventricular izquierda (ECG o ecocardiograma) • Engrosamiento de la pared carotídea (espesor íntima - media > 0,9 mm) o placa aterosclerótica • Velocidad onda de pulso carótida - femoral > 12 m/s • Índice tobillo/brazo < 0,9 • Incremento ligero de la creatinina sérica (H: 1,3 - 1,5 mg/dl; M: 1,2 - 1,4 mg/dl) • Disminución del filtrado glomerular estimado (< 60 ml/min/1,73 m²) o del aclaramiento de creatinina (< 60 ml/min) • Microalbuminuria (30 - 300 mg/24 h; cociente albúmina - creatinina: H ≥ 22, M ≥ 31 mg/g de creatinina)
Diabetes	• Glucosa plasmática basal > 126 mg/dl en medidas repetidas o glucosa plasmática tras sobrecarga oral > 198 mg/dl
Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida	• Enfermedad cerebrovascular: – Ictus isquémico – Hemorragia cerebral – Ataque isquémico transitorio • Enfermedad cardíaca: – Infarto de miocardio – Angina – Revascularización coronaria – Insuficiencia cardíaca congestiva • Enfermedad renal: – Nefropatía diabética – Insuficiencia renal (creatinina H > 1,5; M > 1,4 mg/dl) – Proteinuria (> 300 mg/24 h) • Arteriopatía periférica • Retinopatía avanzada: – Hemorragias o exudados – Edema de papila

Tensión arterial (mmHg)					
	Normal TAS 120 - 129 o TAD 80 - 84	Normal Alta TAS 130 - 139 o TAD 85 - 89	HTA Grado 1 TAS 140 - 159 o TAD 90 - 99	HTA Grado 2 TAS 160 - 179 o TAD 100 - 109	HTA Grado 3 TAS ≥ 180 o TAD ≥ 110
Sin FRCV adicionales	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo bajo añadido	Riesgo moderado añadido	Riesgo alto añadido
1 - 2 FRCV adicionales	Riesgo bajo añadido	Riesgo bajo añadido	Riesgo moderado añadido	Riesgo moderado añadido	Riesgo muy alto añadido
3 o más FRCV, SM, LOD o Diabetes	Riesgo moderado añadido	Riesgo alto añadido	Riesgo alto añadido	Riesgo alto añadido	Riesgo muy alto añadido
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido	Riesgo muy alto añadido

TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica; LOD: Lesión órgano diana; SM: Síndrome metabólico. El término "añadido" indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo medio, de referencia. La línea intermitente indica cómo puede variar la definición de HTA en función del grado de riesgo CV total.

Fig. 1. Estratificación del riesgo CV en cuatro categorías: riesgo bajo, moderado, alto y muy alto (alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio CV mortal o no mortal).

Tabla 3. Guía sobre los antecedentes familiares y clínicos

1. Duración y cifras previas de TA elevada
2. Indicios de hipertensión arterial secundaria:
 - Historia familiar de nefropatía (riñón poliquístico)
 - Nefropatía, infección del tracto urinario, hematuria, abuso de analgésicos (nefropatía parenquimatosa)
 - Consumo de fármacos/sustancias: anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, descongestivos nasales, cocaína, anfetaminas, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina, ciclosporina
 - Episodios de transpiración, cefalea, ansiedad y palpitaciones (feocromocitoma)
 - Episodios de debilidad muscular y tetania (hiperaldosteronismo)
3. Factores de riesgo
 - Historia familiar y personal de hipertensión y de enfermedad cardiovascular
 - Historia familiar y personal de dislipemia
 - Historia familiar y personal de diabetes mellitus
 - Tabaquismo
 - Hábitos alimentarios
 - Obesidad; cantidad de ejercicio físico
 - Ronquidos; apnea del sueño (conseguir también información de la pareja)
 - Personalidad
4. Síntomas de lesión orgánica
 - Cerebro y ojos: cefalea, vértigo, alteraciones de la visión, ataques isquémicos transitorios, déficit sensitivo o motor
 - Corazón: palpitaciones, dolor torácico, disnea, edema de tobillos
 - Riñón: sed, poliuria, nicturia, hematuria
 - Arterias periféricas: extremidades frías, claudicación intermitente
5. Tratamiento antihipertensivo previo
 - Fármacos utilizados, eficacia y efectos adversos
6. Factores personales, familiares y ambientales

trocardiograma debe formar parte de la evaluación sistemática de los sujetos con una TA elevada a fin de detectar hipertrofia del ventrículo izquierdo, patrones de "sobrecarga", isquemia y arritmias. La estimación a partir de la creatinina sérica de la filtración glomerular (fórmula MDRD, que requiere edad, sexo y raza) o el aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft - Gault, que también requiere el peso corporal) ha de ser un procedimiento sistemático. En todos los hipertensos debe buscarse proteinuria mediante una tira reactiva. En los pacientes con una tira reactiva negativa ha de determinarse la presencia de una albuminuria de bajo grado (oligoalbuminuria) en una muestra de orina puntual y en relación con la excreción urinaria de creatinina. La exploración del fondo de ojo sólo se recomienda en caso de hipertensión importante. En los ancianos hipertensos, las pruebas cognitivas ayudan a detectar un deterioro cerebral inicial.

En la Tabla 6, se resume la disponibilidad, el valor pronóstico y el coste de los métodos para detectar una lesión orgánica subclínica. Entre las pruebas básicas, más accesibles y costo - eficientes estarían el electrocardiograma, la filtración glomerular estimada o aclaramiento de creatinina y la microalbuminuria.

Según la Guía de las Sociedades Europeas de Cardiología e HTA, los elementos diagnósticos más importantes para clasificar a los sujetos en las categorías de riesgo alto o muy alto se resumen en la Tabla 7. Merece la pena destacar que la presencia de varios factores de riesgo, diabetes o lesión orgánica sitúa invariablemente a un sujeto con HTA, o incluso con una presión arterial en el límite alto de la normalidad, en la categoría de alto riesgo.

Actitud terapéutica ante el paciente con riesgo cardiovascular

El abordaje global exige el tratamiento de todos los FR reversibles identificados, entre ellos HTA, tabaquismo, dislipemia,

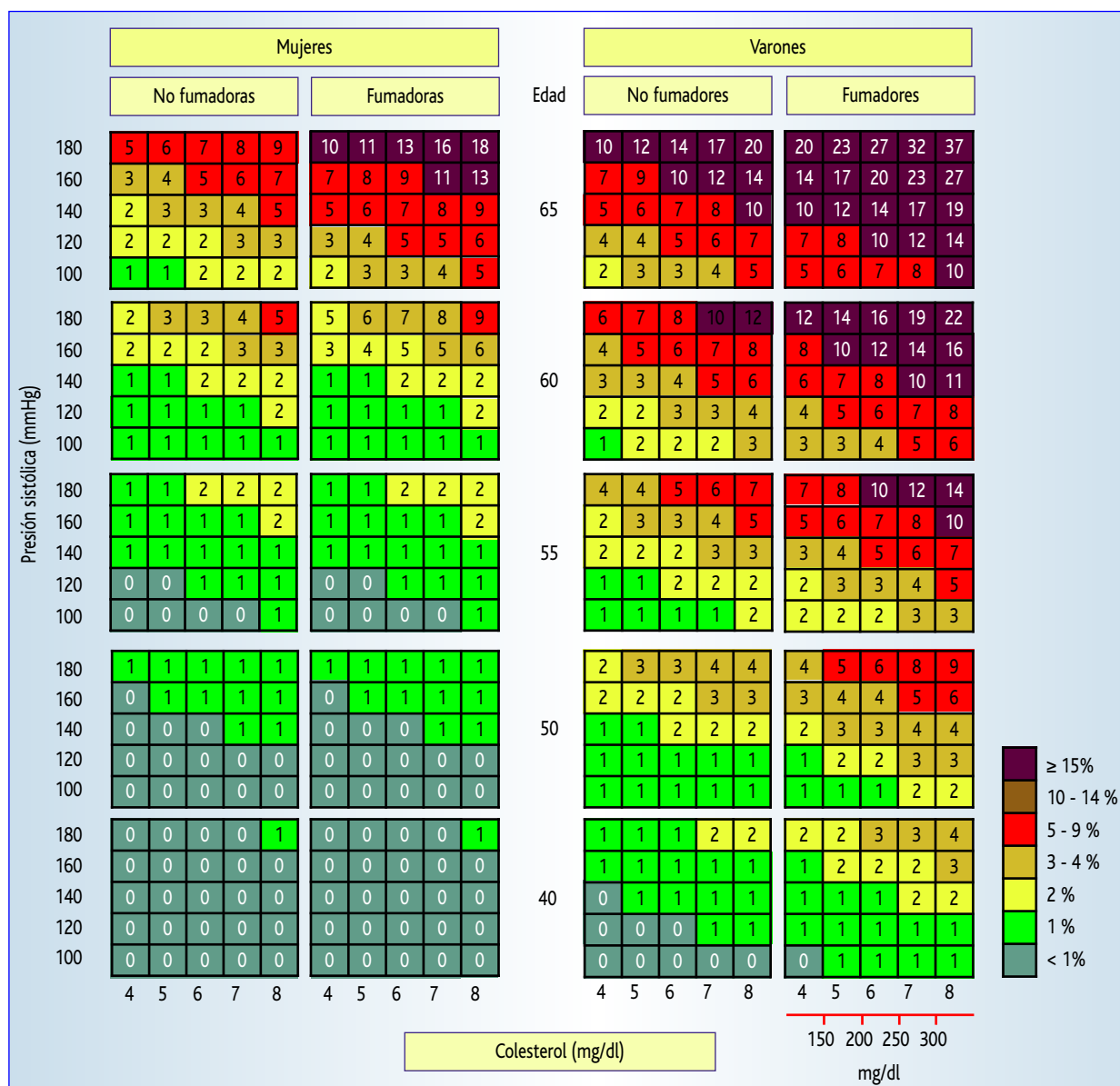


Fig. 2. Tabla para el cálculo del riesgo cardiovascular fatal a los 10 años según el proyecto SCORE, calibrada para España.

Tabla 4. Exploración física para detectar hipertensión arterial secundaria, lesión orgánica y obesidad visceral

Signos indicativos de hipertensión arterial secundaria y lesión orgánica

- Rasgos de síndrome de Cushing
- Estigmas cutáneos de neurofibromatosis (feocromocitoma)
- Palpación de riñones aumentados de tamaño (riñón poliquístico)
- Auscultación de soplos abdominales (hipertensión vascularrenal)
- Auscultación de soplos precordiales o torácicos (coartación aórtica o enfermedad aórtica)
- Pulsos femorales disminuidos o retrasados, con presión arterial femoral disminuida (coartación aórtica o enfermedad aórtica)

Signos de daño orgánico

- Cerebro: soplos sobre las arterias cervicales, defectos motores o sensitivos
- Retina: anomalías en el fondo de ojo
- Corazón: localización y características del latido apical, arritmias, galope ventricular, edema periférico
- Arterias periféricas: ausencia, reducción o asimetría de los pulsos, extremidades frías, lesiones cutáneas isquémicas
- Arterias carótidas: soplos sistólicos

Evidencia de obesidad visceral

- Peso corporal
- Aumento del perímetro abdominal (bipedestación): hombres > 102 cm, mujeres > 88 cm.
- Sobrepeso $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; obesidad $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Tabla 5. Pruebas de laboratorio

Pruebas sistemáticas

- Glucemia en ayunas
- Colesterol total, LDL - colesterol, HDL - colesterol, Triglicéridos en ayunas
- Potasio
- Ácido úrico en suero
- Creatinina sérica
- Aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault) o tasa de filtración glomerular (fórmula MDRD) calculados
- Hemoglobina y hematocrito
- Análisis de orina (complementado con microalbuminuria mediante tira reactiva y examen microscópico de la orina)
- Electrocardiograma

Pruebas recomendables

- Ecocardiograma
- Ecografía carotídea
- Proteinuria cuantitativa (si análisis con tira reactiva positivo)
- Índice de presión arterial tobillo-brazo
- Fondo de ojo
- Prueba de sobrecarga oral de glucosa (si glucemia basal > 5,6 mmol/l – 100 mg/dl)
- Automedidas domiciliarias y monitorización ambulatoria de 24 horas de presión arterial
- Determinación de la velocidad de la onda de pulso (en caso de estar disponible)

Evaluación ampliada (ámbito del especialista)

- Búsqueda adicional de afectación cerebral, cardíaca, renal y vascular. Obligatoria en la hipertensión complicada
- Búsqueda de hipertensión secundaria cuando lo sugiera la historia, exploración física o test de rutina: determinación de renina, aldosterona, corticosteroides, catecolaminas en plasma y/u orina, arteriografías, ecografía renal y suprarrenal, TAC, RNM

Tabla 6. Disponibilidad, valor pronóstico y coste de varios marcadores de lesión orgánica (puntuados de 0 a 4 cruces)

Marcadores	Valor predictivo CV	Disponibilidad	Coste
Electrocardiograma	++	++++	+
Ecocardiograma	+++	+++	++
Grosor íntima - media carotídeo	+++	+++	++
Rigidez arterial (velocidad de la onda del pulso)	+++	+	++
Índice tobillo - brazo	++	++	+
Contenido cálcico coronario	+	+	++++
Composición del tejido cardíaco/vascular	¿?	+	++
Marcadores del colágeno circulatorios	¿?	+	++
Disfunción endotelial	++	+	+++
Lagunas cerebrales/lesiones en la sustancia blanca	¿?	++	++++
Filtración glomerular estimada o aclaramiento de creatinina	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

Tabla 7. Sujetos de riesgo alto o muy alto

TAS ≥ 180 mmHg y/o TAD ≥ 110 mmHg
 TAS > 160 mmHg con TAD baja (<70 mmHg)
 Diabetes mellitus
 Síndrome metabólico
 ≥ 3 Factores de riesgo cardiovascular
 Uno o más de los siguientes daños orgánicos subclínicos:

- Hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica o ecocardiográfica
- Evidencia ultrasónica de engrosamiento carotídeo o placa
- Aumento de la rigidez arterial
- Aumento moderado de creatinina sérica
- Reducción de la tasa de filtrado glomerular o del aclaramiento de creatinina
- Microalbuminuria o proteinuria

Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

obesidad abdominal o diabetes, y el tratamiento oportuno de las afecciones clínicas acompañantes. El tratamiento incluye:

- Modificación estilo de vida.
- Tratamiento antihipertensivo.
- Tratamiento de dislipemia.
- Tratamiento de la obesidad.
- Tratamiento de la diabetes mellitus/síndrome metabólico.
- Antiagregación según indicaciones.
- Tratamiento del tabaquismo.

Modificación del estilo de vida:

La dieta debe ser variada, con una ingesta calórica adecuada para mantener el peso ideal ($IMC = 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), reduciendo la ingesta de sal. Se debe fomentar el consumo de productos vegetales frescos, pescado y aceite de oliva. El límite en la ingesta de grasa se ha de situar entre 30 y el 35% de la inges-

Presión arterial (mmHg)					
Otros Factores de riesgo, LOS o enfermedad	Normal TAS 120 - 129 o TAD 80 - 84	Normal Alta TAS 130 - 139 o TAD 85 - 89	HTA Grado 1 TAS 140 - 159 o TAD 90 - 99	HTA Grado 2 TAS 160 - 179 o TAD 100 - 109	HTA Grado 3 TAS $\geq$ 180 o TAD $\geq$ 110
Sin otros Factores de Riesgo	No intervención de TA	No intervención de TA	Cambios estilo vida algunos meses, después fármacos si no hay control	Cambios estilo vida algunas semanas, después fármacos si no hay control	Cambios estilo vida + Tratamiento inmediato
1 - 2 Factores de Riesgo	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida y considerar fármacos	Cambios estilo vida algunas semanas, después fármacos si no hay control	Cambios estilo vida algunas semanas, después fármacos si no hay control	Cambios estilo vida + Tratamiento inmediato
$\geq$ 3 Factores Riesgo, SM o LOS	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida y considerar fármacos	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios estilo de vida	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato
Enfermedad CV o renal establecida	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato	Cambios estilo vida + Tratamiento Farmacológico inmediato

Fig. 3. Inicio del tratamiento antihipertensivo.

ta calórica total, con predominio de los ácidos grasos monoinsaturados, procedente del aceite de oliva, y los ácidos grasos esenciales, especialmente los omega 3, procedentes del pescado. Se debe reducir el consumo de grasas poliinsaturadas.

Otros aspectos fundamentales en la prevención vascular son la reducción del peso en caso de sobrepeso/obesidad, el abandono del hábito tabáquico en fumadores, la moderación en la ingesta de alcohol en las personas que beben, y la práctica de actividad física de intensidad moderada a vigorosa al menos 30 minutos cada día.

Tratamiento de la hipertensión arterial

La decisión de iniciar el tratamiento antihipertensivo debe basarse en dos criterios, 1) las cifras de presión arterial sistólica y diastólica y 2) el grado de RCV total. Esto se representa en la Figura 3.

Objetivos del tratamiento

- El objetivo principal del tratamiento de los hipertensos debe ser lograr la máxima reducción del riesgo total a largo plazo de morbilidad de origen cardiovascular.
- La TA debe reducirse por debajo de 140/90 mm Hg (sistólica/diastólica).
- El objetivo de TA debe ser conseguir cifras inferiores a 130/80 mm Hg en los pacientes diabéticos y de riesgo alto o muy alto. En pacientes con insuficiencia renal y proteinuria > 1 g/24 h, el objetivo será $< 125/75$ mmHg.

Elección de antihipertensivos

Los efectos beneficiosos principales del tratamiento antihipertensivo son consecuencia de la disminución de la propia TA. Existen cinco grupos principales de antihipertensivos que resultan adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento, en monoterapia o en combinación: diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina y betabloqueantes. Los betabloqueantes, en especial en combinación con un diurético tiazídico, no deben utilizarse en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo alto de diabetes de nueva aparición.

Dado que en muchos pacientes se necesita más de un fármaco, a menudo resulta inútil hacer hincapié en la identificación del primer grupo de fármacos que ha de utilizarse. No obstante, hay muchas situaciones en que existen evidencias a favor de algunos fármacos frente a otros como tratamiento inicial o parte de una combinación (Tabla 8).

Se preferirán los fármacos que ejercen su efecto antihipertensivo durante 24 horas con una administración una vez al día porque un régimen terapéutico sencillo favorece el cumplimiento.

Monoterapia vs tratamiento antihipertensivo combinado

El uso de más de un fármaco es necesario para lograr el objetivo de TA en la mayoría de los pacientes. En el tratamiento inicial puede utilizarse la monoterapia o la combinación de dos fármacos a dosis bajas con aumento posterior de la dosis o el

Tabla 8. Medicamentos recomendados para el tratamiento de la HTA según las situaciones clínicas

Daño orgánico subclínico	Hipertrofia Ventricular Izquierda	IECA, CA, ARA II
	Aterosclerosis asintomática	IECA, CA
	Microalbuminuria	IECA, ARA II
	Disfunción renal	IECA, ARA II
Eventos Clínicos	Ictus previo	Cualquier antihipertensivo
	Infarto de Miocardio previo	BB, IECA, ARA II
	Angina de pecho	BB, CA
	Insuficiencia cardíaca	Diuréticos, BB, IECA, ARA II, Antialdosterónicos
	Fibrilación auricular Recurrente	IECA, ARA II
	Fibrilación auricular Permanente	BB, CA no dihidropiridínico
	Insuficiencia renal/Proteinuria	IECA, ARA II, Diuréticos de asa
	Enfermedad arterial periférica	CA
Situaciones Especiales	HSA (ancianos)	Diuréticos, CA
	Síndrome Metabólico	IECA, ARA II, CA
	Diabetes Mellitus	IECA, ARA II
	Embarazo	CA, Metildopa, BB
	Raza negra	Diuréticos

Abreviaturas: ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II, BB: Betabloqueantes; CA: Calcioantagonistas; HSA: Hipertensión sistólica aislada; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Tabla 9. Objetivos de control de LDL - colesterol según NCEP - ATP III

CATEGORÍA DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	Objetivo C - LDL (mg/dl)	Nivel de C - LDL para iniciar cambios terapéuticos en estilo de vida (mg/dl)	Nivel de C - LDL para considerar inicio tratamiento farmacológico (mg/dl)
ALTO	• EC o riesgo equivalente de EC: DM/ICTUS/EAP • Riesgo a 10 a > 20%	< 100	≥ 100	≥ 100 (< 100: Tratamiento farmacológico opcional)
	• Muy alto	(< 70: opcional)		
MODERADO ALTO	2 o más factores de riesgo (Riesgo a 10 a 10 - 20%)	< 130	≥ 130	≥ 130 (100 - 129: Tratamiento farmacológico opcional)
MODERADO	2 o más factores de riesgo (Riesgo a 10 a <10%)	< 130	≥ 130	≥ 160
BAJO	0 - 1 Factores de riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160 - 189: Tratamiento farmacológico opcional)

número de fármacos, en caso necesario. La monoterapia podría ser el tratamiento inicial de una elevación leve de la TA con un RCV total bajo o moderado. Se preferirá una combinación de dos fármacos en dosis bajas como tratamiento de primera elección cuando la TA inicial se encuentra en el intervalo del grado 2 ó 3 o el RCV total es alto o muy alto (Fig. 4). Con cierta frecuencia no se logra el control de la TA con dos fármacos y se precisa una combinación de tres ó más fármacos.

Las posibles combinaciones entre los principales grupos de fármacos antihipertensivos se recogen en la Fig. 5.

Tratamiento de la dislipemia

Desde el punto de vista analítico, los parámetros que hay que

tener en cuenta son las concentraciones de colesterol total, de triglicéridos totales, de cLDL y cHDL.

Los objetivos de cLDL de la NCEP - ATP III se recogen en la Tabla 9.

Existen distintos grupos farmacológicos, estatinas, fibratos, ezetimiba y resinas, entre otros, aunque las estatinas en general son el fármaco de elección para el tratamiento. Con frecuencia es necesario usar tratamiento combinado para conseguir el objetivo.

- En todos los hipertensos con una enfermedad CV establecida o con diabetes tipo 2 ha de plantearse el tratamiento con estatinas dirigido a lograr unas concentraciones séricas de colesterol total y colesterol - LDL, respectivamente, < 175 mg/dl y < 100 mg/dl, o menos, en caso de ser posible.

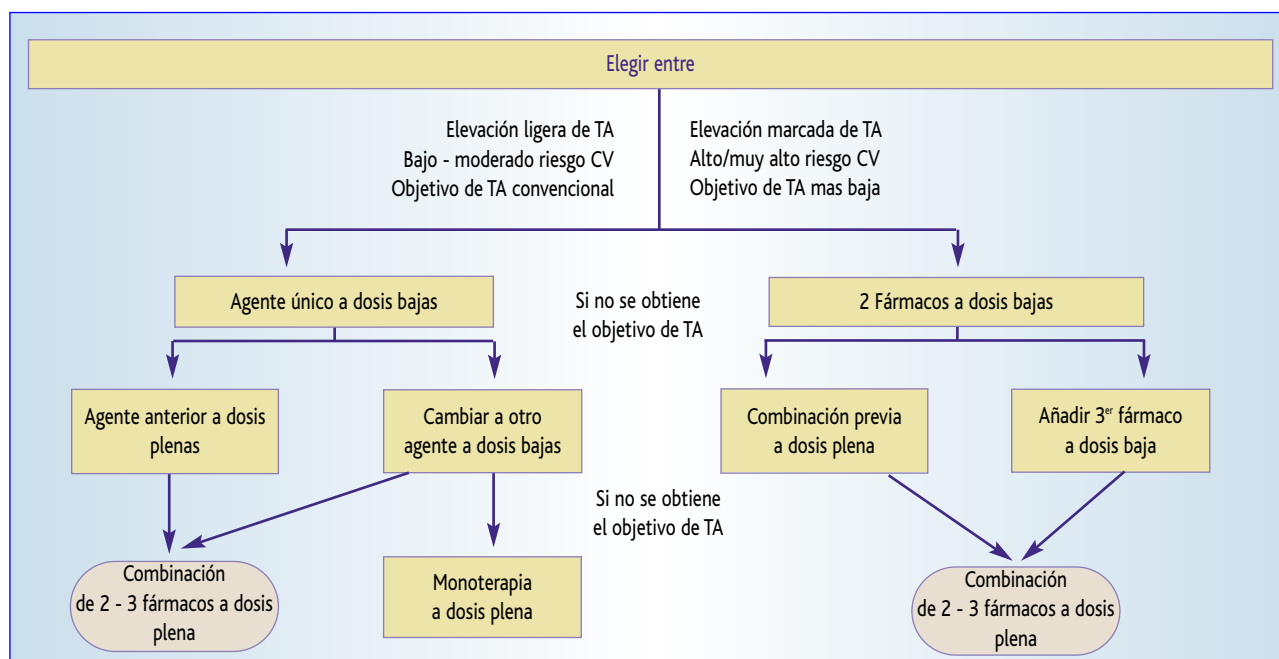


Fig. 4. Estrategias de monoterapia frente a tratamiento antihipertensivo combinado.

- En los hipertensos sin ECV manifiesta, pero con un RCV alto (riesgo de episodios a los 10 años $\geq 20\%$) también debe plantearse el tratamiento con estatinas aun cuando las concentraciones séricas basales de colesterol total y LDL no se encuentren elevadas.

Tratamiento de la obesidad

Otro elemento a considerar muy seriamente es el sobrepeso y la obesidad, sobre todo la obesidad abdominal. Se debe medir el perímetro de la cintura y valorar el grado de obesidad mediante el índice de masa corporal (IMC), según la clasificación de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO), como se muestra en la Tabla 10.

El tratamiento del sobrepeso y obesidad es complejo y difícil. Supone cambios permanentes en los hábitos de vida relativos a la alimentación y a la actividad física. A lo largo del tiempo existe una gran tendencia a la recuperación del peso. El objetivo es alcanzar una pérdida de peso sustancial, de forma mantenida. La reducción de peso deberá ser alrededor del 10% del peso corporal basal, con dietas no muy estrictas, para perder aproximadamente 0,5 - 1 kg semanales, durante al menos 6 meses.

El tratamiento se basa en una combinación de 3 aspectos: tratamiento dietético, aumento de la actividad física y tratamiento conductual. El tratamiento farmacológico puede estar indicado en dos situaciones: IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ o IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ y comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome de apnea del sueño). Los fármacos disponibles son orlistat (Xenical®) y sibutramina (Reductil®).

El tratamiento quirúrgico se reserva para IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, o $> 35 \text{ kg/m}^2$, y comorbilidades asociadas, cuando han fracasado otros tratamientos y cumplen determinados criterios. La ciru-

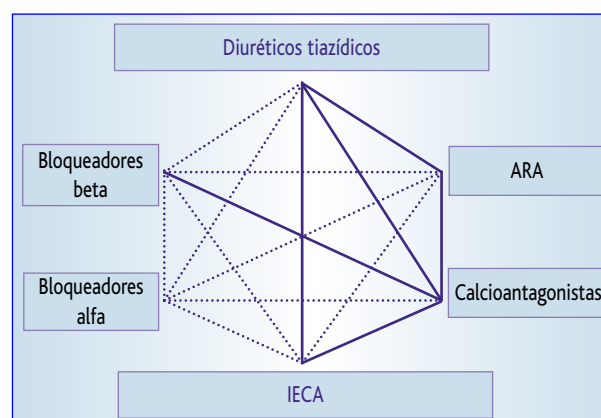


Fig. 5. Combinaciones entre medicamentos antihipertensivos de "primer nivel". Las combinaciones de elección en la población hipertensa general se representan con líneas gruesas. Los recuadros indican los grupos de fármacos que se ha comprobado que resultan beneficiosos como "primer nivel", en ensayos de intervención controlados.

gía bariátrica es una opción terapéutica en la obesidad mórbida que puede proporcionar una pérdida de peso mantenida a largo plazo.

Tratamiento antiagregante

- El tratamiento antiagregante, en particular, el ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas, debe prescribirse a los hipertensos con episodios CV previos, siempre que no exista un riesgo de hemorragia.
- Se debe considerar el tratamiento con dosis bajas de AAS en los pacientes sin episodios CV previos cuando su edad sea superior a 50 años y su riesgo CV sea alto o muy alto.
- Para minimizar el riesgo de sangrado se recomienda iniciar el tratamiento antiagregante una vez controlada la TA.

Tratamiento del tabaquismo

El consumo de tabaco es la principal causa de muerte prevenible en los países desarrollados y es indudable que la mortalidad por ECV aumenta en los fumadores. Los profesionales sanitarios deben instar a todos los pacientes a abandonar el tabaco en todas las situaciones en las que registre en la historia el carácter de fumador del mismo. La intervención clínica debe basarse en dos tipos de tratamientos: una intervención psicológica, de tipo conductual, que puede ser el único tratamiento necesario en pacientes con baja dependencia y un tratamiento combinado que incluya además tratamiento farmacológico en los casos en los que la dependencia sea moderada o grave.

El concepto de intervención mínima sistematizada (IMS) incluye la realización de un consejo antitabaco sistemático acompañado de la entrega de documentación escrita y apoyo psicológico, así como el seguimiento del paciente en su proceso de deshabituación. Este consejo debe ser serio, firme, amable y amigable, breve (no debe sobrepasar los 3 min) y personalizado, es decir, ajustado a las características del fumador y la fase en la que se encuentre. Cuanto más continuado sea el consejo y más sistematizada la intervención, más eficaz resultan ambos. El consejo aislado produce un incremento del 2 - 3% sobre la tasa espontánea de abandono del tabaco y este porcentaje puede incrementarse hasta el 10 - 12% dependiendo de la intensidad de la intervención.

Las opciones de tratamiento farmacológico disponible son terapia sustitutiva con nicotina, bupropion y vareniclina. El bupropion o bupropión (anfebutamona) (Zyntabac®, Quomen®) es un fármaco antidepressivo con propiedades psicoestimulantes (poco potentes); la eficacia terapéutica se basa en su acción como inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina. La vareniclina (Champix®) es un agonista parcial de los receptores nicotínicos del cerebro, que actúa reduciendo las ganas de fumar y alivia los síntomas que se producen al dejar de consumir nicotina. Además, en caso de recaídas, esta sustancia permite reducir la satisfacción ligada al consumo de cigarrillos que sienten los fumadores.

Tratamiento de la diabetes mellitus/síndrome metabólico

Un control eficaz de la glucemia es de capital importancia en los pacientes con FRCV. El tratamiento nutricional y farmacológico de la diabetes debe dirigirse a disminuir la glucemia en ayunas a valores de ≤ 6 mmol/l (108 mg/dl) y la hemoglobina glicosilada a $< 6,5\%$ (según la Asociación Americana de Diabetes $< 7,0\%$). Los objetivos deben individualizarse y debemos ser más estrictos en aquellos pacientes subsidiarios de un mayor beneficio (los que comienzan antes de los 50 años y los que tienen peor situación metabólica).

A modo de resumen y siguiendo la guía europea de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial, la terapia multifactorial en pacientes de alto riesgo debe incluir como mínimo, en la mayoría de los casos, cambios del estilo de vida, tratamiento antihipertensivo, tratamiento antiagregante y tratamiento hipolipemiante. Estos tratamientos para evitar accidentes vasculares deben integrarse en un programa terapéutico general que debe atender, con frecuencia, otras comorbilidades (EPOC, insuficiencia cardíaca, patología gastrointestinal, hiperplasia

Tabla 10. Clasificación del sobrepeso y obesidad según la Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO)

	IMC (kg/m^2)
Peso insuficiente	$< 18,5$
Normopeso	$18,5 - 24,9$
Sobrepeso grado I	$25 - 26,9$
Sobrepeso grado II (preobesidad)	$27 - 29,9$
Obesidad de tipo I	$30 - 34,9$
Obesidad de tipo II	$35 - 39,9$
Obesidad de tipo III (mórbida)	$40 - 49,9$
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

de próstata, artrosis, etc.). De ahí la necesidad de una priorización terapéutica, cuya metodología general desconocemos y debemos investigar.

Bibliografía

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007;25:1105-1187.
- Carmen Suárez Fernández. Protocolos de Riesgo Vascular. 2004 Obra: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management. ISBN: 84-7592-752-1.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al. European Guidelines on CVD Prevention: Fourth Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.
- Jordi Salas-Salvadó, Miguel A Rubio, Monserrat Barbany, Basilio Moreno y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-196.
- Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:484-491.
- Moliner de la Puente JR, Domínguez Sardiña M, González Paradela C, Castiñeira Pérez MC, Crespo Sabarís JJ et al. Grupo de Hipertensión Arterial de la Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria. Guías clínicas Fisterra 2007. Hipertensión arterial. 07.12.2007.
- Villar-Álvarez F, Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C, Torcal-Laguna J, sBanegas-Banegas JJ, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. *PAPPS. Aten Primaria* 2005;36 Supl 2:11-26.
- Martínez MA, Puig JG, Mora M, Aragón R, O'Dhogerty P, Antón JL, on behalf the MAPA Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors and C-reactive protein levels. The MADRID (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism* 2008; 57:1232-40.

Paciente con sospecha de crisis hipertensiva

C. del Arco

Servicio de Urgencias.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Introducción

Los seres vivos responden a los cambios que se producen en su entorno y se adaptan a ellos preservando un medio interno relativamente estable en el que se garantice la llegada de oxígeno y nutrientes a todas y cada una de las células que los integran. Ello ha conducido evolutivamente al desarrollo de mecanismos muy complejos en los que interactúan diferentes sistemas, de los que apenas hemos iniciado el conocimiento.

De forma global nos referimos a las constantes vitales como aquellos parámetros que nos sirven de indicador externo de un correcto funcionamiento del organismo.

La presión arterial es una de estas constantes vitales que lejos de ser constante manifiesta una amplia variabilidad, precisamente por traducir y amplificar los diferentes mecanismos de adaptación. No hay dos tomas consecutivas de presión arterial que sean iguales, como demuestran los registros invasivos y los no invasivos continuos y cada situación a la que se enfrenta el individuo lleva pareja una respuesta concreta de su presión arterial y su frecuencia cardíaca. Los valores pueden oscilar en un amplio rango y no es extraño que puedan registrarse cifras elevadas como marcador de respuesta a una actividad concreta (ejercicio físico o mental) o ante un estrés emocional.

Por otro lado, la elevación mantenida de la presión arterial es claramente un factor deletéreo sobre el organismo y señala un mayor riesgo del individuo de sufrir problemas vasculares en distintos territorios en un tiempo relativamente corto.

La presión arterial no es el único parámetro que va a determinar el riesgo, existen otros muchos y de su relación con ellos, más que de las cifras puntuales, va a depender el daño a largo o corto plazo.

El problema con el que nos enfrentamos es la necesidad de establecer pautas generales y, consecuentemente, puntos de corte que faciliten la toma de decisiones partiendo de consideraciones poblacionales, de asignación de recursos, de esquemas de riesgo/beneficio y traducir todo ello en una indicación concreta para un individuo concreto. En ningún momento hay que olvidar esa perspectiva.

Definición de crisis hipertensiva

Teniendo en cuenta las premisas anteriores resulta complicado definir qué es una crisis hipertensiva.

El dato fundamental es que se trate de una elevación aguda de la presión arterial capaz de producir alteraciones estructurales o funcionales en los órganos diana de la hipertensión (cerebro, corazón y riñón).

Por acuerdo, en ausencia de síntomas o de otros factores a considerar, se han establecido como límites 210 mmHg de presión arterial sistólica y 120 mmHg de presión arterial diastólica. No obstante, cifras inferiores en pacientes jóvenes, en el embarazo o cuando se ha verificado una elevación brusca de la presión arterial constituyen también una crisis.

Magnitud del problema

Existen diferentes informaciones en cuanto a la prevalencia de las crisis hipertensivas, dependiendo de si el ámbito del estudio ha sido las consultas o las salas de urgencias de los hospitales. En un estudio italiano la prevalencia de crisis hipertensivas en los departamentos de urgencias fue del 3% y representaban el 27% de todas las urgencias médicas. En otros trabajos se habla de prevalencias entre 1 y 7%. Por ejemplo en el estudio de Sobrino y cols., se cifran de los pacientes atendidos en el área médica del servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. De ellos 2,8% presentaron crisis hipertensiva (1,3% urgencias y 1,5% emergencias). En nuestro hospital (un hospital de características similares) el 5,3% de los pacientes en las urgencias del área de medicina consultaron por problemas directamente relacionados con la PA, 3,4% fueron dados de alta con diagnóstico de crisis hipertensiva, 1,2% ingresaron con diagnósticos relacionados y cifras superiores a 180 y/o 110 mmHg (ACVA, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, encefalopatía hipertensiva...) y en 0,7% no se efectuó el diagnóstico aunque los síntomas y las cifras de PA eran sugestivas de ello.

Algunos aspectos fisiopatológicos

El mecanismo implicado en la aparición de una crisis hipertensiva no es único. Pueden identificarse diferentes fenómenos asociados a la elevación aguda sintomática de la presión arte-

rial aunque otros permanecen sin definir. Puesto que los sistemas que participan en la regulación de la presión arterial son muchos, cualquier interferencia con alguno de ellos conducirá al incremento de la presión arterial. La actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona, el sistema nervioso autónomo, las prostaglandinas y cininas, el endotelio y el óxido nítrico mantiene un equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, volumen extracelular y resistencias periféricas para garantizar la presión de perfusión en los tejidos.

Problemas renales, activación del sistema adrenérgico de cualquier origen, trastornos endocrinos o el efecto de agentes exógenos ya sean fármacos (tanto en su introducción como en su retirada) o sustancias de otro tipo explican un grupo de crisis hipertensivas.

No obstante, lo más habitual es que no pueda señalarse a un único responsable del problema, hablándose entonces de mecanismo idiopático, el más habitual en los hipertensos en los que se invocan fallos en el mecanismo neurogénico, los barorreceptores.

El paciente hipertenso ha adaptado su sistema vascular a las elevaciones mantenidas de presión arterial y ello le confiere una cierta resistencia a las mismas tanto en el sistema cardiovascular (aumento de las resistencias, hipertrofia de ventrículo izquierdo) como en el territorio cerebral (desplazamiento de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral a la derecha). Ésta es también la razón de que en un hipertenso el descenso brusco de las presiones resulte más crítico que su ascenso.

De la experimentación en animales se sabe que cifras de PAD superiores a 150 mmHg se acompañan de lesiones en la pared arterial y de la aparición de lo que se conoce como el síndrome de hipertensión maligna acelerada. En humanos se sitúa el límite de PAD para considerar el inicio de hipertensión maligna en 140 mmHg. Pero donde debe hacerse hincapié es en el valor de la presión arterial media (PAM), el que determina los mecanismos de adaptación, sobre todo en el lecho vascular cerebral. La PAM puede calcularse por aproximación como dos veces la PAD más la PAS dividido todo ello entre tres, o como la suma de la PAD más un tercio de la presión de pulso (PAS - PAD). En la Tabla 1 se recogen diferentes PAM para cifras de PAS y PAD utilizadas en algoritmos clásicos. De nuevo, determinaciones en animales señalan como punto crítico una PAM de 180 mmHg en el que se produce hiperperusión cerebral y edema. En humanos, el flujo cerebral se mantiene constante para PAM entre 60 y 120 mmHg en normotensos y superando este límite se produce hiperperusión, mientras que en hipertensos el límite superior se ha desplazado hacia 170-180 mmHg. Por el contrario un descenso de los valores de PAM muy rápido produciría hipoperfusión en el lecho cerebral y territorios isquémicos. Esto explica la encefalopatía en las mujeres eclámpicas o en los niños con glomerulonefritis, con cifras relativamente bajas de PA pero aumento muy brusco, y el empeoramiento de la sintomatología neurológica en los pacientes que reciben hipotensores en el curso de un ictus.

Por lo tanto, lo que parece desprenderse de los estudios de fisiopatología es que, en realidad, el daño depende más de la

Tabla 1. Cálculo de la PAM. Equivalencias para diferentes cifras de PAS y PAD

- $PAM = (2PAD + PAS)/3$.
- PAM para unas cifras de 180/110 mmHg es de 133 mmHg,
- PAM para 180/105 de 130 mmHg,
- PAM para 210/120 de 150 mmHg
- PAM para 230/140 de 170 mmHg.

tasa de cambio y de la velocidad del mismo que de los valores propiamente dichos, de forma que sujetos que desarrollan hipertensión de forma aguda o subaguda pueden cursar con cuadros clínicos más graves con cifras de PA más bajas.

En cualquiera de los casos la lesión producida por la hipertensión se inicia con vasoconstricción intensa, resultado de la activación del sistema renina - angiotensina, el sistema adrenérgico y la vasopresina; natriuresis importante, que conduce a hipovolemia que, a su vez, va a activar aún más el sistema renina - angiotensina - aldosterona y los mecanismos presores. Por otro lado, se inicia o empeora la disfunción endotelial con disminución del óxido nítrico y pérdida de su efecto vasodilatador, aumenta la endotelina que genera más vasoconstricción, aumenta el tromboxano que potencia la agregación plaquetaria y la coagulación intravascular. Se produce un aumento de la permeabilidad endotelial con extravasación de fibrinógeno al espacio extravascular, depósito de fibrina en la pared arteriolar, desarrollo de necrosis fibrinoide con más vasoconstricción, isquemia renal e insuficiencia renal. En el cerebro la pérdida de la autorregulación conduce a vasoconstricción primero que cuando es sobrepasada da lugar a hiperflujo, aumento de la permeabilidad, rotura de la barrera hematoencefálica, edema y hemorragia. En el ventrículo la sobrecarga se traduce en fracaso de ventrículo izquierdo, isquemia y/o infarto.

Como resumen podríamos decir que la crisis hipertensiva implica una situación de aumento de natriuresis, hipovolemia y vasoconstricción que deberá ser tenida en cuenta al aplicar los tratamientos.

Aproximación diagnóstica

El clínico se puede encontrar con tres situaciones: el paciente que consulta por cifras elevadas de PA, el que consulta por un síntoma que tiene que ver con la afectación de un órgano diana, y el que consulta por cualquier otro motivo sin relación aparente con el sistema cardiovascular y se le detecta una elevación de las cifras de PA.

En ese momento se abren otras tres posibilidades: las cifras altas lo son de manera puntual y no es precisa ninguna intervención más allá del seguimiento. La elevación de la presión arterial es mantenida y puede acompañarse o no de síntomas leves, la intervención debe realizarse pero puede hacerse en un plazo de horas o días (lo que anteriormente se denominaba urgencia hipertensiva). Finalmente, la elevación de la presión arterial de forma mantenida lleva pareja aparición de síntomas de afectación de órgano diana y obliga a una actuación inmediata utilizando medidas farmacológicas que obtengan resultados en un tiempo mínimo (la antigua emergencia hipertensiva).

Tabla 2. Causas de falsas crisis hipertensivas (modificada de Gorostidi et al.)

1. Diagnóstico incorrecto.
 - Manguito inadecuado
 - Ausencia de reposo
 - Ejercicio, ingesta de tabaco, café o alimento reciente (15 a 30 minutos previos)
 - Toma única no confirmada
2. Pseudohipertensión. Arteriosclerosis que impide el colapso de la arteria braquial.
3. Elevación reactiva de la PA
 - Dolor
 - Retención urinaria
 - Hipoxia
 - Temperaturas extremas
 - Ruido
 - Fenómeno de bata blanca

La toma de decisiones en el momento puntual debe ir encaminada a: primero, resolver la situación aguda y, segundo, establecer las pautas de manejo a largo plazo con identificación de otros factores de riesgo y causas concomitantes.

La aproximación al paciente con sospecha de crisis hipertensiva se inicia con la realización de una correcta historia clínica. En primer lugar se buscan los síntomas sugestivos de gravedad, a saber: dolor torácico, disnea, disestesia o parestesia en hemicuerpo, cuadro vertiginoso, náuseas o vómitos, oligoanuria, visión borrosa o cefalea muy intensa. Ante cualquiera de ellos, al ser síntomas de claudicación de órgano diana, consideramos al paciente en situación de emergencia y debemos actuar de forma inmediata: se ubica en un lugar en el que la monitorización del electrocardiograma sea factible, se canaliza una vía intravenosa se mide la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la presión arterial y se inicia tratamiento intravenoso (Fig. 1).

En el resto de pacientes el interrogatorio va dirigido a saber si existía o no hipertensión previa, en qué rango de cifras se encontraba, si ha realizado o no tratamientos, cuáles han sido y su cumplimiento y tolerancia de los mismos, si se ha realizado ya o no un estudio por hipertensión, si existen otros síntomas relacionados como pueden ser la cefalea, mareo, inestabilidad, molestias torácicas, problemas renales, musculares, si existen otros tratamientos o se consumen fármacos, alcohol o sustancias de otro tipo.

Es importante delimitar en el interrogatorio si se siguen o no las medidas de estilo de vida. Algunos pacientes no son conscientes de los consumos inadvertidos de sal (alimentos precocinados, pan, bollería industrial, envasados y enlatados..., etc.).

Es importante recopilar la totalidad de fármacos prescritos o no. Muchos ancianos con problemas visuales identifican el tratamiento por los colores de las cajas de los fármacos, un cambio en los mismos para ser sustituidos por otra marca comercial o un genérico, altera la percepción de cuál es el medicamento a tomar. Algunos pacientes entienden que el tratamiento debe cumplirse "por cajas" y una vez terminada una lo abandonan pensando que ya se han "curado". Otros siguen

pautas de tratamiento cambiantes con "vacaciones" de tratamiento que coinciden con el fin de semana o los períodos de descanso laboral. En otras ocasiones es la actuación del médico la que desencadena el problema: se producen interacciones medicamentosas por prescripciones incompatibles, por ejemplo un betabloqueante y un betaestimulante. Pueden coincidir fármacos con efecto antagónico: inhibidor del enzima de conversión y antiinflamatorios, o fármacos con duración de efecto limitada por lo que en determinados tramos horarios la presión arterial se mantiene sin control (captopril en dosis única diaria, nifedipino o doxazosina de liberación rápida en vez de liberaciones retardadas). Algunas formulaciones no deben partirse ni triturarse, ya que con ello se altera la forma galénica y el fármaco deja de ser efectivo. Otras veces es el consumo de productos naturales, como puede ser el zumo de pomelo, los que interactúan modificando la actividad de los enzimas que metabolizan los fármacos, alterando así su efecto.

Todos estos pacientes asintomáticos o con síntomas leves van a ser clasificados en función de sus cifras de presión arterial y de sus antecedentes de hipertensión (Fig. 2).

El examen físico debe incluir la exploración del sistema cardiovascular, la exploración neurológica y examen de fondo de ojo, además de la toma adecuada de la PA. El sujeto debe estar sentado, relajado, utilizarse el manguito del tamaño adecuado para su brazo, un manguito demasiado pequeño sobreestima la PA y uno demasiado grande la infraestima, pero es menor el error producido por utilizar un manguito grande que el producido por un manguito pequeño. Se deben efectuar dos o tres tomas separadas unos minutos que confirmen las cifras de PA, y no quedarse con la información suministrada por una única toma. Debe igualmente medirse la presión arterial en ambos brazos, ya que discrepancias importantes no explicables por el fenómeno de alerta nos sugieren la existencia de una disección arterial o una estenosis en una arteria de gran calibre (subclavia, braquial...).

Deben buscarse específicamente: masas intraabdominales, soplos en cualquier nivel, asimetrías en los pulsos, extratonos cardíacos, alteraciones en la exploración neurológica y debe examinarse siempre que sea factible el fondo de ojo, ya que un fondo normal nos habla de elevación puntual de la presión arterial mientras que la existencia de arterias estrechas, signos del cruce, exudados y hemorragias, y no digamos edema de paila, traducen una larga evolución de la elevación de la presión arterial y en el último caso, daño agudo grave con repercusión inminente.

La exploración también debe ir dirigida a identificar falsas causas de elevación de la presión arterial (Tabla 2). La respuesta al dolor puede subdividirse en dos grupos: la de quienes activan el sistema parasimpático y tienen bradicardia e hipotensión y la de quienes reaccionan con activación del simpático y tienen, por tanto, incremento de la frecuencia cardíaca e incremento de la presión arterial, aspecto que debe ser tenido en cuenta antes de actuar ante determinadas cifras de presión arterial.

En los sujetos jóvenes siempre ha de investigarse la posibilidad de una hipertensión secundaria. Alguna sintomatología como la presencia de cefalea, sofoco y taquicardia en crisis, coincidiendo con la elevación de la presión arterial orientaría a un exceso de catecolaminas circulantes. A día de hoy, es más

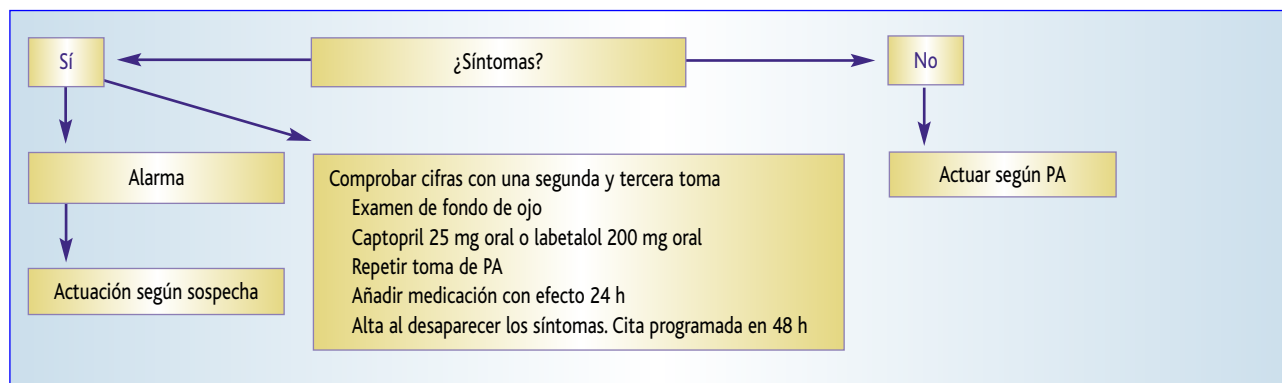


Fig. 1. Algoritmo de manejo de la crisis HTA.

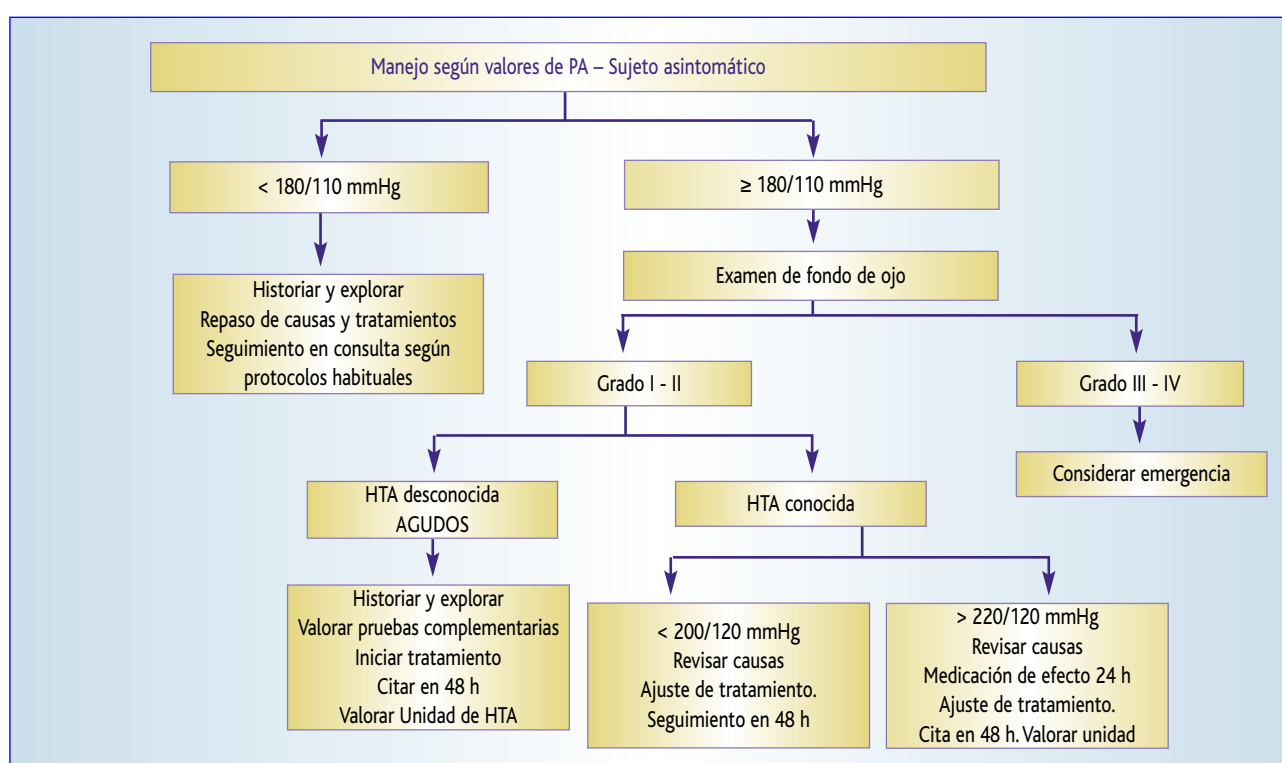


Fig. 2. Algoritmo de manejo según valores de PA en sujeto asintomático.

frecuente la presencia de catecolaminas exógenas (anfetaminas, cocaína o drogas de abuso) que la del feocromocitoma, pero no debe desdeñarse esta posibilidad diagnóstica.

Las hipertensiones secundarias a problemas hormonales (hiperaldosteronismo primario, hiperparatiroidismo) o renales (síndrome nefrítico, vasculorrenal) van a desencadenar más fácilmente cuadros con cifras muy elevadas de presión arterial, inversión del ritmo circadiano de la misma, con valores superiores durante el período de descanso en vez del período de actividad y síntomas más llamativos en los pacientes (cefalea intensa, visión borrosa, abotargamiento...).

Las exploraciones complementarias están dirigidas a confirmar la sospecha diagnóstica y a evaluar la repercusión sobre los órganos diana de la hipertensión.

Si no existe estudio previo, es recomendable determinar función renal (urea, creatinina, iones y sistemático de orina) y función cardíaca (electrocardiograma y radiología simple de tórax) además del examen del fondo de ojo que ya hemos realizado. Podemos incluir un hemograma con la única finalidad de evaluar si existen o no esquistocitos en un posible síndrome hemolítico - urémico o anemia asociada a un trastorno renal crónico.

Los niveles iniciales de potasio en plasma resultan muy orientativos en la búsqueda de una hipertensión arterial secundaria. Una hipopotasemia en ausencia de diuréticos nos sugiere la existencia de un problema vasculorrenal o un hiperaldosteronismo primario, lo mismo que cifras en el límite bajo de este ión cuando el paciente tiene tratamiento con inhibidores del enzima de conversión o antagonistas de los receptores de angiotensina II, mientras que valores normales lo descartan.

El resto de exploraciones complementarias van a estar en función de las sospechas diagnósticas y muchas de ellas no tienen por qué ser realizadas de forma urgente.

Actuación terapéutica

El paciente asintomático con cifras inferiores a 180/110 mmHg no precisa ninguna actuación inmediata y tras la recogida de una cuidadosa anamnesis y una correcta exploración física puede ser dado de alta a su domicilio para continuar el seguimiento de forma ambulatoria por su médico de familia.

El que presenta cifras por encima de 210/120 mmHg recibirá tratamiento por vía oral y se añadirán o no pruebas diagnósticas dependiendo de si es paciente hipertenso conocido y estudiado o no.

El paciente con síntomas leves necesitará medicación oral para aliviar dichos síntomas.

El paciente con síntomas de alarma recibirá tratamiento intravenoso en función del diagnóstico.

Siempre, el descenso de la presión arterial se mantendrá alrededor de un 25% de la presión arterial media en la primera hora sin sobrepasar estos límites para evitar los efectos deletéreos de un descenso brusco.

Los fármacos a elegir dependen de la situación global del paciente (Tabla 3).

Fármacos de uso parenteral

Existe un elevado número de agentes antihipertensivos disponibles para uso parenteral, algunos de ellos repetidamente citados en todos los tratados de hipertensión, pero ningún estudio ha señalado prioridades en su uso, por lo que los citaremos en el orden clásico.

Nitroprusiato sódico

Es el más popular de los fármacos antihipertensivos en las unidades de cuidados intensivos. Es un vasodilatador de acción corta que debe emplearse en infusión continua y que se inactiva al recibir la luz por lo que debe utilizarse con sistemas opacos, ello resulta un inconveniente para la utilización fuera de una UCI. Se dosifica entre 0,25 microg/Kg/min a 10 microg/Kg/min. Su acción es inmediata lo mismo que la duración del efecto que desaparece al suspender la infusión. Es un vasodilatador tanto arterial como venoso y no tiene efecto inotrópico o cronotrópico. Puede interaccionar con los grupos sulfidrilos generando el acúmulo de tiocianatos que resultan tóxicos y puede incrementar la presión intracraneal. Comparado con la nitroglicerina ésta puede resultar más útil en situación de isquemia miocárdica. Su eficacia es similar a la de fármacos clásicos como la hidralacina o el diazóxido y a la de nuevos agentes como urapidil o fenoldopam. No está recomendado en el embarazo.

Nitroglicerina

Vasodilatador venoso, comúnmente utilizado como antianginoso, su principal indicación tiene que ver con la situación de

Tabla 3. Tratamiento de las emergencias más frecuentes

Situación	Fármacos de elección
ACVA	Labetalol
Encefalopatía hipertensiva	Labetalol
Edema agudo de pulmón	Nitroglicerina + diurético de asa + Cl mórlico
Cardiopatía isquémica	Nitroglicerina + betabloqueante
Insuficiencia cardíaca	Nitroglicerina + diurético de asa + IECA
Diseccción de aorta	Esmolol
	Labetalol
Preeclampsia	Labetalol y/o hidralacina

aumento de demandas de oxígeno por el miocardio, ya que tiene efecto sobre el árbol coronario, mejor que el nitroprusiato en estos territorios por lo que se sitúa como fármaco de elección en la insuficiencia cardíaca izquierda y la cardiopatía isquémica. Puede ser también utilizada en el embarazo y existen trabajos en los que se ha probado su utilidad en el control de la presión arterial durante la inducción de anestesia para intervención de cesárea. La dosificación es de 5 a 100 µg/minuto en infusión continua. Puede producir cefalea e hipotensión que responde a la infusión de suero salino al 0,9%.

Hidralacina

Vasodilatador arterial con efecto fundamentalmente en la PAD. Se utiliza a dosis de 10 a 50 mg en inyección intravenosa o intramuscular, su principal ventaja. No debe disolverse en soluciones glucosadas por la posibilidad de producir toxicidad. Utilizada especialmente en el embarazo, ya que reduce las resistencias periféricas sin afectar al flujo uteroplacentario. Sus efectos adversos son taquicardia refleja, retención hidrosalina, rubor, cefalea, náuseas, isquemia miocárdica y aumento de la presión intracraneal.

Fentolamina

Bloqueante alfa adrenérgico inespecífico, de efecto rápido y corto, se administra en bolus de 5 a 10 mg repetidos para alcanzar el efecto deseado. Puede producir angina en pacientes con lesión coronaria. Su única indicación es la crisis producida por catecolaminas, especialmente en la cirugía del feocromocitoma.

Labetalol

Produce simultáneamente bloqueo alfa y beta en el sistema adrenérgico, disponible para uso oral y parenteral se administra en bolus repetidos seguidos de infusión continua a dosis de 0,25 a 0,5 mg/Kg cada 15 minutos o 2 a 4 mg/minuto. Su acción comienza en 5 minutos y dura de 3 a 6 horas. Efectivo en la mayoría de las situaciones, resulta bien tolerado en casi cualquier emergencia hipertensiva lo que le sitúa como fármaco de elección en todas ellas, incluido el embarazo y la eclampsia. Su contraindicación está en la insuficiencia cardíaca grave, con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por el efecto beta sobre el árbol bronquial y en presencia de bloqueo AV de segundo o tercer grado. Puede producir náuseas y vómitos y prurito intenso en el cuero cabelludo.

Urapidil

Antagonista selectivo postsináptico alfa - adrenérgico que resulta ser un potente vasodilatador. También presenta efecto en el sistema serotoninérgico bloqueando los receptores de $5HT_{1A}$, lo que explica la ausencia de taquicardia refleja a pesar de su efecto vasodilatador periférico. De efecto rápido se utiliza en bolus de 12,5 a 25 mg seguidos de infusión continua de 5 a 40 mg/h. El principal efecto adverso es la hipotensión severa, sobre todo en personas mayores que se corrige con infusión de salino al 0,9%. No tiene efecto sobre el flujo coronario, no aumenta las demandas de oxígeno y no aumenta la presión intracraneal. Se tolera bien en las situaciones perioperatorias.

Esmolol

Betabloqueante de acción rápida, vida media de 9 minutos y duración de apenas 30 minutos por su rápido metabolismo, ofrece ventajas en la anestesia para prevenir alteraciones hemodinámicas periintubación. Se administra en bolus de 0,5 a 1 mg/kg seguido de infusión continua de 50 a 300 microg/Kg/min. Se combina con vasodilatadores directos para mejorar el perfil hemodinámico.

Nicardipino

Antagonista del calcio dihidropiridínico disponible para su administración intravenosa, es eficaz por reducir las resistencias periféricas y la postcarga sin afectar a la precarga, mejora la fracción de eyección en el ventrículo sano y en el insuficiente y tiene efecto en el lecho coronario al parecer de forma selectiva, con escaso efecto sobre la frecuencia cardíaca. Se administra en infusión continua desde 5 mg/h hasta una dosis máxima de 15 mg/h. Presenta una estrecha correlación entre dosis, nivel sanguíneo y efecto terapéutico que simplifica el ajuste de la dosificación. Su tasa de respuesta es superior al 90% y su farmacodinámica es comparable a la del nitroprusiato en términos de duración y tiempo de inicio y cese de su actividad hipotensora con relación al momento de la administración. Como efectos adversos vigilar la aparición de hipotensión, resultado de su efecto vasodilatador, sobre todo en el ictus, ajustar la dosificación en presencia de hepatopatía y está contraindicado en la estenosis aórtica severa. No se debe mantener la misma vía de infusión más de 12 horas, dada la aparición de flebitis.

Diuréticos

Sólo en una situación está indicado el inicio de la terapéutica con diuréticos de asa, cuando nos encontramos ante un edema agudo de pulmón o en una insuficiencia cardíaca congestiva, elegiremos entonces furosemida a dosis de 20 mg en bolus repetidos en función de la respuesta o torasemida a dosis de 10 o 20 mg de forma similar. En el resto de las situaciones existe depleción de volumen a pesar de la elevación de la PA, sobre todo cuando el paciente ha recibido tratamientos previos natriuréticos y forzar aún más la diuresis puede ser perjudicial.

Fármacos orales

El criterio para seleccionar uno u otro fármaco para el tratamiento de una urgencia hipertensiva es el tiempo que media

hasta el inicio de acción, ya que hoy existe todo un arsenal terapéutico altamente eficaz para el control de la PA que utilizamos habitualmente en la consulta en función de las características de cada paciente. Ahora bien, pocos de ellos comienzan su efecto en treinta minutos, y sólo algunos en 2 horas, iniciando su acción la mayoría a partir de 4 a 6 horas. Esto debe ser tenido en cuenta por dos motivos, no veremos su efecto en urgencias a menos que mantengamos al paciente allí durante todo ese tiempo, lo cual es discutible, y no debemos, por impaciencia, añadir fármaco sobre fármaco porque podemos provocar 8 horas después un descenso brusco no deseado.

Captopril

Es el IECA de acción más rápida, comienza entre 15 a 30 minutos y dura de 4 a 6 horas. Existen datos que comparan su administración sublingual con la oral, en pocos pacientes, que resultaron favorables a la administración sublingual, por tiempo de inicio y tasa de respuesta superior. De hecho se hacía notar que sólo respondían el 57% de los pacientes a la administración oral. Ofrece una ventaja y es que, como IECA, aunque se produzca descenso en la PA no hay incremento de presión intracraneal. Y dos inconvenientes más, si existe depleción de volumen la respuesta antihipertensiva es peor y además en condiciones de hiperreninemia puede producir una severa hipotensión, de ahí que se recomienda observar el efecto antes de administrar nuevos fármacos o dejar ir al paciente. Está contraindicado si existe estenosis bilateral de la arteria renal o sospecha de la misma o en monorrenos si no se ha comprobado la ausencia de dicha lesión vascular.

Otros IECAs

El inicio de acción del resto de los fármacos inhibidores del enzima de conversión es mucho mayor, con niveles plasmáticos pico entre 1,5 horas para el quinapril 8 h para el perindopril, y comienzo de acción entre 1 - 2 h o entre 2 a 4 horas como el enalapril. Ello les hace útiles para prescribirlos una vez superada la crisis pero no nos sirven en el momento agudo.

Nifedipino

Durante años fue el fármaco preferido por su efecto inmediato. Se empezó a utilizar en la década de los 80 iniciándose su administración en forma líquida por vía oral. La aparición de taquicardia refleja secundaria a la vasodilatación potente es el efecto secundario más importante, acompañado de rubor e hipotensión. La sospecha de su asociación con la aparición de isquemia miocárdica y accidentes cerebrovasculares por la rapidez y pocas posibilidades de control de su acción son las que condujeron a rechazar la utilización de las formulaciones rápidas en el manejo de las urgencias hipertensivas sustituyéndolas por otras formulaciones del producto que con un inicio de acción más lento ofrecen un grado de control similar y tal vez más seguro.

Nicardipino

Calcioantagonista de segunda generación con mínimo efecto sobre la frecuencia cardíaca. Comparado con nifedipino en el tratamiento de las urgencias hipertensivas produjo un descen-

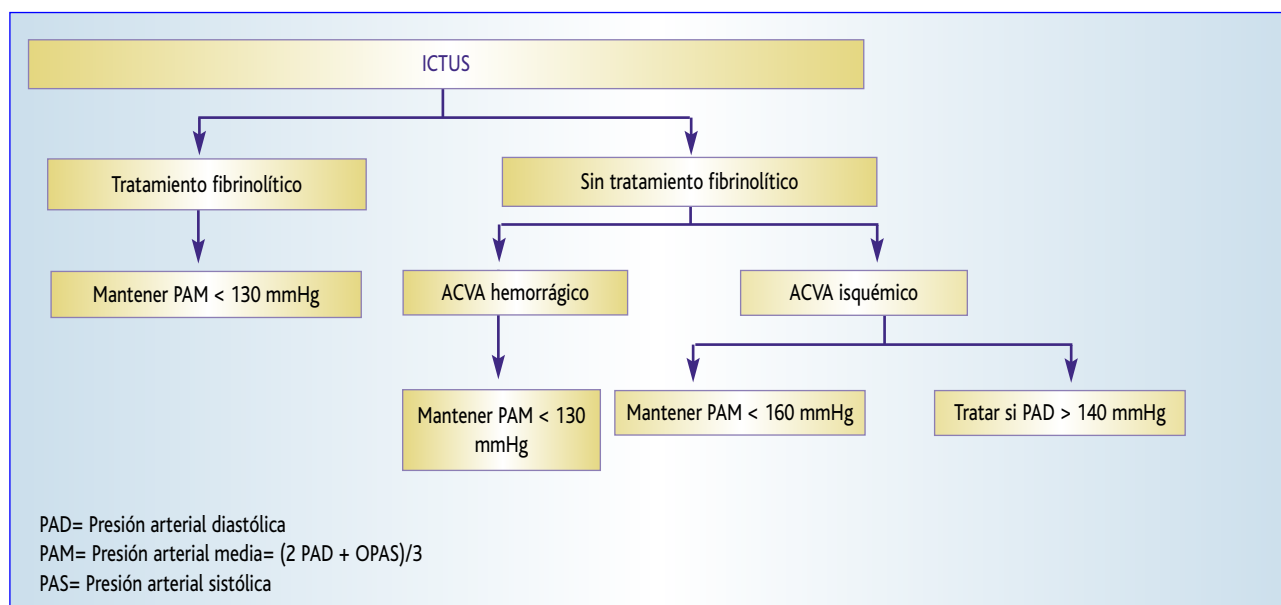


Fig. 3. Algoritmo de manejo de la PA en el ictus.

so más gradual y prolongado que éste. En un ensayo frente a placebo resultó eficaz con escasos efectos secundarios a dosis de 30 mg.

Labetalol

Ya comentado como fármaco para uso parenteral resulta igualmente útil en su administración oral con inicio de acción en 2 horas y mínima dosis inicial de 200 mg. Las contraindicaciones ya se han señalado.

SITUACIONES CONCRETAS

Accidente cerebrovascular

Representa una situación especial, dado que es la emergencia hipertensiva en la que hemos de ser más cuidadosos con el descenso de la PA. Por un lado, debemos controlar la misma si estamos ante una situación de hemorragia, donde incrementos de la PA pueden empeorar el sangrado, pero no está claro que haya que actuar en la situación de isquemia donde la hipertensión puede ser una respuesta compensadora secundaria a la isquemia y no al revés. Existen datos que sugieren que la elevación de PA pudiera resultar protectora y se resuelve espontáneamente en las primeras 48 horas en muchas ocasiones. Las pautas de actuación clásicas son las de Brott. La introducción del tratamiento fibrinolítico en pacientes seleccionados con ACVA isquémico (jóvenes, déficit motor evaluable, ausencia de lesión extensa en la TC y tiempo de evolución inferior a 6 horas) ha obligado a considerar con esquisitez el manejo de la PA en dichas situaciones. La Sociedad Española de Neurología establece unas recomendaciones al respecto en las que se adoptan diferentes pautas en función de cuatro puntos de corte. Calculando la PAM correspondiente a cada uno de dichos puntos se puede simplificar el algoritmo. Así, debe tratarse siempre una presión arterial diastólica de más de 140 mmHg y en el resto de casos se debe considerar:

1. Si se va a efectuar tratamiento fibrinolítico o estamos ante un accidente cerebrovascular hemorrágico hay que establecer tratamiento para mantener la presión arterial media por debajo de 130 mmHg.
2. Si el accidente es isquémico y no se va a efectuar tratamiento fibrinolítico la presión arterial media no se trata a menos que suba de 153 mmHg (220/120 mmHg) (Fig. 3).

El labetalol es un fármaco útil, si está contraindicado se puede recurrir a la nitroglicerina intravenosa o al nitroprusiato cuidando la velocidad de infusión del fármaco y el porcentaje de descenso de la PAM producido.

Encefalopatía hipertensiva

Situación desencadenada por el aumento de la PA hasta rebasar el umbral de la autorregulación del flujo cerebral provocando edema e isquemia secundaria al mismo. Similar en sus hallazgos a los de la llamada hipertensión acelerada - maligna, se caracteriza por cifras de presión muy altas, superiores a 220/140 mmHg. Comienzo ligeramente más insidioso que el del ictus, único dato que nos permite establecer la diferencia, si podemos constatarlo, como síntomas se presenta con cefalea muy intensa, "embotamiento" y trastorno del nivel de conciencia, alteraciones visuales, náuseas, vómitos y déficit neurológico fluctuante pudiendo aparecer convulsiones. En el examen del fondo de ojo un grado III - IV de la clasificación de Keith - Wagener (exudados, hemorragia y edema de papila) permite hacer el diagnóstico. Aunque éste siempre es de exclusión diferenciando esta situación del ictus. El tratamiento debe efectuarse inmediatamente con fármacos por vía parenteral.

La embarazada hipertensa

Este problema traduce diferentes circunstancias que sólo requieren intervención inmediata en el caso de preeclampsia y eclampsia. Las otras situaciones se relacionan con la hipertensión gestante y con la detección de hipertensión en el embara-

zo, bien por que es la primera vez que se hace el diagnóstico, bien porque se ha desencadenado la hipertensión por la gestación y en este caso puede ocurrir que sea una hipertensión transitoria o una situación de preeclampsia.

Esta última requiere un diagnóstico y un tratamiento específicos y se debe considerar como emergencia hipertensiva. Su sustrato es una microangiopatía multiorgánica, aunque se trata de una enfermedad de la placenta.

La definición contempla tres situaciones:

1. Preeclampsia leve: detección en una normotensa gestante de una PAD igual o superior a 140/90 mmHg a partir de la semana 20 de embarazo, o incrementos de 30 mmHg en la PAS y de 15 mmHg en la PAD y proteinuria igual o superior a 300 mg/24 h
2. Preeclampsia grave: lo anterior más uno de los siguientes criterios: PA $\geq$ 160/110 mmHg; proteinuria $>$ 3 g/24 h; plaquetas $<$ 10.000/ml; elevación de transaminasas; hemólisis; dolor epigástrico; clínica neurológica.
3. Eclampsia: aparición de convulsiones o coma en una mujer con hipertensión inducida por la gestación sin otra explicación.

El tratamiento es eliminar la causa, concluir la gestación. Pero además incluye toda una serie de medidas destinadas a mantener la PAD entre 90 y 105 mmHg. Lo cual puede conseguirse con labetalol o hidralacina en las dosis señaladas previamente en monoterapia o con combinación de ambos. El tratamiento para las crisis convulsivas es el sulfato de magnesio a dosis de 4 g por vía intravenosa directa seguida de perfusión continua a 1 g/h vigilando reflejos, frecuencia respiratoria, y diuresis y monitorizando magnesemia, que en caso de elevarse excesivamente puede contrarrestarse con gluconato cálcico 1 g en 3 - 4 minutos. La infusión de magnesio se mantiene hasta 48 h tras el parto. Si se va a necesitar anestesia hay que saber que el fármaco potencia el efecto de los relajantes musculares.

Para concluir la gestación se tiene en cuenta la edad gestacional, de forma que si supera 34 semanas se puede efectuar

inmediatamente, si es inferior a 34 semanas se intenta prolongar 48 h a fin de conseguir madurez pulmonar fetal con corticoides. En cualquier caso el manejo será individualizado. Siempre debe comprobarse el estado de coagulación y estabilizar la situación neurológica antes de iniciar intervenciones. El posparto inmediato es un momento delicado en el que existe riesgo de edema agudo de pulmón y de eventos neurológicos, por lo que debe monitorizarse de forma estricta.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión* 2005;22(supl 2, mayo).
2. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypert* 2007;25:1005-1187.
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7- Complete Version. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
4. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144-7.
5. Sobrino J, Coca A, De la Sierra A, Closas J; Aguilera MT, Urbano Márquez A. Prevalencia, formas clínicas de presentación y tratamiento de la presión arterial en una unidad de urgencias. *Rev Clin Esp* 1990;187:56-60.
6. Hirschl MM Guidelines for the drug treatment of hypertensive crisis. *Drugs* 1995;50:991-1000.
7. Grossman E, Ironi AN, Messerli FH Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Safety* 1998;19:99-122.
8. Gorostidi Pérez M, Baeza Arosa A, Jáuregui Amézaga A, Marín Iranzo R. Urgencias en hipertensión arterial. *Hipertensión* 1999; 16:90-99.
9. Kaplan NM. Hipertensión clínica. 5ª edic. Madrid: WoltersKluwer Health. Adis International Ediciones Médicas; 2006.
10. Del Arco Galán C, Suárez Fernández C. Manejo de Urgencias hipertensivas. En: Figuera de la M, Diogène E, Brotons C (Edit.). Hipertensión Arterial en Atención Primaria. Evidencia y práctica clínica. Badalona: Euromedice; 2006.

Evaluación básica y tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica

D. Real de Asúa, C. Suárez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Introducción

La aterosclerosis es la causa principal de morbilidad y mortalidad en occidente. Se estima que los costes, directos e indirectos, que genera en EEUU superan los 150.000 millones de dólares. Es una enfermedad sistémica, que se expresa por la afectación de diferentes territorios vasculares. Dentro de sus manifestaciones se encuentra la enfermedad arterial periférica (EAP). Ésta no supone la afectación exclusiva de un territorio vascular periférico, sino que traduce una aterosclerosis sistémica, extensa y severa, con un elevado riesgo vascular asociado. Más aún, la EAP es una entidad con una presentación clínica relativamente silente, lo que conduce a que esté infradiagnosticada e infratratada. Sin embargo, hasta fechas relativamente recientes, se consideraba que los pacientes con EAP presentaban un riesgo menor que aquellos con infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus. El paciente habitualmente tampoco es consciente de la gravedad de su enfermedad, sobre todo si la comparamos con la concienciación que existe tras un IAM o un ictus.

En 1950, Travis Windsor describe por primera vez la disminución de la presión arterial sistólica (PAS) en los miembros inferiores cuyas arterias estaban estenosadas. Posteriormente, ST Yao, en 1970, fue el primero en correlacionar la gravedad de la enfermedad con este descenso de la PAS, estimada por el índice tobillo - brazo (ITB), herramienta actualmente imprescindible para el diagnóstico de la EAP.

El objetivo de este documento consiste en revisar en forma de preguntas los principales aspectos a conocer para detectar y actuar correctamente ante esta patología. Nuestra aproximación al problema consistirá en enunciar, bien una pregunta habitual, o bien romper una falsa creencia de la práctica clínica, para posteriormente, a través de ellas, revisar la evidencia científica de que disponemos al respecto.

Epidemiología e historia natural

La EAP es un problema habitual dentro de un servicio de M. Interna

En distintos estudios sobre la población general, se estima la prevalencia de la EAP entre el 3 y el 10%.

Esta cifra aumenta progresivamente con la edad, de tal forma que se calcula una prevalencia aproximada del 3% en personas de 40 años y del 6,4% en personas mayores de 60 años, según un estudio español. Existen en torno a 27 millones de enfermos con EAP en EEUU y Europa, representando el 16% de la población general por encima de 55 años. Esta tendencia creciente se acentúa en los ancianos, llegando a representar el 14,5% de los mayores de 70 años en el estudio NHANES (Fig. 1).

De manera análoga, la prevalencia aumenta al aumentar el número de factores de riesgo vascular coincidentes en un paciente. Un estudio de ámbito nacional realizado en consultas externas de servicios de Medicina Interna (MÉRITO I), mostró cómo la prevalencia de EAP, estimada por un ITB patológico, en pacientes de alto riesgo vascular en prevención primaria era del 26%, mientras que en aquellos en prevención secundaria, la cifra ascendía al 35% (MÉRITO II).

Por tanto, en los pacientes habitualmente ingresados en un servicio de Medicina Interna la EAP es una entidad a considerar, dada la elevada edad media de estos pacientes, la frecuente coexistencia en ellos de múltiples factores de riesgo vascular, y la afectación de otros territorios vasculares como el coronario, o el vascular cerebral.

Padecer EAP está asociado con un aumento importante de mortalidad

La EAP es una patología con elevada mortalidad a corto plazo (5 años), mayor incluso que la de diversos tipos de cáncer, como el de mama o la enfermedad de Hodgkin. De manera global, la mortalidad cardiovascular de los pacientes afectados de EAP es 3 a 5 veces mayor que la de la población general. Este valor es incluso mayor que el de los pacientes con afectación de otros territorios, como son aquellos con isquemia coronaria o cerebral. Esta diferencia no depende del grado de síntomas, ya que los pacientes asintomáticos también presentan este aumento de mortalidad, como se demostró en el *San Diego Artery Study* (Fig. 2).

La EAP no es una manifestación aislada de aterosclerosis

Las principales complicaciones vasculares de la EAP suceden fuera de las piernas. Así, frente a un 2% de pacientes que

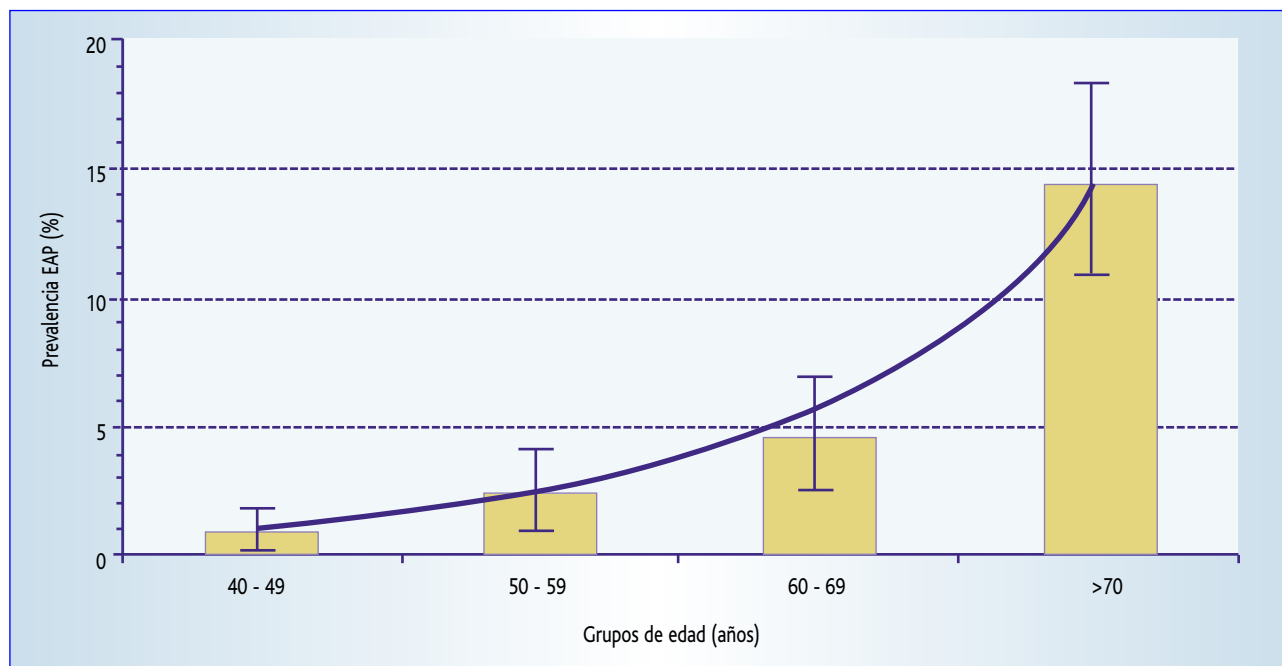


Fig. 1. Prevalencia de EAP en el estudio NAHNES 1999 - 2000 en Estados Unidos definida por un índice tobillo - brazo < 0,9.

requieren amputación, un 30% morirá en un plazo de 5 años (la mayoría por enfermedad coronaria o ictus). El riesgo de padecer un IAM es cuatro veces mayor en los pacientes con EAP que en la población general, por lo que cerca del 55% de estos pacientes padecerá un IAM a lo largo de su enfermedad. Asimismo, el riesgo de presentar un ictus se incrementa 2 ó 3 veces en estos pacientes, falleciendo hasta el 10% por este motivo.

Esto es debido a que la EAP es un importante marcador de extensión de la enfermedad, tal como lo demuestra la frecuente coafectación de otros territorios. Así, datos del registro REACH muestran cómo los pacientes con EAP son los que presentan más frecuentemente una afectación polivascular (Fig. 3).

Otro de los aspectos que ensombrecen su pronóstico es el frecuente retraso en su diagnóstico. En muchas ocasiones, la EAP puede pasar desapercibida, ya por ser asintomática o por manifestarse de forma atípica. Por lo tanto, es fundamental realizar una búsqueda activa de la misma.

La historia natural de la EAP se muestra en la siguiente Figura 4.

¿Cuáles son los principales factores de riesgo implicados en la aparición de EAP?

Clásicamente se ha considerado que los factores de riesgo más implicados en la aparición de EAP eran la edad, sobre la que se ha hablado previamente, el tabaco y la diabetes mellitus (DM):

- El tabaco presenta un riesgo relativo para padecer EAP de aproximadamente 3. Este valor es el doble del que existe para la asociación de tabaco y enfermedad coronaria.
- La DM aumenta el riesgo de presentar EAP entre dos y cuatro veces. Estos pacientes presentan un patrón particular de afectación vascular, con una mayor oclusión de vasos

distales y un curso especialmente silente. Según el registro POPADAD en pacientes con DM asintomáticos, la tasa de detección de EAP alcanzó el 20%. Inversamente, según los datos del estudio NHANES, casi el 25% de los pacientes con EAP eran diabéticos.

- No obstante, con los datos del registro REACH, la entidad más frecuentemente encontrada en los pacientes con EAP fue la hipertensión arterial (HTA), con una prevalencia en este grupo de hasta el 81%, mientras que la dislipemia o la diabetes mellitus se encontraban respectivamente en el 67% y el 44% de los pacientes. La HTA aumenta el riesgo de padecer EAP entre tres y cuatro veces, siendo este incremento más notable en las mujeres (RR = 4) que en los hombres (RR = 2,5) (Fig. 5).

¿Qué papel juegan los marcadores séricos en la EAP?

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por el estudio de proteínas séricas que faciliten el manejo de los pacientes con alto riesgo vascular. Estas moléculas poseen una doble utilidad. En primer lugar, ayudan a la correcta estratificación del riesgo en pacientes catalogados como "de riesgo moderado".

Diversos estudios han concluido que la hiperhomocisteinemia se asocia a un incremento de dos o tres veces en el riesgo de claudicación. Asimismo, como demostraron el *Physicians Health Study* y el *Women's Health Study*, los pacientes con niveles más elevados de proteína C reactiva (PCR) al inicio del estudio, presentaron un riesgo mayor de padecer EAP en comparación con el grupo control.

Además, se han demostrado útiles como factores pronósticos de la evolución, en una cohorte americana, la elevación de D -

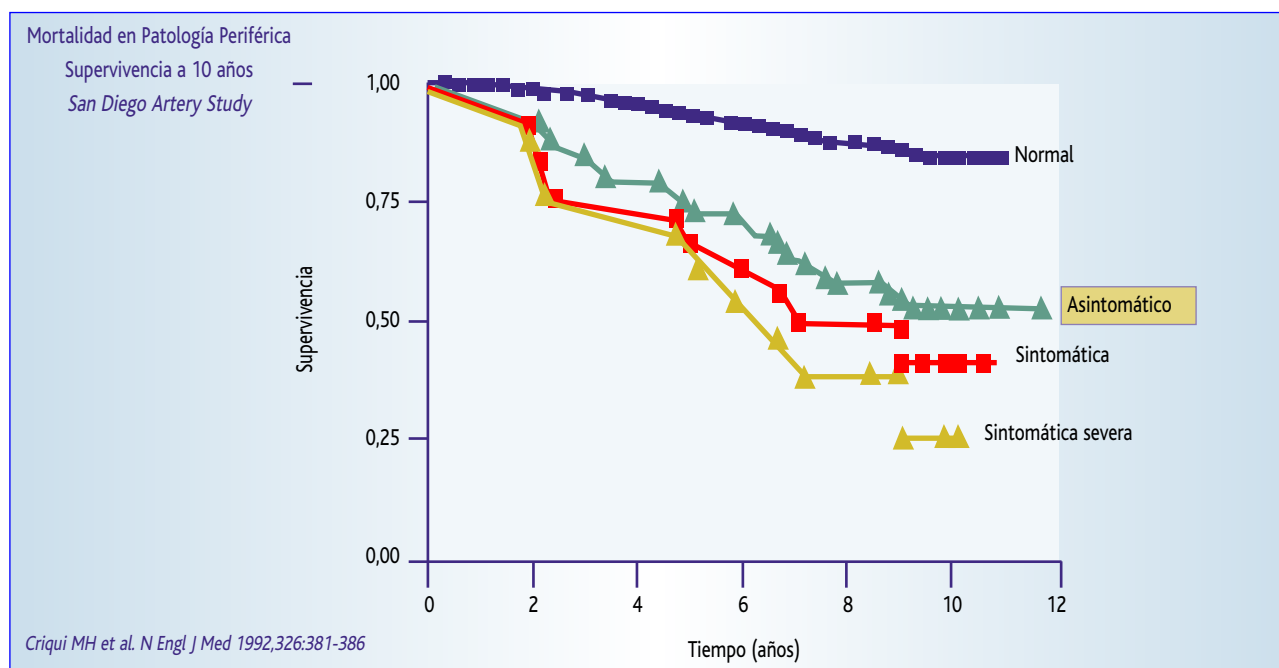


Fig. 2. Mortalidad en Enfermedad Arterial Periférica.

Dímero y PCR identificó a un grupo de pacientes con alto riesgo vascular con mayor mortalidad a corto plazo que aquellos que presentaron niveles séricos normales al inicio del estudio. Recientemente este interés se ha ampliado a otros marcadores, como la beta - 2 - microglobulina.

Clínica y diagnóstico

Los pacientes con EAP pueden no presentar claudicación intermitente

La enfermedad arterial periférica es un proceso con poca expresividad clínica. Guiados sólo por los síntomas típicos de claudicación intermitente, como el dolor gemelar a la marcha que cede con reposo, corremos el riesgo de infradiagnosticar hasta el 85% de nuestros pacientes.

El cuestionario de Edimburgo, diseñado para realizar el cribado de EAP en pacientes de alto riesgo vascular, posee una sensibilidad del 15 - 30%. Por ello, pese a su elevada especificidad (93 - 96%), tampoco debemos considerarla una herramienta verdaderamente fiable.

La valoración sintomática es un pobre indicador del grado de EAP. Así, individuos con EAP grave pueden no referir dolor si mantienen una vida sedentaria o comorbilidad que limita el ejercicio físico. Esta comorbilidad contribuye a enmascarar los síntomas de EAP, fácilmente confundidos con los de artrosis, insuficiencia venosa crónica o estenosis del canal vertebral. También contribuye la frecuente infraestimación de los síntomas por parte del paciente, atribuidos erróneamente al proceso normal de envejecimiento. Por el contrario, una afectación leve - moderada puede manifestarse clínicamente en sujetos muy activos.

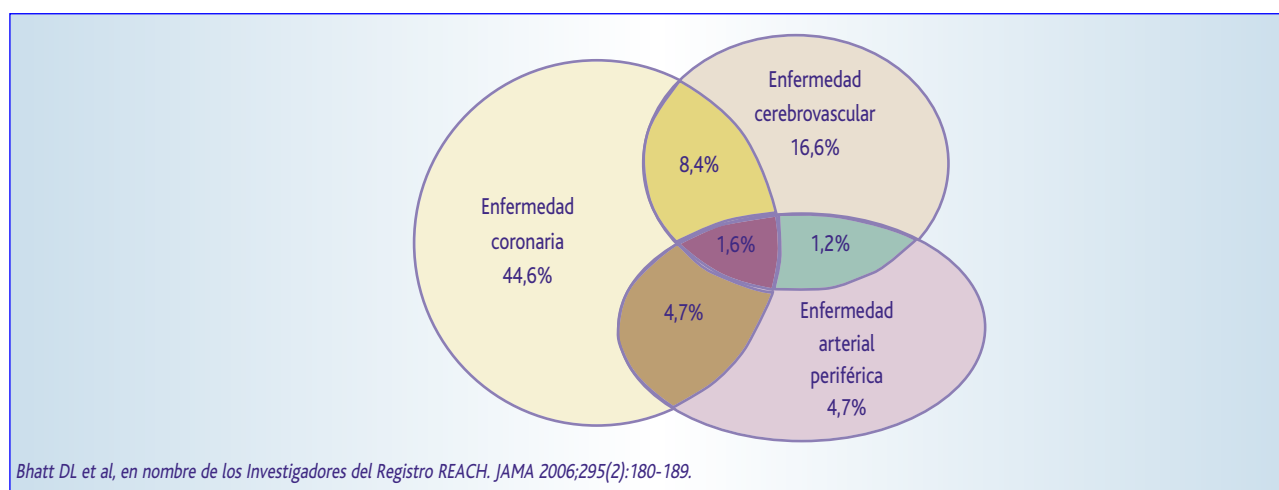


Fig. 3. Asociación de territorios vasculares afectados.

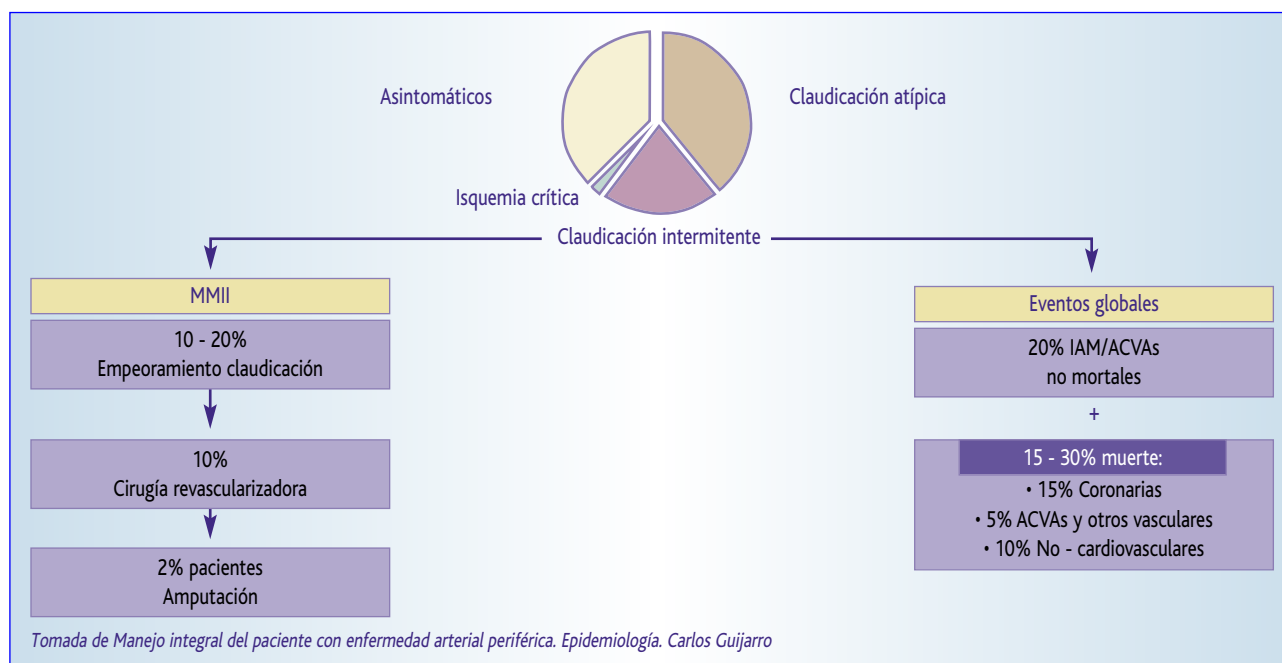


Fig. 4. Historia natural de la EAP.

No obstante, la presencia de claudicación, ya sea típica o atípica, presenta una razón de probabilidad positiva de 3,3; es decir, que las posibilidades de que el diagnóstico final sea EAP se incrementan al triple. La claudicación típica se caracteriza por dolor en glúteos o gemelos en relación con el esfuerzo y que cede con el reposo. Está determinada por una obstrucción más proximal del sistema arterial periférico.

¿Cómo sospechar enfermedad arterial periférica en un paciente?

En primer lugar, cuando exista claudicación intermitente, valorada mediante el cuestionario de Edimburgo. En segundo lugar, cuando el sujeto presente un riesgo cardiovascular medio o alto, por lo que la recogida de los factores de riesgo vascular en la anamnesis deberá ser muy exhaustiva. Finalmente cuando la exploración física presenta datos sugestivos de ella, como los expuestos en la Tabla 1.

No obstante, la anamnesis y la exploración física son insuficientes para realizar el diagnóstico de EAP, precisando de otras pruebas complementarias.

¿Cómo se puede clasificar clínicamente la EAP?

La clasificación clínica más aceptada es la de La Fontaine, que considera cinco grados, que indican una severidad progresiva con las correspondientes implicaciones pronósticas:

- Grado I: Asintomáticos.
- Grado II: Claudicación intermitente. Ésta, a su vez se divide en grados IIa y IIb en función de la distancia a la que se produce dicha claudicación (mayor o menor de 150 m).
- Grado III: Dolor en reposo, que empeora con el decúbito.
- Grado IV: Alteraciones tróficas y úlceras, teniendo éstas características distintas a las úlceras venosas (Tabla 2).

¿Qué enfermedades pueden confundirse con EAP?

Las principales enfermedades que pueden confundirse con la claudicación intermitente, con sus datos diferenciadores, se muestran en la Tabla 3.

¿Por qué hacer un índice tobillo - brazo (ITB)?

El índice tobillo - brazo es una medida simple, barata y no invasiva para valorar la permeabilidad del sistema arterial de las extremidades inferiores. Esta prueba consiste en calcular el cociente entre la PAS medida a nivel del tobillo y la PAS medida en el brazo. Hasta la fecha, el ITB es el método más efectivo, exacto y práctico para detectar EAP. Su sensibilidad y especificidad son sustancialmente más elevadas que las de otras pruebas de cribado de uso habitual (Tabla 4).

Su principal utilidad es que permite la correcta estratificación de pacientes en prevención primaria catalogados como de riesgo vascular moderado. El hallazgo de un ITB patológico obliga a considerarlos como pacientes de alto riesgo, y a instaurar un tratamiento acorde. En pacientes en prevención secundaria otorga un valor pronóstico en función del número de territorios vasculares afectados.

¿A quién debemos realizar un ITB?

Según las recomendaciones del documento de consenso emitido por la TASC II, el ITB se debe realizar a:

- Pacientes sintomáticos (con síntomas de claudicación o con datos de enfermedad vascular a otro nivel).
- Pacientes asintomáticos con alguna de las siguientes características:
 - Mayores de 70 años.
 - Mayores de 50 años con dos o más factores de riesgo vascular.
 - Ausencia de pulsos pedios o soplos femorales presentes.

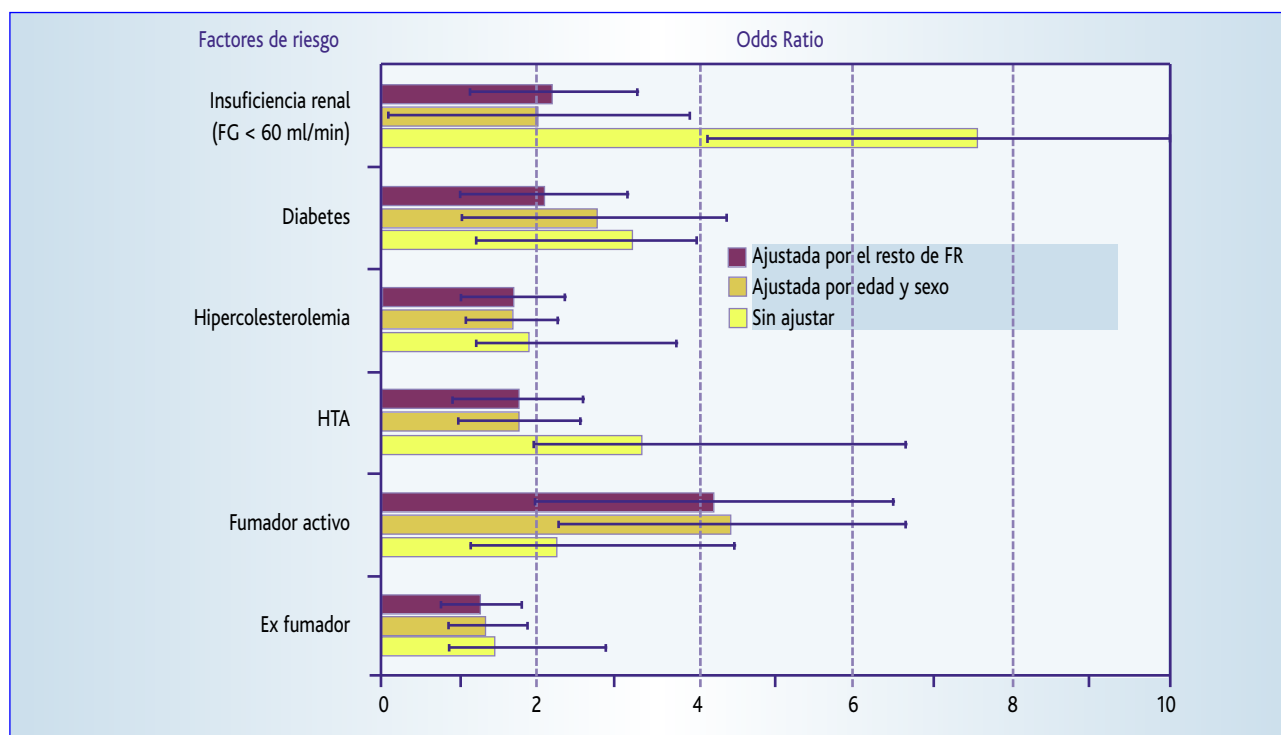


Fig. 5. Principales factores de riesgo asociados a EAP en el estudio NAHNES.

¿Cómo se realiza un ITB?

Precisamos un doppler bidireccional con sonda de 8 MHz y un esfigmomanómetro, con un manguito de tamaño adecuado a cada paciente. Los pasos a seguir son:

1. Dejar al paciente en decúbito supino 5 minutos.
2. Medimos con el doppler la PAS en ambos brazos y seleccionamos la mayor. Esta medición puede realizarse también con un esfigmomanómetro digital.
3. En cada pierna, determinamos la PAS a nivel de las arterias tibial posterior y pedia, tomando como referencia el valor más alto en cada pierna.
4. El ITB de cada pierna es el cociente entre el valor de PAS obtenido en la pierna y la PAS obtenida en el brazo.

Actualmente hay grupos de investigación que trabajan en el cálculo del ITB mediante una determinación de PAS en brazos y piernas con un esfigmomanómetro digital. Este proceso se encuentra todavía en fase de validación.

¿Cómo se interpreta un ITB?

- Menor de 0,9: Patológico. Un ITB <0,9 tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para detectar oclusiones significativas en arteriografía (de más del 50% de la luz arterial). Estos valores son sustancialmente más elevados que los de varias técnicas de cribado de uso habitual.
- 0,9 a 1: ITB límite (borderline): Los pacientes en este grupo son de pronóstico incierto. En la cohorte MESA, éstos pacientes presentaron un aumento significativo del grosor íntima-media.
- 1 a 1,3: ITB normal.
- Mayor de 1,3: ITB patológico, "no compresible". Es habitual encontrar estas cifras en ancianos, pacientes con insuficiencia renal crónica, DM o en tratamiento con corticoides.

ciencia renal crónica, DM o en tratamiento con corticoides. Traduce un aumento de la rigidez arterial. En estos casos, es preciso la realización de otras técnicas para estudiar el grado de afectación:

- El "test de la polea" se realiza con el paciente en decúbito supino. Con ayuda de una polea se flexiona gradualmente la cadera, elevando la extremidad. La altura a la que la señal de presión -medida por Doppler- desaparece, se utiliza como aproximación a la presión de perfusión en dicha extremidad, medida en centímetros de agua (cmH₂O). De esta cifra inicial se obtiene un valor equivalente en milímetros de mercurio (mmHg) a través de la fórmula: 1,36 cmH₂O = 1 mmHg. De forma práctica, si la señal de Doppler se mantiene con la cadera flexionada 90°, esto excluye la isquemia crítica de la extremidad, ya que la presión de perfusión superaría los 50 mmHg. Por ello, esta prueba se considera un método útil de diagnóstico semicuantitativo.
- Para la medición de la "presión en el pulgar" existen manguitos especiales, adaptados al dedo del pie. La determinación se realiza de manera semejante a la de los miembros superiores.
- Para realizar el diagnóstico de EAP es suficiente con que el ITB obtenido de uno de los miembros inferiores sea menor de 0,9.

Según los datos del *Strong Heart Study*, la mortalidad varía en función del valor de ITB, presentando una curva en U, con base en torno a la unidad (Fig. 5).

¿Qué limitaciones tiene el ITB?

En primer lugar, pese a las recomendaciones relativamente homogéneas de las sociedades de consenso, no existe todavía

Tabla 1

Exploración física	Razón de probabilidad para dx de EAP
Ausencia de pulsos pedios *	3,1
Presencia soplos femorales	4,8
Frialdad cutánea distal	5,9
(*) La ausencia de pulsos pedios puede ser normal hasta en el 8% de la población general. Sin embargo, estos sujetos conservan intactos los pulsos tibiales posteriores.	

Tabla 2. Características de las úlceras

Arterial	Venosa
Maléolo lateral	Maléolo medial
No exudativas	Exudativas
Pálidas	Rosadas
Muy dolorosas	Prurito, poco dolor

una unificación en torno a la manera de realizar la medición de presiones. En ocasiones se realiza mediante esfigmomanómetro digital y en otras, mediante sonda doppler. Desconocemos también la influencia de la reacción de alerta sobre el ITB.

Muchos de los pacientes con un ITB patológico padecen HTA. Esta elevación de la presión arterial produce un aumento de gradiente a través del punto de estenosis, con lo que la diferencia entre la PAS en miembros superiores e inferiores aumenta. Del mismo modo, al instaurar tratamiento antihipertensivo esta diferencia disminuye, dando una falsa imagen de "mejoría" del ITB. Por ello, el valor del ITB puede variar en el mismo paciente en función de la toma de medicación.

La medición del ITB utiliza la presión más elevada de las obtenidas en los miembros inferiores, situándose en el "mejor escenario" de perfusión distal posible. Además no es útil para determinar la localización de la lesión.

Por último, en determinadas situaciones, como en casos de isquemia crítica de la extremidad su reproducibilidad es dudosa. En esta situación es más recomendable guiarse por los sín-

tomas y por la medición de las presiones totales en miembros inferiores. Asimismo, la variabilidad interobservador aumenta conforme más patológico es el ITB.

¿De qué otras pruebas disponemos para el estudio de EAP?

Para estudiar la localización de la oclusión arterial podemos realizar una medición de presiones segmentarias. Se realiza colocando cuatro manguitos en la extremidad inferior: muslo proximal, supragenicular (próximo a la rótula), infragenicular (bajo la tuberosidad tibial) y supramaleolar en el tobillo. La anchura de los manguitos debería ser, al menos, un 20% mayor que el diámetro de la extremidad en el punto explorado. Posteriormente se obtiene la señal doppler en las arterias distales (pedia y tibial posterior) y se mide la presión tras el inflado de cada manguito. Comparando las presiones en los distintos puntos de la extremidad se puede localizar con precisión razonable el sitio de oclusión.

En casos de afectación silente, podemos optar por realizar el ITB tras una prueba de esfuerzo, como una ergometría sobre cinta rodante o un test de la marcha de 6 minutos. Esta prueba consiste en cuantificar la distancia que el paciente es capaz de recorrer sobre una superficie llana en un tiempo prefijado, estipulado en 6 minutos. Además del número de metros recorrido, tiene interés evaluar la aparición de síntomas (ya sea dolor torácico tipo angina o claudicación intermitente). Esta prueba guarda una aceptable correlación con el consumo de O₂ medido durante la ergometría, que es un factor pronóstico importante de mortalidad general. Por ello, el test de la marcha es útil para medir de manera objetiva la capacidad funcional de los pacientes, aportando además una información pronóstica importante. El ejercicio realizado durante estas pruebas pondrá de manifiesto la estenosis oculta en reposo.

Además de éstas, contamos con las siguientes pruebas para determinar la localización de la lesión y programar un eventual tratamiento quirúrgico (Tabla 5).

Un ITB patológico no siempre indica afectación aterosclerótica del territorio vascular periférico

El ITB indica disminución del flujo arterial en extremidades inferiores y puede deberse a cualquier tipo de lesión esteno-

Tabla 3

	Claudicación intermitente	Estenosis lumbar	Artrosis	Insuficiencia venosa crónica
Tipo dolor	Agujetas, cansancio	Similar a CI, Debilidad, torpeza	Dolor	Tensión, dolor intenso
Localización	Glúteo, cadera, muslo, pantorrilla, pie	Glúteo, cadera, muslo	Cadera, rodilla	Muslo, pantorrilla
Inducido por ejercicio	Sí	Variable	Variable	Tras andar
Distancia hasta síntomas	Reproducible, fija	Variable	Variable	Variable
Molestias en bipedestación	No	Sí	Sí, con cambios posturales	Sí, con cambios posturales
Mejoría síntomas	Rápida, con reposo	Lenta, con cambios posturales	Lenta, evitando la carga	Lenta, con elevación de MMII
Otros	Otros factores riesgo vascular	Antecedentes lumbalgia	Dolor localizado	Varices

(*) Adaptado de White C. Intermittent Claudication. *NEJM* 2007; 356(12): 1241-1250.

Tabla 4

	Sensibilidad	Especificidad
Test Papanicolau	30 - 87%	86 - 100%
Sangre oculta heces	35 - 75%	87 - 98%
Mamografía	75 - 90%	90 - 95%
ITB	95%	100%

sante –intrínseca, de la pared vascular o extrínseca–. Aunque en la mayoría de los casos este descenso estará asociado a aterosclerosis, no debemos olvidar otras entidades que pueden producir un ITB patológico:

- Enfermedad cardioembólica: Por ello es esencial disponer de, al menos, un ECG. En ocasiones, necesitaremos también un ecocardiograma.
- Vasculitis: De tipo autoinmune o infecciosa, como la sífilis, la infección por salmonella o la tuberculosis.
- Enfermedad de Búnger o tromboangiitis obliterante.
- Síndrome de Raynaud.
- Compresiones vasculares, como la compresión arterial secundaria a TVP de miembros inferiores.
- Displasia fibromuscular.

¿Qué hacer tras determinar un ITB patológico?

Una vez hecho el diagnóstico de EAP tenemos dos objetivos principales: El primero es determinar la capacidad funcional del paciente. Como hemos comentado antes, tanto la ergometría como el test de la marcha de 6 minutos son pruebas útiles para medir de forma objetiva la clase funcional. El segundo es estudiar a fondo otros factores de riesgo vascular, así como la afectación de otros territorios vasculares. De este modo nos anticipamos en el diagnóstico y podemos administrar un tratamiento precoz, ya que:

- Entre el 10 y el 30% de los pacientes con EAP presentan estenosis carotídea grave. Una ecografía doppler de troncos supraaórticos podría estar indicada (excepto en aquellos pacientes que no fuesen candidatos a endarterectomía profiláctica).
- Entre el 6 y el 13% de los pacientes asocian aneurismas de aorta abdominal, con lo que la realización de una ecografía abdominal + un eco - doppler de arterias renales sería la prueba de cribado adecuada, especialmente en sujetos mayores de 65 años.
- Dado que carecemos de estudios sobre el tratamiento de lesiones coronarias asintomáticas, no es posible establecer recomendaciones en este sentido.

No obstante, no hay estudios que valoren la costo - efectividad de estas medidas.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son dos: el alivio sintomático del paciente y la disminución de la morbimortalidad, para lo cual necesitamos realizar un manejo agresivo de los factores de riesgo vascular concomitantes, considerando al paciente como subsidiario de medidas de prevención secundaria. De ahí que los objetivos terapéuticos a alcanzar sean los mismos que los de un paciente con cardiopatía isquémica o un ictus.

Tratamiento sintomático

El ejercicio moderado es más eficaz que el tratamiento farmacológico

Determinados programas de ejercicio físico moderado han demostrado su utilidad en la EAP, llegando a aumentar un 150% la distancia recorrida sin claudicación, siendo más efectivos en la mejoría sintomática que la intervención mediante ACTP y al menos igual de efectivos que la cirugía. Sin embargo, presentan también limitaciones. Es necesario realizar el entrenamiento al menos 30 minutos, tres veces por semana, durante un año. Los beneficios comienzan a notarse en torno al mes y medio del comienzo del programa y requieren un importante grado de motivación personal por parte del paciente.

En España ya disponemos del único fármaco que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento sintomático de la EAP

El único fármaco con evidencia grado IA de mejorar la sintomatología de la EAP es el cilostazol, y recientemente se ha iniciado su comercialización en nuestro país. Se trata de un inhibidor de la fosfodiesterasa, que ha demostrado un incremento del 50% en la distancia recorrida. Estaría especialmente indicado en aquellos pacientes no candidatos a cirugía que no mejoran sustancialmente con los programas de ejercicio. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, al igual que otros vasodilatadores con el mismo mecanismo de acción, como la milrinona.

Según un estudio de Dawson et al. en 2000, la pentoxifilina sólo ofrece una mejoría media de 29 m recorridos frente a placebo, siendo por eso su uso recomendado como grado IIb. Otros fármacos como las prostaglandinas, los preparados con vitamina E o con EDTA están contraindicados, siendo su recomendación de uso de clase III.

En la Tabla 6 se exponen resumidas las recomendaciones de la AHA/ACC para tratamiento sintomático de la EAP.

Tratamiento de los factores de riesgo vascular

La mayoría de los pacientes con EAP no tienen pauta de un tratamiento adecuado de sus factores de riesgo

Según los datos del registro REACH, los pacientes con EAP continúan estando infratratados, a pesar de estar reconocidos como de "alto riesgo vascular". En el análisis inicial de este registro, el 80% de los pacientes con EAP tomaban algún antiagregante, pero sólo el 70% de ellos tomaban estatinas como parte de su tratamiento habitual. El uso de antihipertensivos estaba más generalizado, ya que al menos el 92% de los pacientes tomaba alguna medicación antihiper-

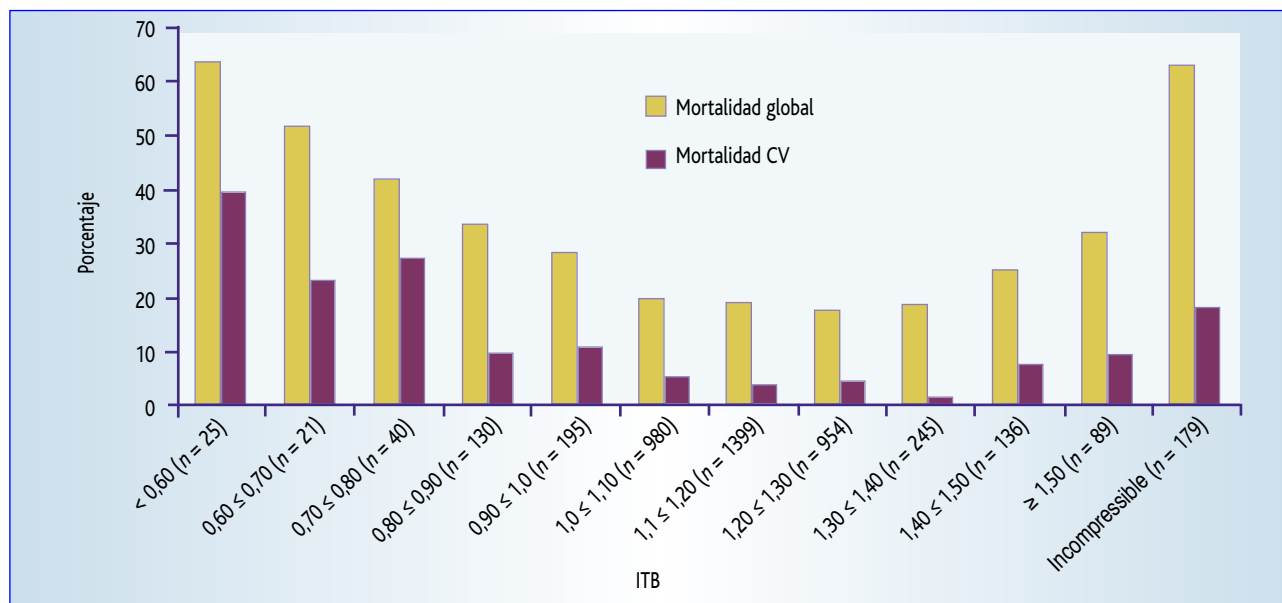


Fig. 6. Mortalidad (global y CV) según resultados de ITB.

tensiva, siendo ésta un inhibidor del sistema renina - angiotensina - aldosterona en el 70% de los casos.

¿Qué tratamiento antiagregante es el más apropiado para los pacientes con EAP?

En base al metaanálisis realizado por el grupo "Antiplatelet Trialist Collaboration", 75 - 150 mg de ácido acetilsalicílico al día (AAS) son suficientes para procurar una antiagregación mantenida y eficaz.

En el estudio CAPRIE, el clopidogrel se mostró superior al AAS en cuanto a reducción del número de eventos, disminuyendo la mortalidad de causa cardiovascular y el número de IAM. La tasa de eventos en el grupo AAS fue de 4,9% versus 3,7% en el grupo de clopidogrel. Esto supone que es necesario tratar a 87 pacientes para conseguir la prevención de un evento adicional, por lo que, desde un punto de vista coste - efectivo, no se aconseja de forma rutinaria. Las guías actuales recomiendan el uso de AAS como antiagregante de elección, dejando el clopidogrel para aquellos pacientes con intolerancia al primero.

La doble antiagregación o la anticoagulación inicial de estos pacientes no están indicadas, según los resultados de los estudios CHARISMA y WAVE, respectivamente.

¿Qué beneficios aporta el tratamiento con estatinas en estos pacientes?

Además de la disminución en la aparición de nuevos eventos vasculares, como demuestra, entre otros, el estudio HPS, las estatinas se han asociado a un incremento en la distancia de deambulación.

Según concluye un estudio de cohortes reciente, el uso de estatinas en pacientes con EAP se asociaba a un menor deterioro funcional a lo largo del tiempo, en términos de velocidad de deambulación y distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos. Mejoró también el tiempo hasta la aparición de nuevos síntomas. Estos efectos se suponen asociados a un efecto estabilizador de la placa de ateroma por parte de las estatinas.

Debemos recordar que el objetivo de cLDL en estos pacientes es de 100 mg/dl, rebajando este dintel a 70 mg/dl si además asocian síndrome metabólico, síndrome coronario agudo, diabetes mellitus o son fumadores activos.

¿Qué antihipertensivo es el más indicado en pacientes con EAP?

A la luz de los resultados obtenidos con ramipril en el estudio HOPE y con telmisartan en el ONTARGET parece sensato recomendar el bloqueo del sistema renina angiotensina en estos pacientes como opción inicial de tratamiento, asociado o no a otros antihipertensivos. No obstante, debemos realizar un seguimiento estrecho ante el riesgo de coexistencia de estenosis de las arterias renales en estos pacientes.

Los calcioantagonistas por su efecto favorable sobre la pared arterial son fármacos también recomendados para el tratamiento de la EAP; si bien a diferencia de los que bloquean SRAA no se ha evaluado su capacidad de reducir morbilidad en estos pacientes. Sin embargo, sí disponemos de información en cuanto a su efecto favorable sobre la progresión de placa de ateroma y GIM.

Los betabloqueantes no se consideran contraindicados en estos pacientes, salvo en caso de EAP severa. Este grupo farmacológico tampoco ha demostrado un empeoramiento en la distancia recorrida con su uso, por lo que son de elección en caso de presencia concomitante de cardiopatía isquémica en pacientes con EAP. Hemos de recordar también que en pacientes mayores de 60 años son menos eficaces que otros grupos farmacológicos, según muestra un metaanálisis actual.

El abandono del tabaco es un objetivo terapéutico fundamental

El consumo de tabaco es el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo y la progresión de EAP. Su abandono lleva a una mejoría sintomática del paciente, con reducción del dolor asociado a la marcha. También se ha demostra-

Tabla 5

	<i>Eco - Doppler</i>	<i>Angiografía</i>	<i>RMN</i>	<i>Angio - TC</i>
Ventajas	No invasiva. Cuantifica gravedad lesión.	Patrón oro. Prequirúrgica.	No invasiva. No uso radiación ni contraste.	No invasiva. Mayor resolución espacial que RMN.
Desventajas	Dependiente de observador.	Invasiva. Uso contraste y radiación ionizante.	Menor resolución que TC.	Uso de radiación ionizante y contraste.

Tabla 6

<i>Recomendación</i>	<i>Dosis</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
CLASE I		
Cilostazol	100 mg/12 horas	A
CLASE IIb		
Pentoxifilina	400 mg/8 horas	A
Arginina	3 g/8 horas	B
L - Carnitina	1 - 2 g/8 horas	B
Gingko Biloba	120 - 160 mg/día	B

do una disminución en la probabilidad de IAM y de muerte de origen cardíaco, así como una mejoría en la tasa de éxito de los injertos quirúrgicos sobre las extremidades inferiores. Por ello, del abandono del tabaco obtenemos un beneficio global para el paciente.

Dado su intenso componente adictivo, el abandono del mismo es una tarea compleja. En una encuesta realizada sobre pacientes norteamericanos, el 70% desearía dejar de fumar. Sólo el 34% de los encuestados consiguieron hacerlo a lo largo del siguiente año, con una tasa de mantenimiento inferior al 3%.

Disponemos de varias opciones farmacológicas para conseguir la abstención de tabaco como la terapia sustitutiva con nicotina, el bupropion o, más recientemente, la vareniclina.

El control glucémico aporta beneficios sustanciales para el paciente, pese a que no ha demostrado que mejore la aparición de complicaciones macrovasculares en los pacientes diabéticos

Cada incremento de un 1% de HbA1c por encima de 7% se asocia a un aumento del 28% en riesgo de muerte, así como de la aparición de PAD.

Según los datos del estudio UKPDS y, más recientemente, del ACCORD y el ADVANCE, el estricto control de la glucemia (HbA1c < 6%) en pacientes diabéticos no ha demostrado una disminución en la aparición de complicaciones macrovasculares e incluso se asocia a un incremento de la mortalidad. Por ello, parece sensato enfatizar las indicaciones actuales, recomendando un objetivo terapéutico por debajo de 6,5 - 7%, así como vigilando la aparición de proteinuria en estos pacientes.

A modo de resumen, podríamos decir que todos los pacientes con EAP deberían recibir, al menos, un antiagregante, un fármaco que bloquee el SRAA y una estatina como parte de su tratamiento, salvo contraindicaciones concretas, independien-

temente del resto de fármacos requeridos para el control de todos y cada uno de sus factores de riesgo (Tabla 7).

Tratamiento quirúrgico

¿Qué pacientes se benefician de una valoración por Cirugía Vascular?

En líneas generales debemos plantearnos el tratamiento quirúrgico de aquellos pacientes en los que la EAP supone un compromiso importante en su calidad de vida o en su trabajo, así como en aquellos con mala respuesta a los programas de ejercicio antes mencionados. Los pacientes en los que la clínica es manifiesta y grave también deben ser valorados por un cirujano vascular. Estas recomendaciones se resumen en la Tabla 9.

¿De qué opciones de tratamiento no médico disponemos? ¿En qué se diferencian?

A grandes rasgos, disponemos de la intervención mediante angioplastia transluminal percutánea (ACTP) y de la cirugía derivativa. Ambos procedimientos tienen resultados similares en cuanto a mortalidad, tasas de permeabilidad y de amputación a los 4 años de seguimiento.

La ACTP es de elección en aquellas lesiones de longitud menor de 15 cm o de localización proximal (tipo A o B de la TASC II). Es una técnica útil en lesiones múltiples de menos de 5 cm. En tercer lugar, se recomienda en los pacientes menores de 50 años, ya que éstos tienen mayor riesgo de fracaso de injerto que las personas mayores. El uso de *stents* en miembros inferiores es controvertido, por presentar una mayor probabilidad de torsión/flexión que en otras localizaciones, con el consiguiente riesgo de retrombosis.

La cirugía se considera de elección en lesiones de más de 20 cm de longitud o bien en aquellas lesiones de localización distal (poplíteas o tibiales) (clasificadas como C o D de la TASC II). Dado que el riesgo de eventos coronarios perioperatorios

Tabla 7. Objetivos a alcanzar en el paciente con EAP

Lípidos	
Colesterol - LDL	< 100 mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Colesterol - HDL	> 40 mg/dl*
Presión arterial (BSRAA)	< 140/90 mmHg
Control glucémico	Objetivo
Hemoglobina glicosilada	< 7%
Glucemia en ayunas	90 - 130 mg/dl
Glucemia postprandial	< 180 mg/dl
*En mujeres se recomienda un objetivo mayor en 50 mg/dl.	
Abstinencia de tabaco	
Ejercicio regular (mínimo 30 m al día)	

en los pacientes con EAP es del 10 - 15%, debemos ser muy rigurosos con la indicación quirúrgica de los mismos.

Puntos clave

1. La enfermedad arterial periférica es un potente indicador de aterosclerosis sistémica y un problema serio de salud pública afectando a 27 millones de personas.
2. Es fundamental adquirir conciencia de que la EAP es un marcador de severidad de la afectación vascular.
3. La mayoría de estos pacientes morirán por ictus, IAM o muerte súbita.
4. Su presencia coloca al paciente en una situación, como mínimo, de alto riesgo vascular, incluso a corto plazo.
5. Es importante realizar una búsqueda activa de la EAP, mediante la realización de un ITB, en aquellos pacientes en los que pueda tener implicaciones terapéuticas o pronósticas.
6. Su diagnóstico exige un manejo agresivo de los factores de riesgo vascular, utilizando todas aquellas intervenciones farmacológicas que han demostrado beneficio en prevención secundaria como la antiagregación, el uso de estatinas y el bloqueo del SRAA.
7. Los internistas debemos mejorar la detección y tratamiento de estos pacientes.

Tabla 8

Dolor en reposo (Estadio III de Fontaine)
Pulsos periféricos ausentes y úlceras arteriales (Estadio IV de Fontaine)
Claudicación invalidante (compromiso laboral o de calidad de vida)
Isquemia aguda de la extremidad
ITB menor de 0,5

Bibliografía

- Norgren L, et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
- Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006 Mar 21;47(6):1239-312.
- Belch JJ, et al. Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):884-92.
- White C. Clinical practice. Intermittent claudication. *N Engl J Med* 2007 Mar 22;356(12):1241-50.
- Suárez C, et al. Prevalence of peripheral artery disease evaluated by ankle brachial index in patients with metabolic syndrome. MÉRITO I study. *Rev Clin Esp* 2007 May;207(5):228-33.
- Bhatt DL, et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006 Jan 11;295(2):180-9.
- Hirsch AT, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001 Sep 19;286(11):1317-24.
- Steg PG, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007 Mar 21;297(11):1197-206.
- Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability, reproducibility and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005 May;29(5):443-51.
- Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006 Feb 1;295(5):547-53.
- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001 May 24;344(21):1608-21.

Evaluación y tratamiento de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo 1 y 2

J.F. Gómez - Cerezo

Servicio Medicina Interna.

Hospital Infanta Sofía de San Sebastian de los Reyes. San Sebastian de los Reyes. Madrid

Analizaremos a continuación las complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo 1 y 2 más frecuentes: la descompensación hiperosmolar, la cetósica y la hipoglucemia.

Descompensación hiperosmolar

Se trata de una complicación grave de la diabetes que cursa en pacientes de edad avanzada con elevada hiperglucemia, frecuentemente superior a 1.000 mg/dl, deshidratación y en la mitad de los casos estupor o coma. El comienzo suele ser progresivo con síntomas de osmolaridad elevada: poliuria, polidipsia y astenia con posterior afectación del estado general y neurológico. Los criterios según la Asociación Americana de Diabetes se ilustran en la Tabla 1.

Factores desencadenantes

Los más frecuentes son:

- Infecciones, sepsis.
- Infarto agudo de miocardio o ictus.
- Cumplimiento terapéutico insulínico inadecuado.
- Deshidratación por vómitos, diarrea o escasa ingesta de agua.
- Fármacos: corticoides.

Manejo terapéutico

Además de la corrección de los factores desencadenantes. Tres son los aspectos que hay que considerar.

1º Fluidos intravenosos

- **A. Suero salino isotónico 0,9%** 1 l en los primeros 30 a 60 min



- **Suero salino hipotónico 0,45%** (0,9% si hay hiponatremia)
 - **500 ml/hora las siguientes 2 horas**
 - **500 ml/2 - 4 horas según evolución y déficit de agua.**

Líquido = $[(Na \text{ actual}/Na \text{ deseado}) \times \text{agua total}] - \text{agua total}$
 Agua total = 0,6 x Kg peso
Añadir necesidades basales: 1.500 cc

Tabla 1

Glucosa plasmática (mg/dl)	> 600
pH	> 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/l)	> 18
Cetonemia, cetonuria	escasas
Osmolaridad (mOsm/kg)	> 320
Anión GAP	variable
Estado mental	Estupor o coma

Infundir el 50% del total en las primeras 12 horas

- B. Suero glucosado:

- Iniciar perfusión de suero glucosado al 5% (SG) en "Y" con el suero salino cada 6 - 8 horas cuando la glucemia esté en torno a 250 mg/dl para evitar hipoglucemias y edema cerebral.

2º Insulina intravenosa (véase su empleo en la Tabla 2)

A las 12 - 18 horas de iniciar la perfusión de insulina, si la perfusión del paciente es adecuada, puede administrarse insulina por vía subcutánea:

- 1 hora antes de suspender la perfusión continua administrar un análogo de acción corta subcutáneo.
- 3 - 4 horas antes si se trata de insulina NPH o un análogo de acción lenta.
- Las dosis de inicio deberán ser superiores a las previas del paciente (un 20% más aproximadamente) y en los pacientes en debut en torno a 0,7 - 0,9 U/kg.

3º Potasio

Los niveles de potasio descienden rápidamente con la administración de insulina por lo que se debe iniciar su reposición de forma precoz; sin embargo, deben tenerse en cuenta los siguientes factores, que aparecen en las Tabla 3, 4 y 5, según la evolución.

Cetoacidosis

Es una complicación propia de los estados con insulinoopenia como sucede en la diabetes tipo 1, aunque también puede apa-

Tabla 2

- Inicio bolo de insulina rápida humana *iv* 10 UI (0,15 UI/kg).
- Bomba de perfusión continua de insulina a 0,1 UI/kg/hora, preparar 50 UI de insulina en 500 ml de SSF 0,9% (1 ml = 0,1 UI, 1 UI por 10 ml).
 - Si descenso de la glucemia > 150 mg/dl/hora: disminuir en un tercio la dosis.
 - Si descenso de la glucemia < 50 mg/dl/hora: doblar la dosis de perfusión de la bomba. Sospechar resistencia si tras 1 hora de tratamiento en ausencia de deshidratación no disminuye la G 50 - 75 mg/dl.
 - Cuando la glucemia alcance 250 mg/dl: disminuir el ritmo de infusión al 50% y añadir el suero glucosado.

recer en ocasiones en los diabéticos tipo 2. Puede ser la primera manifestación de una diabetes y actualmente la tasa de mortalidad se ha reducido siendo inferior al 5% gracias fundamentalmente a los cuidados hospitalarios urgentes. En la Tabla 6 se ilustran las características generales de la cetoacidosis diabética.

Los factores desencadenantes son similares a los implicados en la descompensación hiperosmolar aunque aquí el incumplimiento terapéutico cobra especial relevancia. Clínicamente se asemeja a la descompensación hiperosmolar pero con algunos datos diferenciados:

Pueden presentar náuseas, vómitos y dolor abdominal, aunque más común en los niños; estos síntomas pueden ser observados en adultos hasta en aproximadamente el 40% de los casos. La presencia de dolor abdominal se asocia con la severidad de la acidosis metabólica. En la exploración física se suelen observar signos de depleción de volumen, hipotensión y en ocasiones se aprecia un olor afrutado y respiraciones profundas que reflejan la hiperventilación compensatoria de la acidosis.

Alteraciones asociadas

Sodio en suero: El efecto directo de la hiperglucemia sobre la concentración sérica de sodio es contrarrestado en un grado variable por la glucosuria inducida por la diuresis osmótica. Puede haber una falsa hiponatremia causada por la hipertrigliceridemia frecuentemente asociada a la acidosis.

Fosfato sérico: El fosfato total corporal está reducido principalmente por la fosfaturia causada por la diuresis osmótica. A pesar de ello el fosfato sérico suele estar normal o elevado, ya que la deficiencia de insulina y la acidosis metabólica causan la salida de fosfato de las células.

La amilasa y lipasa pueden estar elevadas en los pacientes con cetoacidosis sin una pancreatitis asociada. Por tanto, el diagnóstico de pancreatitis aguda en diabéticos con cetoacidosis debe establecerse con la asociación de la clínica y los resultados del TAC.

Lípidos puede haber hipertrigliceridemia causada por la deficiencia de insulina, que también origina el acúmulo de ácidos grasos libres que a su vez son responsables del aumento de cuerpos cetónicos.

Tabla 3. Primera hora

- Anuria/Oliguria o signos electrocardiográficos de hiperpotasemia: NO administrar K.
- Si existe oliguria y signos en el ECG de hipopotasemia administrar 10 - 20 mEq/h de K y monitorizar el ECG; control en una hora.
- Si la diuresis es adecuada sin signos ECG administrar 20 mEq/hora de K o con signos ECG de hipopotasemia a 40 mEq/h.

Tabla 4. En la segunda y tercera horas

- K > 5 mmol/l: no administrar. Control en una hora.
- K: 4 - 5 mmol/l: 10 - 20 mEq/h. Control en 2 horas.
- K: 3 - 4 mmol/l: 30 - 40 mEq/h. Control en 2 horas.
- K < 3 mmol/l: administrar 40 - 60 mEq/h. Control en una hora.

Tabla 5. En la cuarta y hasta las 24 horas

- Administrar 20 - 40 mEq/hora.
Puede plantearse administrar parte de los aportes vía oral.
- Tratamiento de la causa desencadenante si se conoce.

Tabla 6

Glucosa plasmática (mg/dl)	> 250
pH	7,00 - 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/l)	< 10 - 18
Cetonemia, cetonuria	positivas
Osmolaridad (mOsm/kg)	> 320
Anión GAP	Variable, > 20
Estado mental	Alerta a coma

Manejo terapéutico

Consta de tratamiento con fluidos, insulina e iones.

1º Fluidos intravenosos

- **A. Suero salino isotónico 0,9%** 1 litro en los primeros 60 min



- **Suero salino isotónico 0,9%**
 - 500 ml/hora las siguientes 4 horas



- 250 ml/4 horas según evolución y déficit de agua.

Si Na > 150 mEq/l salino a 0,45%

- **B. Suero glucosado:**

• Iniciar perfusión de suero glucosado al 5% (SG) en "Y" con el suero salino cada 6 - 8 horas cuando la glucemia esté en torno a 250 mg/dl para evitar hipoglucemias y edema cerebral.

2º Insulina intravenosa

Véase su empleo en Tabla 7.

Tabla 7

- Inicio bolo de insulina rápida humana *iv* 10 UI (0,15 UI/kg).
- Bomba de perfusión continua de insulina a 0,1 UI/kg/hora, preparar 50 UI de insulina en 500 ml de SSF 0,9% (1 ml = 0,1 UI, 1 UI por 10 ml).
 - Si descenso de la glucemia >150 mg/dl/hora: disminuir en un tercio la dosis.
 - Si descenso de la glucemia < 50 mg/dl/hora: doblar la dosis de perfusión de la bomba.
- Cuando la glucemia alcance 250 mg/dl: disminuir el ritmo de infusión al 50% y añadir el suero glucosado.
 - Si la cetoacidosis CAD es no complicada o leve ($\text{pH} \geq 7,3$, $\text{CO}_2 > 15$, con deshidratación del 5 al 10%, con buena perfusión) y si no es necesaria la hidratación IV, se pueden administrar análogos de acción corta (lispro, aspart) subcutáneos cada 1 - 2 horas.

Tabla 8

K	mEq/h
< 3	40 - 60
3 - 4	30
4 - 5	20
5 - 6	10
> 6	0

3º Iones

Fosfato:

No se han demostrado ventajas en su reposición a pesar de que los niveles totales estén disminuidos; pero la suplementación de fosfato, magnesio o calcio sí está indicada en caso de concentraciones iniciales bajas. Parte de los aportes de potasio (un tercio) pueden administrarse como fosfato monopotásico.

Bicarbonato:

El tratamiento con bicarbonato puede aumentar la acidosis intracelular, el riesgo de hipopotasemia, la acidosis paradójica en el sistema nervioso central y causar alcalosis de rebote. Se debe administrar:

- Si $\text{pH} < 6,90$: administrar 1 mEq/kg en 45 - 60 minutos con:
- Seguimiento del equilibrio ácido - base a los 30 minutos de la infusión.

Potasio:

Es bien conocido que con una pérdida global de potasio los niveles séricos pueden al principio estar normales o elevados por el paso desde el interior celular al espacio extracelular provocado por la acidosis. Si se corrige la acidosis el potasio regresa a la célula y puede observarse hipopotasemia. La pauta de corrección del potasio se ilustra en la Tabla 8.

4º Hipoglucemia

Definición

La asociación americana de diabetes considera que la hipoglucemia se define como todos los episodios de una concentración anormalmente baja de glucosa en plasma, con o sin síntomas, que exponen al individuo a un daño. En general debe considerarse que por debajo de 70 mg/dl ya pueden aparecer síntomas y por debajo de 60 mg/dl suele apreciarse habitualmente clínica apareciendo los síntomas neuroglucopénicos con cifras inferiores a 50 mg/dl. La hipoglucemia es un problema de gran relevancia en los diabéticos tipo 1, sobre todo si están recibiendo terapia intensiva, ya que el riesgo de hipoglucemia severa es muy elevado. En los diabéticos tipo 2 el riesgo está

aumentado con el uso de insulina o secretagogos de insulina como las sulfonilureas, sobre todo de larga duración, y las meglitinidas. Por el contrario, metformina, inhibidores de alfa glucosidasa, tiazolidindionas, incretín miméticos e inhibidores de la DPP - IV presentan una muy baja tasa de hipoglucemias.

Importancia

Recientes estudios, ACCORD, ADVANCE y VAT, han demostrado que en los diabéticos tipo 2 el objetivo de conseguir un buen control glucémico se asocia a una mayor frecuencia de hipoglucemias.

Las hipoglucemias condicionarían un exceso de mortalidad no sólo por el episodio aislado grave, sino por los posibles efectos cardiovasculares nocivos de las hipoglucemias recurrentes. Además aunque controvertido, parece guardar relación la tasa de hipoglucemia recurrente con el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia.

Clínica

Los ancianos tienen más clínica de neuroglucopenia, fundamentalmente astenia, mareos, dificultad para concentrarse, falta de coordinación, síndrome confusional y coma. La clínica beta adrenérgica consiste en taquicardia, sudoración, temblor, sensación de hambre y ansiedad.

Un problema muy importante es la falta de reconocimiento de la hipoglucemia que aparece en el 25% de los tratados con insulina y se caracteriza por la pérdida de los síntomas de alarma ante la aparición de hipoglucemias. Aunque su origen puede ser multifactorial, parece que la causa más relevante es la disminución de la respuesta contrarreguladora tras sufrir hipoglucemias repetidas. Esta situación incrementa el riesgo de presentar hipoglucemias graves; sin embargo, parece que evitar de forma estricta la aparición de hipoglucemias posibilita el restablecimiento de esta capacidad de respuesta.

Tratamiento

El tratamiento de la hipoglucemia se ilustra en la Tabla 9.

Criterios de ingreso

1. Hipoglucemias severas recurrentes inexplicadas.
2. Hipoglucemias con difícil control, que precisan mantenimiento de suero glucosado en perfusión durante más de 24 horas por producirse hipoglucemia de repetición al suspenderse. Generalmente se producen estos casos en personas en tratamiento con antidiabéticos orales de larga vida media, sobre todo si existe alteración de la función renal.

Tabla 9

- Estado de conciencia SI permite la ingesta,
 1. Ingerir 20 g de alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción rápida: zumos, agua azucarada con 1 sobre, 3 caramelos o bebidas con cola; se puede repetir en 15 minutos.
 2. Seguido de 20 g de carbohidratos de absorción lenta para prevenir recurrencias (2 piezas de fruta, 6 galletas, 2 vasos de leche, 40 g de pan)
- Estado de conciencia NO permite la ingesta
 1. Se administran 50 ml de glucosa al 50% *iv* (*Glucosmon* 50%). Repetible a los 15 minutos o como alternativa para los pacientes ambulatorios puede administrarse 1 mg de glucagón *im* o *sc*. La mejoría clínica debe ser evidente si no es así repetir en 10 minutos la administración de glucagón.
 2. Una vez recuperado el nivel de conciencia conviene iniciar la alimentación oral con hidratos de carbono puesto que la acción del glucagón es temporal.
- En hipoglucemia con clínica grave, imposibilidad para comer o posibilidad de recurrencia, como ejemplo por antidiabéticos orales, será necesario continuar con perfusión de glucosa al 5 - 10% y controlar la hipoglucemia con frecuencia cada 1 - 2 horas ajustando la velocidad de infusión.

Bibliografía

- Abbas E, Burton D. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. Up to date 2009.
- Manual de endocrinología y nutrición. Botella JI. Madrid. Novo Nordisk, 2007.
- Diabetes mellitus. Guía para el manejo del paciente. Lipincott Williams & Wilkins. USA. 2007.
- Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335.
- Ampudia Blasco FJ. Síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglucemia. Factores de riesgo y tratamiento. *Av Diabetol* 2009;25:280-286.

Complicaciones macro y microvasculares del paciente diabético tipo 2

P. Conthe* y P.P. Casado**

*Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Introducción

La diabetes mellitus es una entidad patológica de elevada morbilidad en nuestra sociedad, aceptándose en el momento actual que es una enfermedad eminentemente cardiovascular, afirmación respaldada por datos tales como que las enfermedades vasculares son la principal causa de muerte en el paciente diabético, el cual tiene un riesgo entre 2 y 5 veces mayor de desarrollar estas entidades respecto al resto de la población, además se considera a la diabetes como un equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica, pues el riesgo cardiovascular de estos sujetos es similar al de aquellos que tienen antecedentes de infarto de miocardio. Al igual que éstos, son muchos los argumentos que respaldan el papel protagonista de la afectación vascular en el curso clínico y papel pronóstico de la diabetes.

La vasculopatía diabética parece deberse principalmente a los efectos de la concentración elevada de glucosa, dada la relación de su progresión con el control glucémico, existiendo diversas hipótesis que expliquen la patogénesis de la hiperglicemia para la inducción del daño vascular en el paciente diabético.

La afectación y posibles complicaciones vasculares que pueden aparecer en el paciente diabético son de dos tipos:

- Afectación de arterias de gran y mediano calibre (coronarias, cerebrales o arterias periféricas) constituyendo la macroangiopatía (afectación macrovascular).
- Lesión de arteriolas y capilares, dando lugar a la microangiopatía, que afecta predominantemente a los lechos vasculares del riñón y de la retina y a los vasa vasorum (afectación microvascular; nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética).

Cardiopatía y diabetes

La máxima expresión de la macroangiopatía en la diabetes la apreciamos en la afectación cardíaca. Los pacientes diabéticos en el transcurso de su enfermedad presentan habitualmente algún tipo de enfermedad cardíaca (cardiopatía isquémica, hipertensiva, alteraciones de la función diastólica, etc.), pero de forma añadida se respalda en el momento actual sobre una miocardiopatía diabética, derivada de mecanismos propios de

la diabetes como fibrosis intersticial y perivascular, edema intersticial, lesiones microvasculares y aneurismas, engrosamiento de la membrana basal, etc.

Esta morbilidad cardíaca se puede manifestar en la diabetes mellitus tipo 2 a través de diferentes síndromes clínicos, comentaremos a continuación ciertas peculiaridades de algunos de ellos:

Insuficiencia cardíaca

Los sujetos diabéticos tienen una mayor prevalencia en el desarrollo de insuficiencia cardíaca (fenómeno más acentuado en la población femenina), siendo la alteración del metabolismo hidrocarbonado una condición que empeora el pronóstico de la insuficiencia cardíaca (IC), que llega a multiplicarse hasta por cuatro respecto a grupo control. A pesar de que existen pocos trabajos dirigidos de forma selectiva a los pacientes con IC y DM 2, los datos extraídos de subgrupos indican una eficacia similar del tratamiento convencional para la IC en ambas poblaciones (destacar que no debe sobrepasarse el uso racional de los diuréticos por inducir la activación neurohormonal, recomendándose los diuréticos de asa por no interferir en el metabolismo hidrocarbonado, igualmente recordar que el uso de tiazolidendionas debe evitarse en cualquier grado de IC ante el riesgo que implican de retención hidrosalina y agravamiento de la IC), no habiéndose demostrado hasta el momento que un control metabólico estricto en el paciente diabético con IC suponga una mejor evolución clínica en términos de morbilidad.

Cardiopatía isquémica

La DM 2 supone un incremento en la frecuencia, precocidad de aparición, severidad y extensión de las lesiones y morbilidad de la enfermedad coronaria. Es indudable que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos tienen un importante papel en la aterosclerosis del diabético (destacando la alta prevalencia de algunos de ellos en el paciente diabético, más del 50% sufren dislipemia y hasta un 70% son hipertensos), pero la tasa de morbilidad de origen cardiovascular en este grupo de sujetos supera el 50% de la prevista en función de estos factores, en la actualidad para intentar justificar este hecho se intenta despejar el fundamento fisiopatológico que puedan tener otros FRCV emergentes como la resistencia a la insulina, insulinemia, hiperglicemia, etc. Cualquier forma clínica de la cardiopatía isquémica tiene una mayor frecuencia

de presentación en el paciente diabético, siendo especialmente frecuente en este grupo de pacientes la isquemia silente (una explicación factible a este hecho es la implicación de la neuropatía autonómica, que produce una afectación de la innervación sensitiva del corazón). Plasmado en cifras, en los diabéticos los síndromes coronarios agudos, la angina estable e inestable y la muerte súbita se presentan con una frecuencia el doble que en los no diabéticos, estimándose que hasta el 55% de los pacientes diabéticos tienen alguna forma de cardiopatía isquémica (CI), apareciendo ésta de forma más precoz que en el no diabético. De forma añadida la mortalidad de estos eventos isquémicos es mayor en esta población diabética, tanto en la fase aguda como en el seguimiento a largo plazo, siendo el nivel de glucemia al ingreso un potente predictor de mortalidad (tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos). Otra peculiaridad de la CI en el DM 2 es la tendencia a presentar rasgos clínicos atípicos que dificultan su reconocimiento (incluyendo la isquemia silente ya mencionada), lo cual sucede con mayor frecuencia en la población diabética femenina.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la CI no existen elementos de uso común en esta entidad que no hayan demostrado utilidad en el paciente diabético, como peculiaridades destacar que los beta - bloqueantes en el postinfarto parecen mostrar un mayor beneficio en la reducción del reinfarto y la muerte súbita en los diabéticos respecto al resto de pacientes, mientras que en los diabéticos el aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria hacen plantearse la necesidad de una mayor dosis de antiagregante, estando actualmente su indicación aprobada en todos los casos de prevención secundaria y en algunos supuestos de prevención primaria (presencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, obesidad, albuminuria, niveles elevados de LDL o triglicéridos o reducidos de HDL), aunque este último punto está siendo discutido de forma reciente a raíz de resultados de diversos trabajos, obligando a individualizar su uso en prevención primaria estratificando el riesgo del paciente (en las recomendaciones actualizadas de la Asociación Americana de Diabetes sigue incluyendo la posibilidad de prescribir antiagregación como prevención primaria en los sujetos con alto riesgo cardiovascular). El tratamiento fibrinolítico en los pacientes diabéticos obtiene las mismas tasas de reducción de mortalidad que en los no diabéticos, sin suponer un incremento de sus eventos adversos como la hemorragia vítrea.

Respecto a la angioplastia vs cirugía de revascularización, los criterios para decidir sobre estrategia invasiva o conservadora son los mismos que para los pacientes no diabéticos, si bien la afectación extensa multivaso, la elevada tasa de reestenosis y la severa progresión de la enfermedad coronaria hace que los procedimientos de revascularización sean más idóneos (mejores resultados cuando se utiliza mamaria interna respecto a safena).

Todo este trasfondo de CI en la DM 2 y sus repercusiones a nivel de morbilidad han producido la concienciación sobre la importancia de la detección selectiva de la enfermedad coronaria en el paciente diabético, de tal forma que la *American Diabetes Association* y el *American College of Cardiology* (ADA/ACC) han desarrollado de forma conjunta un consenso que pone las bases respecto a la detección selectiva de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos y su seguimiento (Tabla 1).

Tabla 1. Situaciones clínicas que justifican realizar pruebas de detección de isquemia en pacientes diabéticos

1. Síntomas cardíacos típicos o atípicos.
2. ECG en reposo con signos de isquemia basal.
3. Arteriopatía oclusiva periférica o carotídea
4. Hábitos de vida sedentaria, mayor de 35 años y plan de iniciar un programa de ejercicio intenso.
5. Dos o más de los factores de riesgo numerados además de la DM:
 - a. CT 240 mg/dl, LDL > 160 mg/dl o HDL < 35 mg/dl
 - b. TA >140/90 mmHg.
 - c. Tabaquismo
 - d. Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura
 - e. Macroalbuminuria positiva

Insistiendo en el papel predominante de la afectación cardíaca en la macroangiopatía de la DM 2, no debemos olvidar que este daño de los grandes vasos puede ser responsable de otras manifestaciones clínicas en el contexto de la DM 2:

- **Enfermedad cerebrovascular:**

La presencia de cualquier forma clínica de enfermedad cerebrovascular está incrementada en la población diabética, no existiendo evidencias científicas en el momento actual que correlacionen un óptimo control glucémico con una reducción de eventos cerebrovasculares, los cuales por el contrario si han mostrado una clara relación con la hipertensión y con la hipertrofia ventricular izquierda. En el aspecto farmacológico los IECAS han demostrado una importante reducción en el riesgo del ictus, siendo obligada la antiagregación para la prevención secundaria.

- **Vasculopatía periférica arteriosclerótica:**

La enfermedad arterial periférica (EAP) es más frecuente entre los pacientes diabéticos y aumenta con la edad y el tiempo de evolución de la diabetes. La hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperlipidemia y la obesidad son otros factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de esta entidad. La presentación clínica depende según el nivel de actividad y la idoneidad de las vías colaterales, inicialmente suele manifestarse como dolor a diferentes niveles según la vascularización afectada, el dolor inicialmente es con la actividad, posteriormente en reposo y un estadio final es la ulceración del tejido o su gangrenación. Estas manifestaciones clínicas pueden verse artefactadas por la presencia concomitante de neuropatía diabética. El tratamiento de la EAP va a depender de la gravedad, la forma de presentación y el potencial rehabilitador, pudiendo ir desde el simple control de los factores de riesgo, prevención mediante inspecciones frecuentes, la mayoría de agentes farmacológicos empleados no han demostrado beneficio real en esta entidad y en última instancia quedan las intervenciones endovasculares y de revascularización. Las consecuencias clínicas de la EAP no solo es una secuela macrovascular de la diabetes, sino que también colabora la afectación microangiopática.

Complicaciones microvasculares

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (NFD) es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal, encontrándose en el momento

Tabla 2

Estadio	Características evolutivas
I	Hiperfunción e hipertrofia del tejido renal con aumento del filtrado glomerular, albuminuria < 30 mg/día, menos de 5 años de evolución DM, cambios reversibles.
II	Microalbuminuria intermitente 30 - 300 mg/día manteniéndose aumento del filtrado glomerular, entre 5 y 10 años de evolución de la DM, los cambios aún pueden ser reversibles si control metabólico.
III y IV	Microalbuminuria persistente, disminución del FG, entre 10 - 15 años de evolución de DM, los cambios son reversibles.
V	Proteinuria, síndrome nefrótico, disminución del FG, cambios irreversibles, asociación con afectación cardiovascular y retinopatía establecida. Fase terminal: diálisis, trasplante.

Tabla 3

Retinopatía diabética no proliferativa
Grado leve - moderado
Microaneurismas, exudados duros, engrosamiento venoso, edema macular
Grado severo
Hemorragias intrarretinianas graces, tortuosidad venosa en cuatro cuadrantes, exudados algodonosos.
Retinopatía diabética proliferativa
Neovascularización, hemorragias pétreas, crecimiento de tejido fibroso, disminución importante de la agudeza visual, desprendimiento de retina.

actual su incidencia y prevalencia en aumento ante la creciente longevidad poblacional y el propio incremento de la DM 2. El deficiente control glucémico es un elemento clave en la patogénesis de la nefropatía diabética, siendo la hemoglobina glicada media y la duración de la DM 2 los mejores factores predictores. Tanto en la nefropatía diabética como en el resto de las complicaciones microvasculares (retinopatía y neuropatía), se ha demostrado que un control glucémico estricto logra una prevención primaria sobre las mismas. Otros elementos involucrados en la patogénesis de la NFD son los genéticos, anomalías hemodinámicas y otras alteraciones del metabolismo.

La NFD tiene una historia natural evolutiva que se muestra en la Tabla 2. Para procurar un diagnóstico precoz y con ello una intervención terapéutica y preventiva temprana se realizan una serie de pruebas diagnósticas con cierta periodicidad; determinación de microalbuminuria (a los tres meses del diagnóstico y posteriormente anual), aclaramiento de creatinina (cada dos años hasta que sea inferior a 100 ml/min, a partir de entonces anual), proteinuria de 24 horas (anual) y creatinina sérica (anual).

El manejo terapéutico de la NFD se compone de lograr un estricto control glucémico, realizar una restricción proteica en la dieta, normalizar la hemodinámica glomerular y conseguir un óptimo control de la tensión arterial (uso preferente de los bloqueadores del sistema renina - angiotensina por su mayor beneficio demostrado en los pacientes DM 2).

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es la mayor causa de ceguera en países occidentales en adultos. La RD está presente en aproximadamente el 20% de los DM 2 en el momento del diagnóstico, incrementándose al 60 - 85% a los 15 años del diagnóstico. La reducción del flujo sanguíneo en la retina, el deterioro de la autorregulación vascular, la pérdida de pericitos en la

retina, el cierre de capilares y arteriolas de la retina y el desarrollo de tejido fibroso son algunos de los elementos fisiopatológicos que acontecen con la hiperglucemia mantenida que terminan desencadenando en la RD, la cual tiene diferentes grados de presentación (Tabla 3), siendo su último grado de evolución con afectación clínica más severa la retinopatía proliferativa (Fig. 1).

El tratamiento consiste en lograr un adecuado control glucémico y tensional, tratamiento con láser en casos de edema macular y RD no proliferativa severa o proliferativa y vitrectomía para las hemorragias vítreas prolongadas, el desprendimiento de retina o el edema macular que no cede con tratamiento fotocoagulador.

Neuropatía diabética

Es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes (aproximadamente el 10% de los pacientes diabéticos la pre-

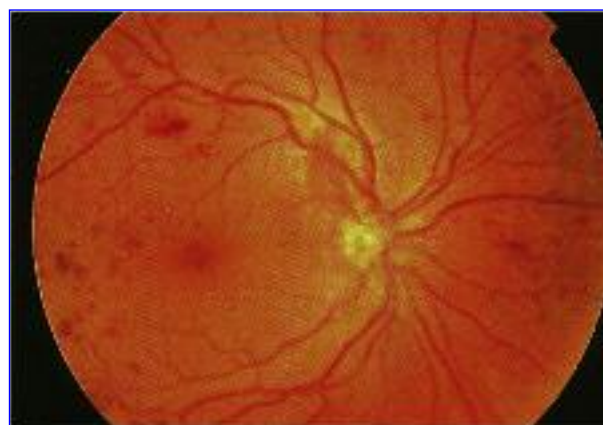


Fig. 1. Retinopatía diabética proliferativa. Neovascularización en el disco óptico que se dirige hacia la arcada superotemporal.

Tabla 4

Neuropatía difusa simétrica distal o polineuropatía periférica.
 Neuropatía focal o multifocal (craneal o periférica).
 Neuropatía autonómica (gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular, alteraciones en la sudoración, etc.).

sentan en el momento del diagnóstico). Su desarrollo se relaciona con la duración de la enfermedad, la edad del paciente y el grado de control metabólico.

La neuropatía diabética (NRD) puede producir alteraciones a nivel del sistema nervioso central (con complicaciones micro y macrovasculares en este territorio), afectación de la médula (degeneración segmentaria de cordones laterales y posteriores), afectación de raíces (radiculopatías) y de nervios periféricos (múltiples entidades a este nivel, como refleja la Tabla 4).

El diagnóstico de la NRD es eminentemente clínico, debiendo realizarse revisiones periódicas para el diagnóstico precoz, también existen tests cardiovasculares que pueden ser de utilidad para detectar la neuropatía autonómica.

En el tratamiento aparte del control metabólico como medida general se ajustará la analgesia para control del dolor, existiendo diferentes alternativas terapéuticas según la clínica presentada (hipotensión postural, gastroparesia diabética, vejiga neurógena, impotencia, etc.).

Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32(supl 1):S13-61.
- Dickstein K. Et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
- Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007;28:88-136.
- Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract* 2005;59:798-816.
- Williams ME, Stanton RC. Joslin's diabetes mellitus, 14th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.925-46.
- Browlee M, Aiello LP, Cooper E, Vinik A, Nesto RW, Boulton JM. Williams Textbook of endocrinology: complications of diabetes mellitus, 11th ed. Canadá: Saunders Elsevier, 2008. p.1443-50.
- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85.

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

P. Conthe*, P.P. Casado**, A. Pérez***

* Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

** Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

*** Servicio de Endocrinología.
Hospital San Pau y Sta. Creu. Barcelona.

Introducción

Hiperglucemia durante la hospitalización

Los pacientes con diabetes representan un 30 - 40% de los pacientes atendidos en los Servicios de urgencia Hospitalarios, un 25% de los hospitalizados, tanto en áreas médicas como quirúrgicas, y en torno al 30% de los pacientes sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria. El aumento en la prevalencia de diabetes mellitus así como de la comorbilidad asociada y procedimientos diagnósticos y terapéuticos indicados, condicionan la creciente necesidad de hospitalización de los pacientes con diabetes mellitus y que los pacientes con diabetes representen cada vez un porcentaje mayor del total de los individuos hospitalizados. Además los pacientes con diabetes permanecen en el hospital una media de 1 - 3 días más que los pacientes no diabéticos. El reconocimiento del impacto de la hiperglucemia en la morbilidad y costos de los pacientes hospitalizados también es creciente. En la actualidad disponemos de datos experimentales sobre los mecanismos potenciales y de estudios clínicos observacionales y de intervención, que apoyan el hecho de que la hiperglucemia, además de ser un marcador de gravedad, conlleva importantes efectos adversos que influyen en el pronóstico, incluyendo el incremento de la mortalidad, las tasas de infección y estancia hospitalaria. Además, los pacientes con hiperglucemia al ingreso es más probable que requieran la utilización de la unidad de cuidados intensivos. Estudios recientes muestran que el mantenimiento estricto de la normoglucemia mejora el pronóstico de los pacientes en situación crítica, tanto con diabetes como sin ella, y que la optimización del control glucémico también es favorable en términos de coste - efectividad.

El mal control glucémico no debe ser norma en la hospitalización

A pesar de que existen recomendaciones que sugieren que el objetivo de glucemia durante el ingreso hospitalario debería ser el de la normoglucemia, la norma en la mayoría de los centros es que la mayoría de los pacientes hospitalizados en los que consta el diagnóstico de diabetes o hiperglucemia tienen glucemias elevadas, y en torno a un tercio mantienen glucemias medias > 200 mg/dl. Por el contrario, los episodios de

hipoglucemia son raros (Fig. 1). En los pacientes sometidos a cirugía, cuando se monitorizan, las glucemias medias suelen ser superiores a 200 mg/dl y, en una proporción importante de los pacientes, superan los 250 mg/dl.

Las causas del deficiente control son múltiples e incluyen el mal control previo y las dificultades del manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización. En este sentido, es conocido que los requerimientos de insulina para mantener la glucemia dentro de límites aceptables durante la hospitalización oscilan de forma notable por modificaciones del aporte de nutrientes (ayuno o reducción de comidas, aporte de glucosa endovenosa (ev), nutrición enteral o parenteral), la liberación de hormonas de contrarregulación como respuesta al estrés, la utilización de fármacos con efecto hiperglucemiante.

La hiperglucemia desempeña un papel importante como medida de seguridad para evitar las hipoglucemias. Durante la hospitalización, además de los factores de riesgo clásicos de hipoglucemia, están presentes factores de riesgo adicionales tales como la reducción repentina de la dosis de corticosteroides, la capacidad alterada de los pacientes para detectar los síntomas, la reducción de la ingesta oral, vómitos, reducción o retirada de la nutrición parenteral/enteral o la glucosa intravenosa. La consciencia alterada por la anestesia puede también alterar los síntomas hipoglucémicos típicos. Por lo tanto, la hipoglucemia es un motivo de preocupación importante en los pacientes hospitalizados con diabetes y ha sido una barrera importante al tratamiento intensivo de la hiperglucemia en el hospital. La inercia clínica que lleva a la no modificación del tratamiento cuando la situación lo requiere es especialmente acentuada con la utilización de las pautas de insulina rápida sin insulina basal (Fig. 1 y Tabla 1).

En los últimos años la importancia del control glucémico ha merecido atención creciente y se han implementado protocolos de infusión de insulina ev diseñados para el manejo de la hiperglucemia en los pacientes críticos que permiten mejorar el control glucémico sin incrementar significativamente la incidencia de hipoglucemias. En los pacientes no críticos no existen datos de estudios prospectivos sobre los efectos en el pronóstico de la optimización del control glucémico durante la hospitalización. En espera de esta información, en base a los

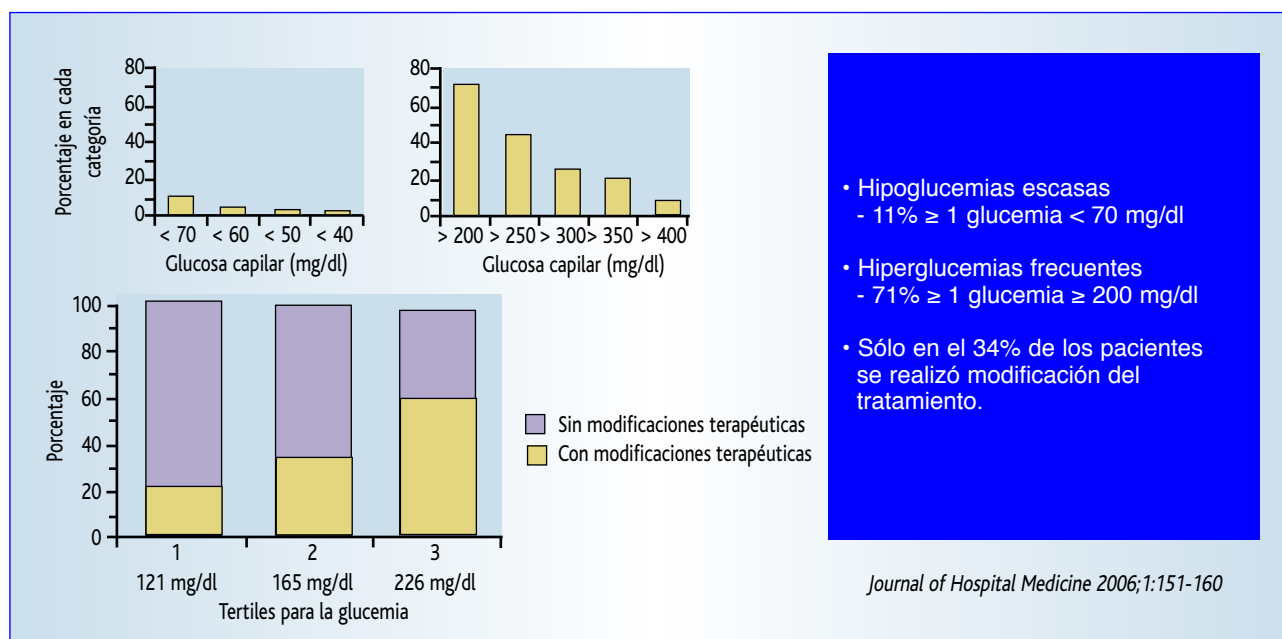


Fig. 1. Grado de control glucémico y ajustes del tratamiento durante la hospitalización.

resultados de los estudios observacionales y los de los pacientes críticos, las recomendaciones sugieren que los objetivos de glucemia durante el ingreso hospitalario deberían ser los propuestos para los pacientes ambulatorios.

En régimen basal - bolus (tratados con insulina glargina + glulisina) presentaron un mejor control glucémico que los tratados con insulina regular en pauta móvil. El objetivo de glucemia < 140 mg/dl se consiguió en el 66% de los pacientes con glargina + glulisina y en el 38% de los pacientes con insulina regular. La diferencia en la glucemia fue significativa a partir del cuarto día de terapia.

Manejo de la hiperglucemia en la hospitalización

Objetivos del control glucémico en el paciente hospitalizado

En base a los datos antes expuestos, ha tomado cuerpo la hipótesis de que la hiperglucemia contribuye desfavorablemente en la evolución de los pacientes y se ha sustituido el concepto previo que proponía mantener al enfermo dentro de límites "seguros" de glucosa, entre 150 - 250 mg/dl, por otro en el que se aboga por un abordaje más activo que tiene por objetivo la euglucemia.

- **Pacientes en estado crítico:** glucemia lo más próxima posible a 110 mg/dl (6,1 mmol/l), y generalmente < 180 mg/dl (10 mmol/l). Estos pacientes requerirán habitualmente insulina intravenosa.
- **Pacientes en estado no - crítico:** lo más cerca posible de los siguientes valores teniendo en cuenta la situación clínica: glucemia preprandial 90 - 130 mg/dl (5,0 - 7,2 mmol/l) (110 mg/dl), glucemia posprandial < 180 mg/dl. Debe usarse insulina cuando sea necesario.

Debido a la preocupación por el riesgo de hipoglucemia, estos valores de glucemia pueden resultar demasiado agresivos

Tabla 1. Principales causas del control glucémico deficiente en la hospitalización

- **Tolerancia a la hiperglucemia:**
 - Como medida de seguridad ante la hipoglucemia
 - Inercia clínica
- Ignorar el tratamiento previo del paciente
- La infrautilización de bombas de infusión de insulina endovenosa
- La sobreutilización de las *sliding scales* o pautas de insulina rápida sola

como objetivo inicial. En estos casos, es aconsejable iniciar el protocolo con objetivos de glucemia menos estrictos y posteriormente deberían ir reduciéndose progresivamente, hasta llegar a los valores recomendados.

Manejo del paciente hospitalizado con diabetes

Durante la hospitalización, el tratamiento con algunos agentes orales (AO) como la metformina frecuentemente está contraindicado por la situación clínica del paciente (presencia o riesgo de insuficiencia renal, cardíaca o respiratoria) y, en la mayoría de pacientes, los agentes orales no permiten ajustar el tratamiento a las situaciones cambiantes, desde el punto de vista de la glucemia, que suelen presentar los pacientes hospitalizados. Los agentes orales podrían utilizarse en pacientes diabéticos tipo 2 previamente bien controlados, ingresados de forma programada y en los que no exista una enfermedad o procesos que condicionen estrés o alteraciones de la alimentación que faciliten el deterioro del control. Para muchos pacientes, por tanto, los agentes orales no son útiles y los objetivos de control glucémico antes indicados únicamente pueden alcanzarse mediante el tratamiento con insulina administrada por vía intravenosa o subcutánea. Actualmente, la insulina se con-

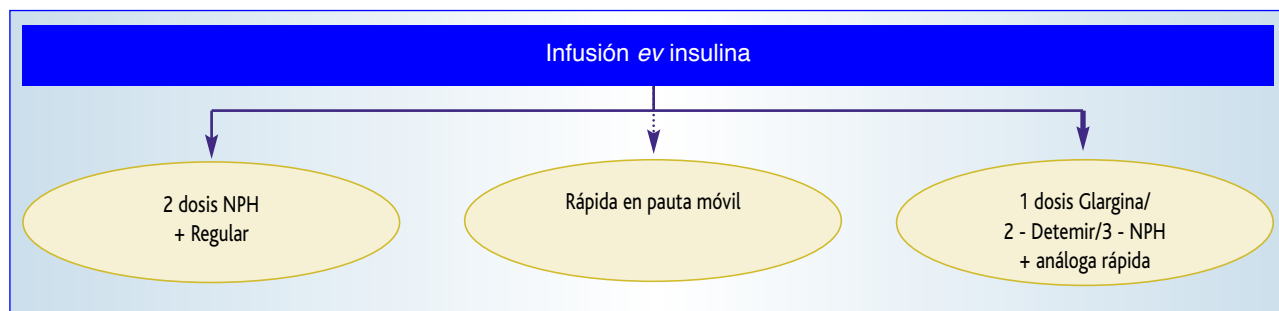


Fig. 2. Selección de la pauta de insulina subcutánea para la transferencia de infusión ev a sc.

sidera el fármaco más efectivo y de elección para tratar la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados. La selección de la vía para la administración de la insulina dependerá de la situación clínica del paciente.

El tratamiento con infusión endovenosa continua y variable de insulina rápida está indicada cuando existe descompensación o situaciones precipitantes de la misma, el paciente está en situación crítica u otras situaciones en las que es importante conseguir y mantener un control óptimo:

- Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico.
- Enfermo crítico y otras enfermedades o procesos en los que el control glucémico se considera importante para su evolución.
- Manejo perioperatorio en la cirugía mayor, especialmente en cirugía cardíaca y trasplante de órganos.
- Hiperglucemia exacerbada por el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides.

En los pacientes hospitalizados en situación no subsidiaria de tratamiento con insulina endovenosa, la vía de administración será la subcutánea. Aunque las tan conocidas *sliding scales* o pautas de dosis variable de insulina regular según los niveles de glucemia son las más frecuentemente utilizadas, no suponen en absoluto el tratamiento ideal del paciente hospitalizado y deben sustituirse por las pautas con dos dosis de insulina de acción intermedia con o sin mezcla de rápida y, sobre todo, por las denominadas pautas basal - bolus.

Tratamiento con insulina endovenosa

Las situaciones en las que está indicado el tratamiento con insulina endovenosa se han indicado previamente y tienen en común la inestabilidad metabólica, independientemente de si el paciente se encuentra o no en un área de críticos, y en la mayoría de ellas existe tendencia a cambios bruscos e importantes de los requerimientos de insulina y el riesgo a desarrollar hipoperfusión hística, lo que limita el manejo mediante insulina sc. La insulina subcutánea no permite realizar ajustes rápidos y, en la mayoría de pacientes, no permite alcanzar y mantener los objetivos propuestos. La insulina regular ev, por su rapidez de acción y corta vida media (4 - 5 minutos) así como por la predictibilidad del efecto hipoglucemiante, es la forma de administración de la insulina más aconsejable en estas situaciones.

La infusión de la insulina mediante bomba de infusión ev es el sistema más utilizado por ser el más eficiente, seguro y fácil de manejar para el control de la glucemia. Consiste en la adminis-

tración de insulina rápida, habitualmente a una concentración de 1 U de insulina por cada 1 ml de solución salina al 0,9%.

Los protocolos de infusión de insulina utilizados son múltiples, aunque los publicados son más escasos. En general, los estudios más recientes que establecen objetivos predefinidos y utilizan escalas dinámicas para la administración de la insulina según las glucemias son los que suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja frecuencia de hipoglucemias. Para establecer un protocolo en un determinado centro es importante considerar las características de cada hospital y adaptarlo a ellas, además de incluir las siguientes consideraciones:

1. Indicar el momento de inicio así como la cantidad de glucosa y la dosis o algoritmo de insulina inicial (ver después).
2. Incluir suficientes determinaciones de glucemia capilar para controlar adecuadamente la glucemia. En general se recomiendan controles horarios hasta conseguir unas glucemias dentro del objetivo propuesto y continuar con controles cada 2 horas.
3. Permitir la adaptación a los requerimientos de cada paciente según la sensibilidad individual a la insulina e incluir mecanismos para cambiar la velocidad de infusión ante cambios importantes de la glucemia.
4. Ser seguro. El principal factor que contribuye a la seguridad del protocolo es la frecuencia de la monitorización de la glucemia, pero existen otros también importantes como la utilización de tasas de infusión relativamente bajas en el rango de las glucemias próximas a la euglucemia, establecer objetivos menos estrictos, al menos inicialmente, y contemplar la actuación en caso de hipoglucemia y las situaciones en las que se debe avisar al médico.

Transferencia de la infusión ev de insulina a insulina subcutánea

La discontinuación de la infusión de la insulina y la transferencia a una pauta de insulina subcutánea es tan importante como el inicio de la infusión. La vida media de la insulina ev es de 4 - 5 minutos, la acción biológica de unos 20 minutos y a los 30 - 60 minutos los niveles son indetectables. Por tanto, para mantener niveles de insulina adecuados en plasma y evitar una posible descompensación hiperglucémica, es imprescindible mantener la infusión ev al menos hasta 2 horas después de haber administrado la insulina subcutánea de acción rápida (regular o análogos de rápida) o hasta 2 - 4 horas después de la insulina NPH, NPL, glargina o levemir.

En la Figura 2 se muestran las opciones de pautas para la administración de la insulina sc. Desafortunadamente, las pautas de administración de la insulina más utilizadas aún son las que únicamente incluyen la administración de insulina rápida antes de las comidas o cada 4 - 6 horas (*sliding scales*).

Dosis de inicio de insulina subcutánea

La estimación de la dosis inicial de insulina subcutánea puede hacerse considerando los requerimientos ambulatorios previos o el peso corporal, pero en los pacientes tratados previamente con infusión ev de insulina es preferible realizar la estimación en base a los requerimientos en las últimas 4 - 12 horas con la infusión ev. Aunque no existen datos concluyentes, se suele recomendar iniciar con el 50% - 100% de la dosis estimada, siendo lo más habitual iniciar con el 75 - 80%.

En la estimación debe tenerse en cuenta la evolución probable de los factores que modifican los requerimientos en las siguientes horas, tanto para reducirlas (optimización del control glucémico y mejoría del proceso de base o complicación y reducción - retirada de catecolaminas o esteroides) como para aumentarlas (infección - fiebre, utilización catecolaminas o esteroides, nutrición enteral y parenteral). Otros elementos que nos pueden ayudar a ajustar los requerimientos son la dosis de insulina prehospitalización y el peso corporal del paciente.

Tratamiento con insulina subcutánea en la hospitalización

El tratamiento con insulina en los pacientes hospitalizados debe adaptarse a las circunstancias clínicas específicas individuales y cambiantes de cada paciente.

Administración de la insulina

La producción fisiológica de insulina por el páncreas incluye el componente basal y prandial, siendo el basal la insulina necesaria en situación de ayuno y el prandial la insulina necesaria después de la ingesta. El componente basal supone una secreción más o menos constante que es necesaria para evitar la producción de glucosa a partir de diferentes sustratos energéticos en los períodos sin aporte de nutrientes y representa en torno al 50% de los requerimientos. La terapia con insulina por vía sc se puede utilizar y permite lograr el control de la glucemia en la mayoría de los pacientes diabéticos hospitalizados. Sin embargo, es frecuente que sobre este escenario se superponga durante la hospitalización una o más condiciones (enfermedad, tratamiento con corticoides, etc.) que incrementen los requerimientos de insulina (componente de corrección).

Pautas generales para iniciar el tratamiento con insulina sc y cálculo de la dosis

- **Pacientes tratados previamente con dieta sola:** en estos pacientes, si las glucemias son menores de 150 mg/dl, podemos instaurar únicamente la pauta correctora (ver después) y posteriormente, si las dosis correctoras son frecuentes o las glucemias son mayores de 150 mg/dl, establecer una pauta de insulina programada. Si las glucemias al ingreso son superiores a 150 mg/dl, iniciar insulino terapia 0,3 - 0,4 U/Kg/día, dependiendo del grado de hiperglucemia:
 - 0,3 U/kg al día si la glucemia al ingreso está entre 150 - 200 mg/dl.

- 0,4 U/kg al día si la glucemia al ingreso es mayor de 200 mg/dl.

- **Pacientes tratados previamente con dieta y agentes orales:** en estos pacientes si las glucemias son inferiores a 150 mg/dl podemos instaurar únicamente la pauta correctora (pacientes tratados con un solo agente oral y situación de bajo estrés) o bien la pauta de insulina programada (sobre todo en pacientes tratados con dos o más agentes orales y situación de estrés importante o ingreso prolongado). Si las glucemias al ingreso son superiores de 150 mg/dl, iniciar insulino terapia 0,4 - 0,5 U/Kg/día, dependiendo del grado de hiperglucemia:

- 0,4 U/Kg al día si la glucemia al ingreso está entre 150 - 200 mg/dl.
- 0,5 U/kg al día si la glucemia al ingreso es menor de 200 mg/dl.

- **Pacientes tratados con insulina en monodosis nocturna con o sin agentes orales.** Esta última situación es cada vez más frecuente y la supresión de los agentes orales supone una supresión de una buena parte de la cobertura de los requerimientos de insulina, que deberemos tener en cuenta para el cálculo de la dosis total diaria. En estos casos podemos iniciar el tratamiento a una dosis de 0,4 - 0,6 U/kg/día, según glucemia:

- 0,4 U/kg al día si la glucemia al ingreso es inferior a 150 mg/dl.
- 0,5 U/kg al día si la glucemia al ingreso está entre 150 - 200 mg/dl.
- 0,6 U/kg al día si la glucemia al ingreso es superior a 200 mg/dl.

- **Pacientes tratados previamente con programas de insulinización completa (2 dosis o múltiples dosis):** requieren insulina desde el momento del ingreso y para el cálculo de la dosis se deben tener en cuenta los requerimientos insulínicos del paciente y considerar las condiciones clínicas que pueden modificarlos durante la hospitalización.

- **Pacientes tratados previamente con infusión de insulina ev:** calcular la dosis de insulina sobre la base de los requerimientos con la infusión en las últimas 4 - 12 horas (si estable). La dosis inicial puede oscilar entre el 50 - 100% de los requerimientos medios ev, dependiendo de la situación clínica y grado de estrés de las horas previas a la transferencia, y de la evolución.

Las combinaciones de los diferentes preparados de insulina disponibles permiten diseñar múltiples opciones para su administración durante la hospitalización, que permiten, en mayor o menor medida, ajustarnos a los requerimientos basales, prandiales y de corrección (Tablas 2, 3 y 4).

Insulina rápida sc. Únicamente (sliding scales)

Únicamente incluyen la administración de insulina rápida antes de las comidas o cada 4 - 6 horas y son las pautas de administración de la insulina más utilizadas todavía, aunque su ineficacia está ampliamente demostrada. Constituyen la pauta estándar para el manejo de la Diabetes tipo 2 durante la hospitalización en muchos centros y se utiliza en el 75 % de los pacientes.

La ineficacia de estas pautas está relacionada con el enfoque "reactivo" de las mismas, ya que trata la hiperglucemia

Tabla 2. Utilización de bombas de infusión intravenosa de insulina

1. Recomendaciones generales

- Objetivos de glucemias: 80 - 120 mg/dl.
- Solución estándar (50 U insulina regular en 50 cc s. fisiológico 1 U/ml).
- Aporte glucosa adecuado: SG 5% 100 ml/h o equivalente (SG 10%, nutrición enteral, nutrición parenteral).
- Monitorización: glucemia capilar horaria.

2. Inicio

- Todo paciente crítico con diabetes conocida o hiperglucemia > 20 mg/dl.
- Iniciar por algoritmo 1 (mayoría pacientes) o algoritmo 2 (requerimientos previos de insulina > 80 U/día, cirugía mayor no cardíaca o cardíaca sin cec, trasplante órgano, tratamiento con glucocorticoides, nutrición parenteral).

3. Cambio de algoritmo

- A superior: glucemia > objetivos x 2 h y cambio < 50 mg en 1 hora.
- A inferior: glucemias < 80 mg x 2 h.
- Los requerimientos de insulina suelen DISMINUIR (optimización control glucémico y mejoría del proceso de base) o AUMENTAR (infección - fiebre, utilización catecolaminas o esteroides, nutrición enteral y parenteral).
- Si ingesta oral: cambiar al algoritmo superior durante las 4 horas postingesta.

4. Tratamiento de las hipoglucemias:

- Suspender infusión de insulina.
- Administración de glucosa ev (SG 50% 25 - 50 ml) y repetir/10 - 20 min si glucemia < 60 mg/dl.
- Restaurar la infusión de insulina con algoritmo inferior.

5. Avisar al médico si:

- Cambio de la glucemia > 100 mg/dl en 1 hora.
- 2 glucemias seguidas > 350 mg/dl.
- Hipoglucemia no resuelta en 20 min tras la administración de glucosa ev y supresión de la infusión de insulina.

Tabla 3. Esquema para la transferencia de infusión ev a insulina sc

1. Transferir cuando:

- ☐ El paciente está clínicamente estable y los requerimientos de insulina son estables.
- ☐ Coincidiendo con una de las comidas, teniendo en cuenta la insulina basal a utilizar.
 - Insulina glargina: cena
 - Insulina NPH o detemir en 2 dosis: desayuno y cena
 - Insulina NPH en 3 dosis: desayuno, comida y cena

2. Suspender la infusión de insulina > 2 h postinyección de la insulina subcutánea rápida o > 4 horas (larga duración)

3. Cálculo de dosis subcutánea total (U/día) en base a los requerimientos intravenosos en las últimas 4 - 12 horas (si estable). Ejemplo: la dosis media en las últimas 6 horas fue 1,5 U/h, la dosis total 24 h es 1,5 x 24 h = 36 U. La dosis total será el 80% en los pacientes con requerimientos < 2 U/h y el 50% si los requerimientos ev son > a 2 U/h y no existe justificación obvia.

4. Distribución de la dosis. Aunque estará influenciada por otros factores (grado estrés, medicaciones, características del paciente...), el principal factor a considerar es la alimentación.

- No ingesta oral (SG 5%, nutrición enteral o parenteral):
Insulina basal: 80 - 100% de la dosis total - Glargina: monodosis antes cena
 - Detemir: 2 dosis (1/2 antes desayuno y 1/2 antes cena)
 - NPH: 3 dosis (1/3 - 1/3 - 1/3) Insulina prandial: NO Dosis de corrección: según el algoritmo para corrección de la hiperglucemia.
- Ingesta oral: dieta en 3 tomas: Insulina Basal: 50 % de la dosis total.
 - Glargina: monodosis antes de la cena
 - Detemir: 2 dosis (1/2 antes desayuno y 1/2 antes cena)
 - NPH: 3 dosis (30% - 30% - 40%)

Insulina prandial: 50% dosis total - Glulisina o lispro o aspart: 1/3 antes cada comida. Precauciones:

- No administrar si no ingesta
- El primer día de ingesta oral reducir la dosis (30% de la dosis prandial total calculada) y administrar después de la ingesta hasta seguridad de tolerancia.

Dosis de corrección: según el algoritmo para corrección de la hiperglucemia

Tabla 4. Ajustes de la pauta de insulina basal - bolus en cirugía menor y tratamiento con corticoides

• En cirugía menor <i>Cirugía por la mañana (antes 12 h)</i> Pre e intraoperatorio: - Dosis habitual de insulina la noche previa - Ayuno nocturno - A las 8 - 9 h: - SG 5% 100 ml/h (opcional si glucemia > 100 mg/dl) - Dosis habitual de la insulina basal de la mañana (glargina o detemir) - No administrar bolus - Pauta de insulina correctora con insulina regular (IR)/análogo de rápida (AR)/4 h, según la dosis total diaria de insulina (DTDI) Postoperatorio: - Suspender SG 5% cuando tolere la vía oral - Mantener pauta de insulina correctora hasta el alta (cirugía ambulatoria) o reinicio de la pauta habitual (hospitalización) - Al alta (cirugía ambulatoria) o en la primera ingesta (hospitalización): reiniciar tratamiento habitual <i>Cirugía a última hora de la mañana (después 12 h) o por la tarde</i> Pre e intraoperatorio: - Dosis habitual de insulina la noche previa - Tomar desayuno y dosis de insulina habitual (basal y bolus). Ayuno posterior - ≥ 1 h antes cirugía iniciar: - SG 5% 100 ml/h - Pauta de insulina correctora con IR/AR/4 h, según la DTDI. Postoperatorio: - Suspender SG 5% cuando tolere vo - Mantener pauta de insulina correctora hasta el alta (cirugía ambulatoria) o reinicio de la pauta habitual (hospitalización) - Al alta (cirugía ambulatoria) o en la primera ingesta (hospitalización): reiniciar tratamiento habitual • Durante el tratamiento con corticoides en monodosis matutina <i>Inicio tratamiento con corticoides</i> - Mantener la dosis basal - Aumentar la dosis de insulina preingesta (Bolus): - Desayuno: + 20% - Comida: + 30% - Cena: + 20% - Pauta de insulina correctora con IR/AR, según DTDI <i>Reducción de la dosis de corticoides</i> - Reducir la dosis de insulina preingesta (Bolus): - Desayuno: - 20% - Comida: - 30% - Cena: - 20% <i>Retirada de corticoides</i> - Control aceptable: reinstaurar la pauta

mia existente pero no la previene, y no considera los diferentes componentes de la secreción fisiológica de insulina y, por tanto, la sustitución fisiológica. Estas pautas suelen dejar de administrar insulina al paciente por debajo de un nivel determinado de glucemia, por encima del cual se indican dosis crecientes de insulina rápida. No cubren las necesidades basales de insulina y, especialmente en los pacientes insulino pénicos, favorecen el desarrollo de episodios de hipo e hiperglucemias. Como ya se ha indicado, estas pautas únicamente pueden tener algún sentido como sistema de corrección de la hiperglucemia de manera puntual en algunos casos en los que el control de la diabetes se realice con tratamiento dietético.

Dos dosis de insulina NPH/NPL o mezclas fijas de NPH/NPL con rápida o análogos de rápida (Fig. 3)

Estas pautas son las más utilizadas en los pacientes con

diabetes tipo 2 en régimen ambulatorio y permiten un control aceptable en muchos pacientes mientras existe cierta producción endógena de insulina, pero no cuando la producción endógena de insulina es mínima o inexistente, independientemente de que exista o no resistencia a la insulina. Las ventajas de estas pautas respecto a las pautas basal - bolus radican en el menor número de inyecciones y glicemias capilares, y una menor dependencia del automanejo del paciente. Todo ello lo hace más aceptable para el paciente y el personal sanitario.

Sin embargo, por el perfil de acción de las insulinas NPH y NPL, estas pautas condicionan niveles bajos de insulina antes del desayuno y de la cena, e hiperinsulinemia antes de la comida y en la madrugada, lo que conlleva riesgo de hipoglucemia en la madrugada y antes de la comida, y de hiperglicemia basal y antes de la cena.

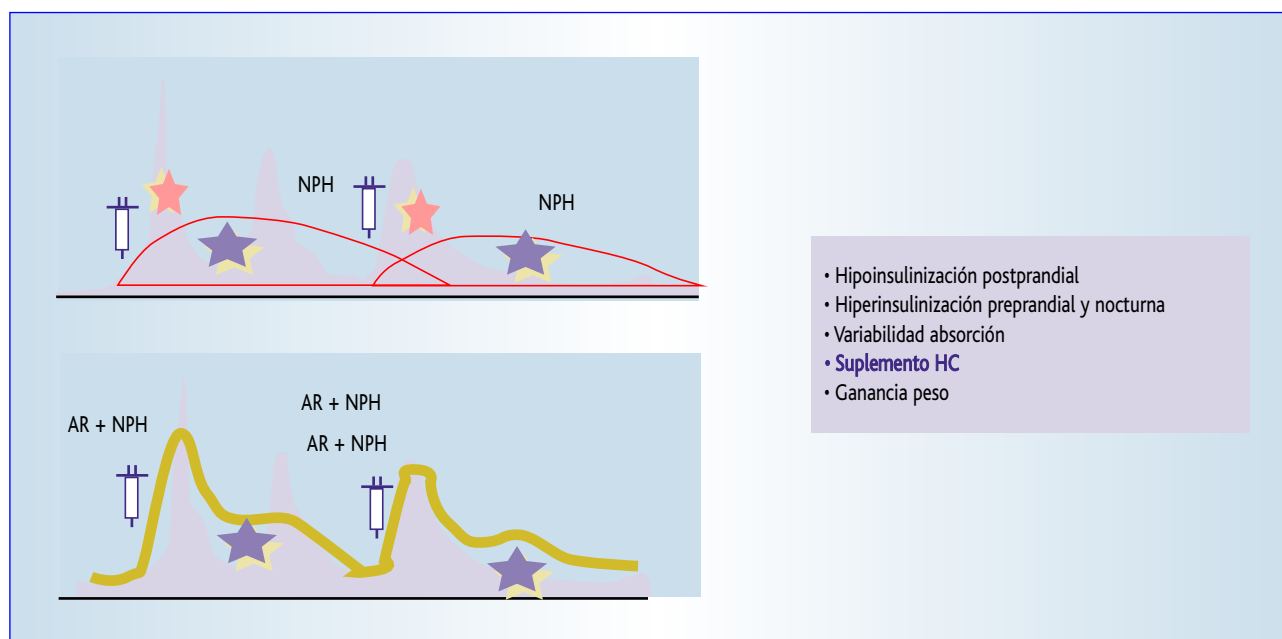


Fig. 3. Grado de control glucémico y ajustes del tratamiento durante la hospitalización.

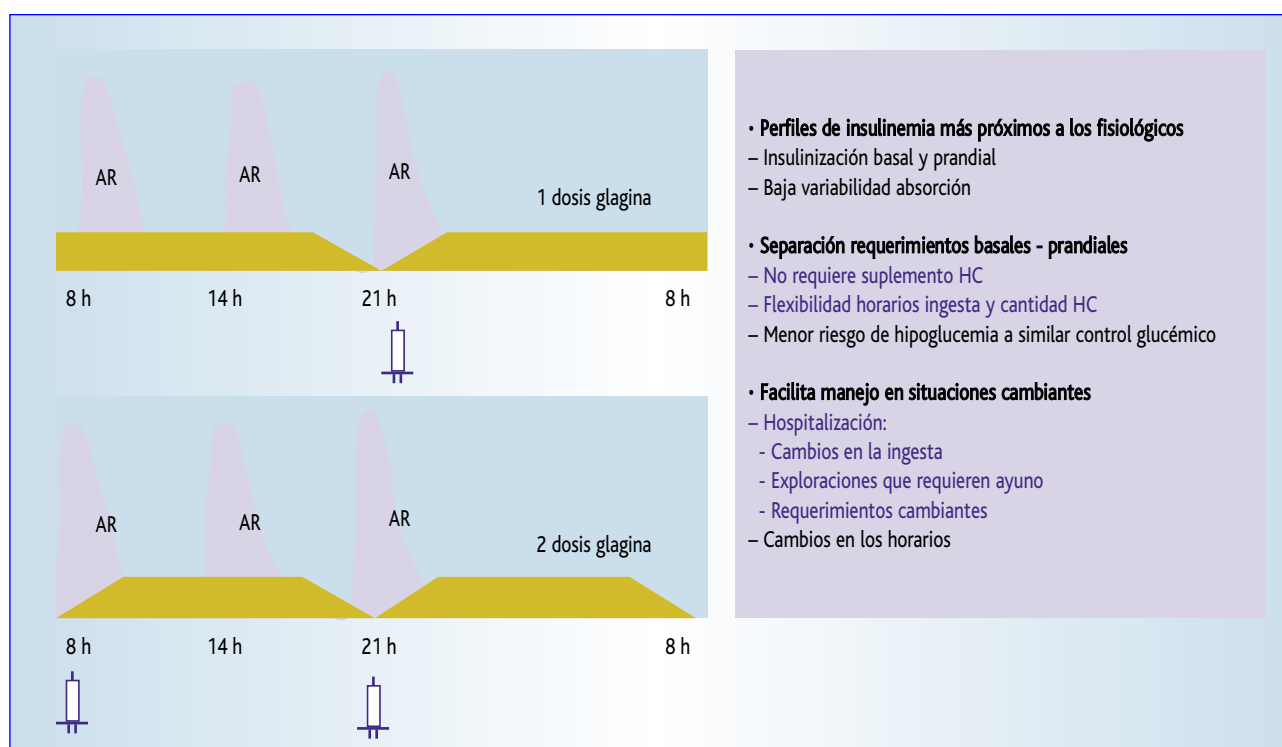


Fig. 4. Pautas de insulina que diferencian los requerimientos basales y prandiales (basal - bolus).

Pautas basal - bolus (Fig. 4)

Son las pautas de administración subcutánea de insulina que imitan de forma más precisa la secreción fisiológica, ya que permiten diferenciar claramente los requerimientos basales y prandiales.

En estas pautas, la insulina basal sustituye la secreción de insulina en situación de ayuno y la insulina nutricional sería la

insulina que es necesaria para cubrir cualquier nutriente que el paciente esté recibiendo (glucosa endovenosa, alimentación intravenosa o enteral, y el alimento consumido en las comidas). Si el paciente está comiendo y no está recibiendo ningún otro nutriente, la insulina nutricional será igual que la insulina prandial. Además de los requerimientos basales y nutricionales de insulina, los pacientes requieren a menudo dosis de insulina suplementarias o de corrección para tratar las hiper-

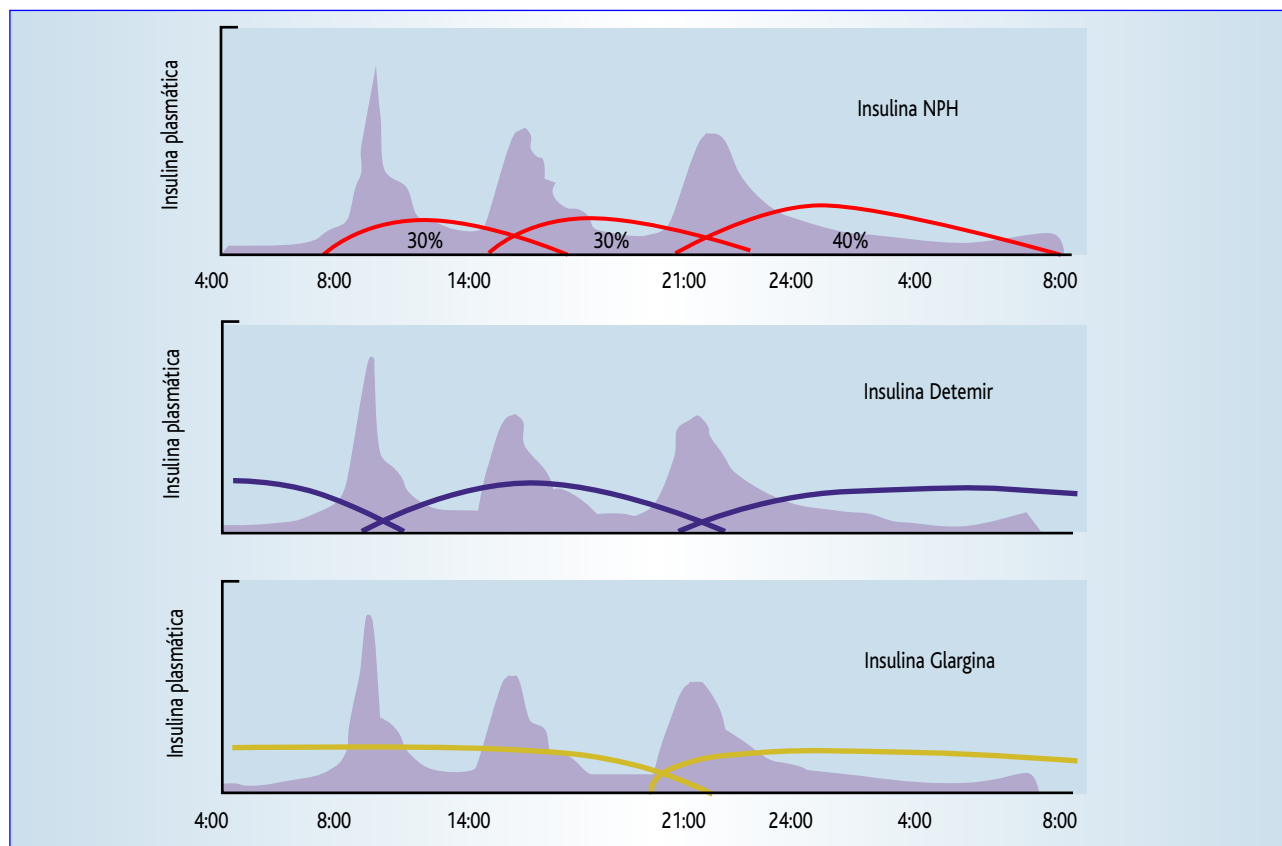


Fig. 5. Sustitución de los requerimientos basales de insulina.

Tabla 5. Componente programado y de corrección en las pautas de insulinoterapia basal - bolus

Basal	Programa	Nutricional	Suplementos/Corrección
- 3 dosis NPH/NPL - 2 dosis detemir - 1 dosis glargina		- Regular preingesta - Glulisina, aspart o lispro preingesta	Regular, glulisina, aspart o lispro, cuando glucemias > objetivo
Monitorización glucemia antes de las comidas y 24 h, si ingesta; cada 4 - 8 h si no ingesta			

glucemias inesperadas. Por lo tanto, la insulina subcutánea se puede dar como dosis programada (basal + nutricional) y dosis suplementarias de corrección para cubrir cualquier hiperglicemia por encima de los objetivos de control (Tabla 5). Este algoritmo de corrección no debe confundirse con la pauta *sliding scale* de dosis de insulina regular.

Para la distribución de la dosis programada, aunque estará influenciada por otros factores (grado estrés, medicación, características del paciente...), el principal factor a considerar es la alimentación:

- Si el paciente está en ayunas con suero glucosado o nutrición enteral o parenteral, la insulina basal necesaria supone el 100% de la dosis programada.
- Si el paciente está comiendo, la dosis de insulina basal será el 50% de la dosis programada y el otro 50% será insulina prandial.

- Las dosis adicionales de corrección se administrarán como insulina de acción rápida (regular o análogos de acción rápida) en adición a la pauta programada con objeto de corregir la hiperglicemia pre - prandial (pacientes con alimentación oral) o cada 4 - 6 horas (suero glucosado o nutrición artificial). La dosis de corrección se establece según la glucemia y la sensibilidad individual a la insulina de cada paciente, valorada por los requerimientos diarios de insulina o el peso corporal (Tabla 6).

La sustitución de los requerimientos basales de insulina puede realizarse mediante análogos de insulina de acción lenta (insulina glargina una vez al día, insulina detemir en dos dosis) o insulina de acción intermedia (insulina NPH en 3 - 4 dosis) (Fig. 5). Las ventajas de la insulina glargina y detemir respecto a la NPH vienen determinadas por el perfil de

Tabla 6. Dosis de insulina (regular o análogo de rápida) suplementarias o de corrección para tratar las hiperglicemias inesperadas antes de las comidas o cada 4 – 6 h (no ingesta oral) según la sensibilidad individual a la insulina evaluada por los requerimientos diarios de insulina o el peso corporal (pacientes sin insulina programada)

Glucemia preingesta (mg/dl)	Dosis adicional de insulina (Unidades)			Individualizada
	< 40 U/día o < 60 kg	< 40 – 80 U/día o 60 – 90 kg	> 80 /día o > 90 kg	
< 80	– 1	– 1	– 2	
< 80 – 129	0	0	0	
130 – 149	0	1	1	
150 – 199	1	1	2	
200 – 249	2	3	4	
250 – 299	3	5	7	
300 – 349	4	7	10	
> 349	5	8	12	

acción plano (sin pico de acción destacable) que las hace más adecuadas para cubrir los requerimientos basales. La insulina NPH es mixta (aproximadamente un 30% prandial y un 70% basal) con pico de acción que condiciona niveles de insulínemia mayores en periodos interprandiales, lo que obliga a administrarla cada 6 - 8 h para mitigar los picos. Para cubrir los requerimientos prandiales disponemos de la insulina rápida y de los análogos de acción ultrarrápida (insulina glulisina, lispro y aspart), que tienen un perfil de acción (inicio más rápido y menor duración) que se acopla mejor al período prandial.

En los pacientes no hospitalizados, las pautas de insulina basal - bolus son las más eficaces y constituyen la pauta de elección para los pacientes con diabetes tipo 1 (Tabla 7).

En la hospitalización estas pautas ofrecen ventajas adicionales como:

- 1- No tener que tomar suplementos de hidratos de carbono entre las comidas principales para evitar la hipoglucemia.
- 2- Los algoritmos de ajuste de las dosis son más simples que para las pautas con dos dosis de insulina intermedia, lo que facilita la estandarización.
- 3- Sobre todo, la flexibilidad para adaptarse a la situación cambiante de los pacientes hospitalizados.

Planificación del tratamiento al alta

El momento del alta suele ser una de las situaciones más conflictivas en los paciente con diabetes hospitalizados por motivos no relacionados con el control glucémico. A ello contribuye la falta de información sobre el manejo previo de la diabetes (tratamiento, capacidad de automanejo y grado de control glucémico), la no previsión de las nuevas necesidades del paciente en relación al automanejo derivadas del tratamiento que se instaurará, y la no planificación del seguimiento tras el alta.

Para planificar el tratamiento de la hiperglucemia al alta, además del tratamiento previo a la hospitalización, es fundamental documentar el grado de control glucémico previo por la historia clínica y la determinación de la HbA_{1c} con el preoperatorio o cuando ingresa el paciente, si no se dispone de una determinación en el mes previo.

Tabla 7. Pautas basal - bolus. Ajuste de la dosis programada

• Hiperglucemia

- Basal (ayunas) sin hipoglucemia nocturna:
 - Dosis basal 20%
- Preprandial sin hipoglucemia desde la comida previa:
 - Comida: aumentar (10 - 20 %) la dosis prandial del desayuno
 - Cena: aumentar (10 - 20%) la dosis prandial de la comida
 - 2 h postcena o acostarse: aumentar (10 - 20%) la dosis prandial de la cena.

• Hiperglucemia

- Nocturnas o basal: reducir 20% la dosis basal
- Durante la mañana: reducir (10 – 20 %) la dosis prandial del desayuno
- Durante la tarde: reducir (10 – 20%) la dosis prandial de la comida
- Después de cenar - acostarse: reducir (10 - 20 %) la dosis prandial de la cena

Bibliografía

- Braithwaite S. The transition from insulin infusions to long-term diabetes therapy: The argument for insulin analogs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:366-378.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahman A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
- Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-948.
- Datta S, Qadir A, Villanueva G, Baldwin D. Once-daily insulin glargine versus 6-hour sliding scale regular insulin for control of hyperglycemia after bariatric surgical procedure: A randomized clinical trial. *Endocrine practice* 2007;13(3):225-231.
- Diabetes care in the hospital. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes-2006. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(1):S4-S42.

- Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL, et al. Insulin glargine in patients with severe hepato-gastroenterology diseases and hyperglycemia receiving parenteral nutrition. *Clin Ter* 2006;157(6):511-515.
- Feher MD, Bailey CJ. Reclassifying insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004;4:39-42.
- Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004;10:77-82.
- Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levi P, Roberts R, Van de Berghe G, Zamudio V. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004;10(2):4-9.
- Gearhart JG, Duncan JL, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ. Efficacy of sliding scale insulin therapy: a comparison with retrospective regimens. *Fam Pract Res J* 1994;14:313-322.
- Goldman-Levine and Lee. Ann Pharmacother. 2005 March, Volume 39. Published online. 18 Jan 2005, www.theannals.com, DOI 10.1345/aph.1E334.
- Heinemann L, Sinha K, Weyer C, et al. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med*. 1999;16:332-338.
- Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, Schmidt RE, Whitaker MD, Zimmerman RS, Mishark KJ, Cook CB. Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med* 2006 ;1(3):151-60.
- Leahy JL. In Insulin Therapy. Leahy JL and Cefalu WT (Eds.) New York, NY. 2002:87-112.
- Leahy JL. Insulin management of diabetic patients on general medical and surgical floors. *Endocr Pract* 2006;12(suppl 3):86-90.
- Lien LF, Bethel MA, Feinglos MN. In-hospital management of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 2004;88:1085-105.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
- Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, et al. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing surgery. *Endocr Pract* 2002;8:10-8.
- Moghissi E, Hirsch IB. Hospital Management of Diabetes. Inpatient diabetes and metabolic control task force, American Association of Endocrinologists. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:99-116.
- Moghissi E. Hospital management of diabetes: Beyond the sliding scale. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004;71(10):801-808.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Prac* 1995;28:103-17.
- Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin Therapy for critically ill hospitalized patients. A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-11.
- Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:545-52.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the insulin glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086.
- Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocrine practice* 2006;12(6):641-659.
- The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-985.
- Umpierrez G. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (Rabbit 2 trial). *Diabetes Care* 2007;30(9):2181-2186.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-852.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

Estrategia terapéutica ambulatoria para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2

S. Artola*, P. Conthe**

* Centro de Salud Hereza.
Leganés. Madrid

** Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

Bajo el término de diabetes mellitus (DM) se engloban un conjunto de enfermedades metabólicas que tienen en común la hiperglucemia debida a defectos en la secreción y/o acción de la insulina.

El inicio con metformina junto a la dieta y el ejercicio, y el tratamiento combinado para el control glucémico, constituye cada vez más una opción frente al tradicional manejo escalonado de los antidiabéticos orales. Durante años las sulfonilureas han sido el eje del tratamiento oral de la DM 2. Siguiendo un esquema secuencial, tras la introducción de modificaciones del estilo de vida (MEV), se iniciaban fármacos orales en monoterapia y posteriormente asociaciones, tras fracaso de dosis máximas en monoterapia. Actualmente se preconiza un abordaje multifactorial del control glucémico y del resto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) para prevenir o retrasar la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares.

El curso clínico y la secuencia terapéutica de la enfermedad se caracteriza por largos períodos de tiempo silentes que retrasan tanto el diagnóstico (entre 4 - 7 años) como el inicio de tratamiento farmacológico oral en monoterapia (entre 8 - 16 meses) y terapia combinada posterior, llegando al tratamiento con insulina en estadios muy tardíos (entre 10 - 15 años desde el diagnóstico) cuando ya se han desarrollado buena parte de las complicaciones asociadas a la diabetes.

La glucemia aumenta progresivamente con los años de evolución de la diabetes. Sin embargo, es posible cierto grado de reversibilidad en la disfunción de la célula beta, restaurándose la secreción endógena de insulina si se reducen los niveles de hiperglucemia (mejora la glucotoxicidad). Todo ello resulta más fácil en los estadios iniciales de evolución de la DM 2.

Tratamiento

Objetivos

El tratamiento efectivo de la hiperglucemia es una prioridad para reducir la morbilidad asociada a la diabetes. Mantener los niveles de glucemia en rangos similares a los de las personas sin diabetes ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares,

de neuropatía y de macroangiopatía en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DCCT). El tratamiento conjunto de la diabetes y de los factores de riesgo cardiovascular coincidentes en personas con diabetes tipo 2: hipertensión arterial, dislipemia, hipercoagulabilidad, obesidad y resistencia a la insulina también ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y la mortalidad (UKPDS), e incluso la enfermedad cardiovascular (Steno).

El objetivo final del tratamiento de la DM 2 es disminuir el exceso de morbilidad y de mortalidad cardiovascular asociadas a la diabetes, para lo cual es preciso alcanzar los siguientes objetivos intermedios (Tabla 1):

- Conseguir unas cifras de glucemia casi normales - HbA_{1c} menos de 7%* - sin hipoglucemias graves.
- Evitar los síntomas catabólicos relacionados con la hiperglucemia.
- Evitar las descompensaciones agudas de la enfermedad.
- Evitar o retrasar la aparición o progresión de las complicaciones crónicas:
 - Microvasculares: retinopatía, nefropatía, neuropatía diabéticas.
 - Macrovasculares: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica.
- Mantener una buena calidad de la vida.
- Tratar de forma integrada todos los factores de riesgo asociados: HTA, dislipemia, tabaquismo, obesidad central.

Plan de cuidados

Intervenciones en el estilo de vida

Los factores ambientales que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, probablemente en el contexto de un ambiente genético favorable, son la sobrealimentación y el sedentarismo, que favorece la aparición de obesidad. Cualquier intervención que revierta o modifique estos factores tiene un efecto beneficioso en el control de la diabetes tipo 2. A pesar del debate existente sobre qué tipo de dieta y ejercicio son los más adecuados, la evidencia demuestra que la pérdida de peso casi siempre se acompaña de una mejora en el control de la diabetes.

*Cifras de HbA_{1c} > 7% nos obligan a revisar, modificar o iniciar tratamientos con el objetivo de disminuir los valores por debajo de 7%. Sin embargo, estos objetivos no son apropiados para todos los pacientes, y es necesario que el médico valore el riesgo/beneficio de iniciar una terapia más intensiva en función de la esperanza de vida o del riesgo de hipoglucemias graves en cada paciente.

Ejercicio físico

- Ha de ser regular, aeróbico y de intensidad moderada, en sesiones de 45 - 60 minutos, de 3 a 5 días por semana.
- Advertir del riesgo de hipoglucemias, que pueden aparecer tardíamente (8 - 12 h después de un ejercicio intenso).
- Se darán suplementos de una ración de hidratos de carbono antes y/o después del ejercicio. Si la duración es superior a 60 minutos, hay que tomar suplementos durante el ejercicio.
- Cuidados y precauciones extremas con los pies. Utilizar un buen material deportivo: calcetines y zapatillas.
- En los pacientes tratados con insulina:
 - No se debe inyectar la insulina en zonas en las que se requiera un importante trabajo muscular al realizar el ejercicio (preferible la zona abdominal).
 - Las dosis de insulina basal se reducen en general en un 20% cuando se practica un ejercicio de intensidad media (50 - 70% FC máxima teórica) o de baja intensidad (inferior a 50% FC máxima teórica) y de larga duración. En ejercicios de alta intensidad (mayor del 70% FC máxima teórica) se reduce la insulina basal entre un 20 y un 40%.
 - Las dosis de insulinas rápidas se reducen en general un 50% antes y después del ejercicio.

Precauciones a la hora de practicar ejercicio físico

- Evitar hacer ejercicio si el control metabólico es deficiente.
- Es preciso adaptar el tipo y la intensidad del ejercicio a la capacidad física.
- Se debe vigilar el calzado y el estado de los pies. Hay que inspeccionarlos antes y después del ejercicio.
- Controlar la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC). Evitar hacer ejercicio si TA diastólica TAD mayor de 100 mmHg y/o FC en reposo mayor de 100 lpm.

Contraindicaciones

- Enfermedad cardiovascular o tromboembólica reciente o no controlada.
- TA sistólica (TAS) superior a 180 mmHg y/o TAD menor de 105 y/o FC en reposo mayor de 120 lpm.
- Enfermedad infecciosa aguda o reagudización de una enfermedad crónica.
- Embarazo complicado.
- Hipoglucemia o con glucemia superior a 300 mg/dl y/o presencia de cetonuria/cetonemia.
- Retinopatía proliferativa por riesgo de hemorragia ocular.

Educación diabetológica

Es la medida terapéutica con mayor impacto en la reducción de la incidencia de complicaciones agudas y crónicas.

La educación diabetológica debe tener unos objetivos claros que permitan proporcionar al paciente la información y adiestramiento necesarios para autorresponsabilizarse del tratamiento y control de su enfermedad, favoreciendo su autonomía y el grado de aceptación de la enfermedad.

Tabla 1. Objetivos del control metabólico

	ADA 2010	IDF 2005
Hb _{A1c} (%)	< 7	< 6,5
Glucemia preprandial (mg/dl)	70 - 130	< 100
Glucemia postprandial (mg/dl)	< 180	< 140
TA (mmHg)	< 130/80	< 130/80
LDL (mg/dl)	< 100	< 95
HDL (mg/dl)	> 40*	> 39
TG (mg/dl)	< 150	< 200

* > 50 para mujeres.

Debe proporcionarse a todos los diabéticos, y a sus familias, independientemente de sus características clínicas, modalidad terapéutica y aspectos personales. Ha de ser continuada y sometida a evaluaciones periódicas respecto a los conocimientos y habilidades adquiridos.

Tratamiento farmacológico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) han elaborado un documento de consenso para el manejo de la hiperglucemia en personas con diabetes tipo 2.

Las directrices y el algoritmo de tratamiento (Fig. 1) enfatizan en los siguientes puntos:

- conseguir y mantener niveles normales de glucemia,
- tratamiento inicial con intervenciones en el estilo de vida y metformina,
- añadir rápidamente otro medicamento oral o insulina en 2 - 3 meses si los objetivos de HbA_{1c} no se consiguen. No existe un consenso global sobre si asociar sulfonilureas, glitazonas o insulina. Sin embargo, si la HbA_{1c} es superior al 8,5% o clínica cardinal de hiperglucemia se recomienda insulina, por ser el mejor agente hipoglucemiante,
- insulinización precoz en pacientes que no consiguen objetivos de control glucémico.

El esquema terapéutico propuesto por las diferentes Guías (Figs. 2 y 3) es básicamente:

- Ante un paciente de reciente diagnóstico, que no presenta criterios de insulinización inmediata, iniciaremos una dieta adecuada a su estado ponderal, y una pauta organizada de ejercicio físico.
- Si, con estas medidas, no se consigue un control adecuado, añadiremos un fármaco oral, si:
- **Obesidad o sobrepeso:** De elección, la metformina (mejora la sensibilidad a insulina y no hay ganancia de peso). Si el control no es suficiente, puede asociarse una SU, secretagogo de acción rápida, o un inhibidor de las alfa - glucosidasas.
- **Normopeso:** Instaurar un secretagogo, SU o considerar los secretagogos de acción rápida. Si el control resulta insuficiente, puede asociarse metformina o un inhibidor de las alfa - glucosidasas.

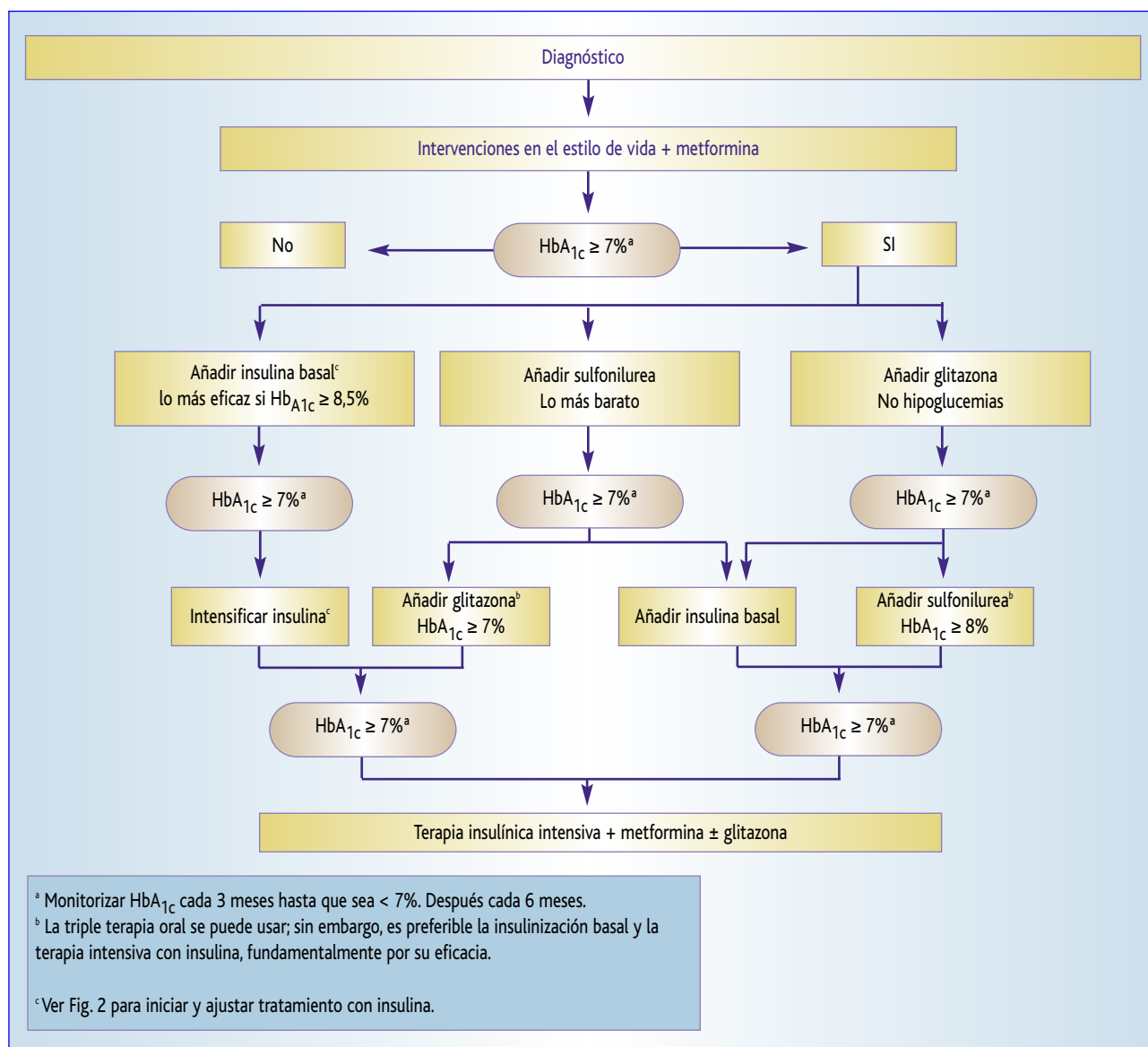


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento ADA - EASD 2006.

El esquema ADA - EASD plantea tres pasos terapéuticos.

Paso 1: Intervenciones sobre estilos de vida y metformina

Las Modificaciones sobre Estilos de Vida (MEV) deben ser iniciadas como primer paso en el tratamiento de la DM 2 de debut. Dichas intervenciones se llevarán a cabo por profesionales adecuadamente entrenados mediante pautas de modificaciones de comportamientos, que sean receptivos a las diferencias étnicas y culturales individuales. Junto a las intervenciones para mejorar el control glucémico, se incorporarán estilos de vida que mejoren el control de la hipertensión arterial, la dislipemia y la pérdida de peso; o al menos evitar la ganancia de peso. Los efectos beneficiosos de dichos programas se objetivan precozmente, en semanas - meses, incluso antes de que se alcance una pérdida de peso sustancial. Pérdidas de peso tan modestas como 4 Kg mejoran el control glucémico. Para el 10 - 20% de los pacientes con DM 2 que no tienen sobre-

peso ni obesidad, las modificaciones de la alimentación y los niveles de actividad física constituyen un papel fundamental. La dificultad para mantener a largo plazo dichos programas de estilos de vida, sugiere que la mayoría de los pacientes requerirán asociar un tratamiento farmacológico en el curso de la enfermedad. En general se acepta que el tratamiento con antidiabéticos orales debe iniciarse después de 3 - 6 meses, en caso de que no se alcancen o puedan mantenerse los objetivos de control deseable con ejercicio y modificación de estilos de vida.

Para la mayoría de los pacientes con DM 2, las MEV son insuficientes para alcanzar o mantener los objetivos metabólicos, tanto por insuficiente pérdida de peso, como reganancias, evolución progresiva de la enfermedad o una combinación de factores. El Consenso justifica el inicio de la metformina simultáneamente con la intervención sobre estilo de vida desde el diagnóstico, por su efecto sobre la glucemia, la ausencia de ganancia de peso e hipoglucemia, los escasos efectos secundarios, el alto grado de aceptación y su bajo coste. Se debe titular la dosis al

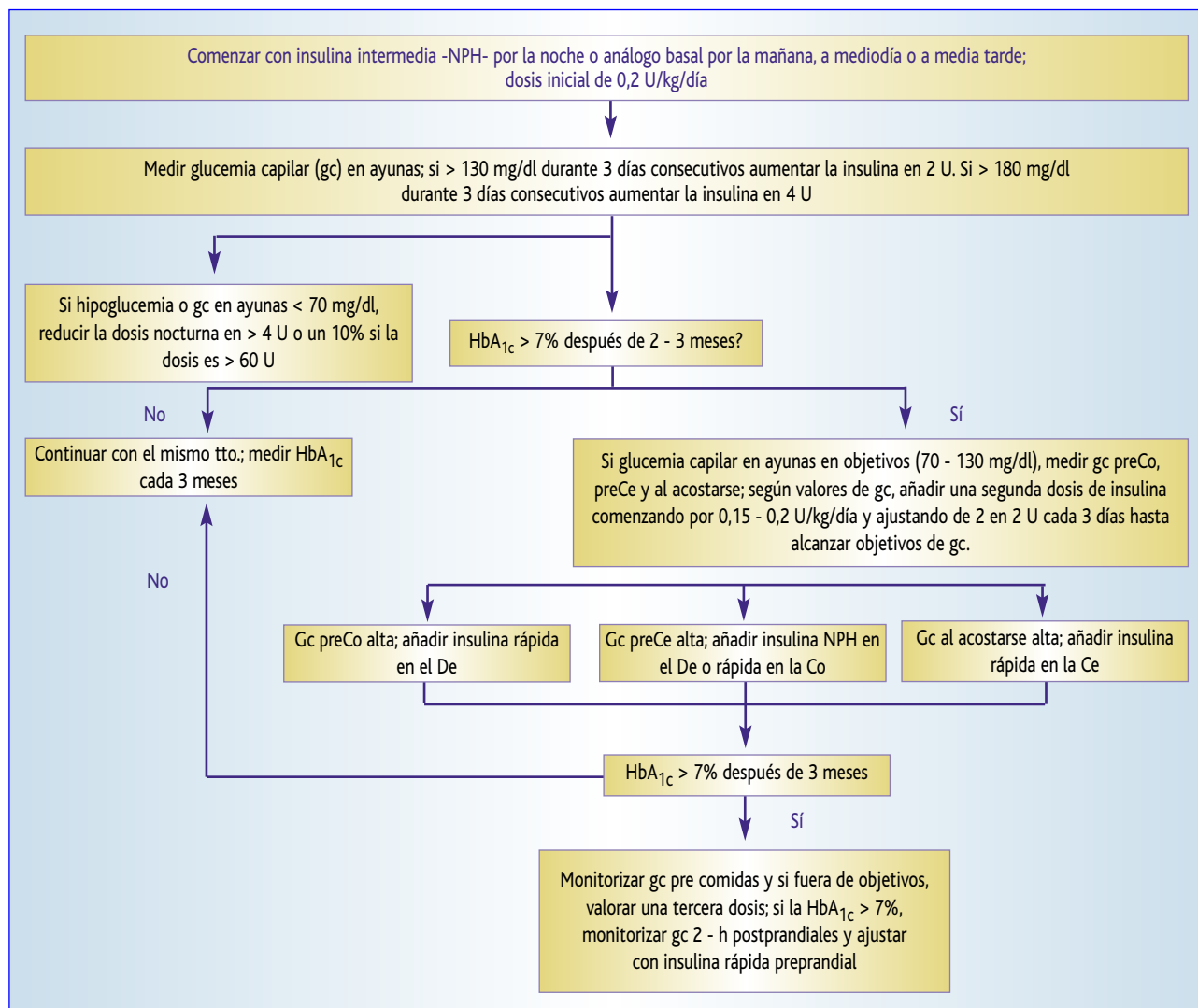


Fig. 2. Algoritmo de inicio y ajuste del tratamiento insulínico para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ADA/EASD 2006).

nivel máximo eficaz en 1 - 2 meses, según el grado de tolerancia individual. La asociación precoz de otros hipoglucemiantes se debe considerar si persiste hiperglucemia sintomática.

Paso 2: Tratamiento combinado

Si las intervenciones sobre estilo de vida y la máxima dosis tolerada de metformina no consiguen los objetivos glucémicos, debe añadirse otra medicación a los 2 - 3 meses de iniciado el tratamiento o en cualquier momento en que se supere el objetivo de HbA_{1c}. No existe consenso firme en cuanto al segundo fármaco tras metformina. El nivel de HbA_{1c} determinará en parte la elección (Fig. 1). Si la HbA_{1c} es mayor del 8,5% o existen síntomas secundarios a hiperglucemia la mejor elección puede ser la insulina iniciando una dosis basal de insulina intermedia o análogo de larga duración (Fig. 2). Si la HbA_{1c} es inferior al 8,5% se puede optar entre sulfonilureas (más barato) o glitazonas (no hipoglucemias).

Existen otras revisiones del algoritmo presentado que han sido objeto de debate. En las Figuras 3 y 4 se muestran los algoritmos propuestos por el Ministerio de Sanidad Español y por el Instituto de Excelencia Británico (NICE).

Paso 3: Ajustes posteriores

Si la intervención sobre estilo de vida, la metformina, y el segundo fármaco no han conseguido los objetivos de glucemia, se debe iniciar o intensificar el tratamiento con insulina (Fig. 4). Cuando la HbA_{1c} está próxima al objetivo (inferior al 8%) se puede plantear la triple terapia, aunque este abordaje es relativamente más costoso y no tan eficaz en controlar la glucemia como añadir o intensificar la insulino terapia. Intensificar la insulino terapia, consiste generalmente en añadir dosis de insulina rápida antes de las comidas para reducir las excursiones postprandiales. Cuando se pauta insulina rápida antes de las comidas, deben suspenderse los secretagogos (SU o glinidas).

Distintos ensayos clínicos; como el DCCT y el *Stockholm Diabetes Intervention Study* en la DM 1; y el UKPDS y el estudio Kumamoto en la DM 2 han ayudado a establecer los objetivos de control glucémico para disminuir las complicaciones.

Ni el DCCT ni el UKPDS consiguieron niveles de HbA_{1c} en rango no diabético en los grupos de tratamiento intensivo. Los niveles medio alcanzados fueron de 7%, cuatro desviaciones estándar por encima de la media de los no diabéticos (5%).

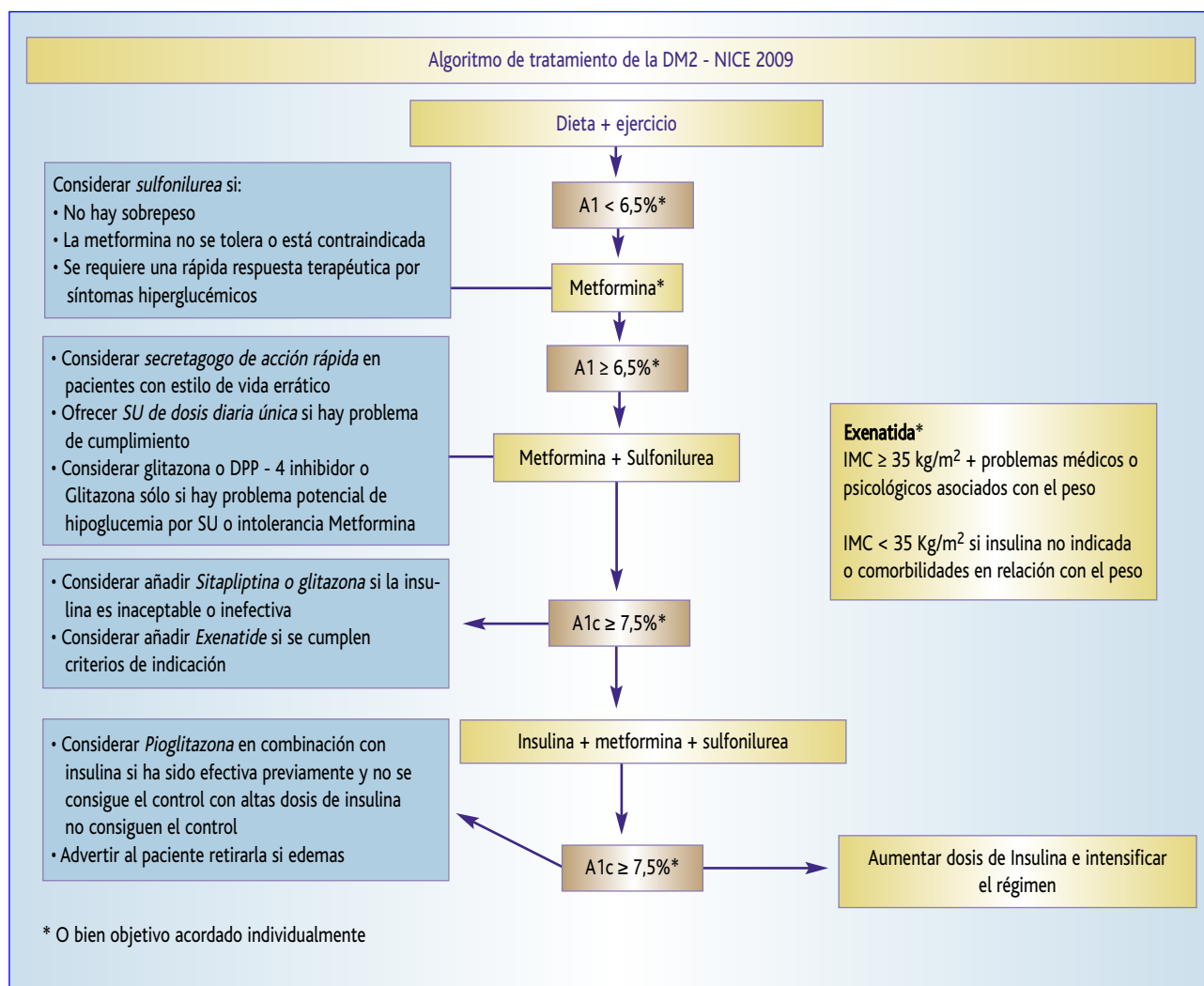


Fig. 3. Esquema terapéutico de la Guía NICE 2008.

El objetivo "general" recomendado por la ADA es HbA_{1c} menor del 7%. Si bien se debe "individualizar" en algunos pacientes a una HbA_{1c} casi normal (inferior al 6%). La EASD establece como objetivo la HbA_{1c} inferior al 6,5%.

Este Consenso considera que una HbA_{1c} superior o igual al 7% debe ser una llamada de atención para iniciar o modificar el tratamiento con el fin de conseguir una cifra tan próxima a la normalidad como sea posible, y al menos inferior al 7%. Determinados factores como la expectativa de vida y el riesgo de hipoglucemias deben considerarse de forma individualizada antes de intensificar el régimen terapéutico.

Para el manejo de los otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que acompañan a la diabetes: hipertensión y dislipemia, se remite a los protocolos correspondientes.

Antidiabéticos orales en monoterapia

La elección de un agente antidiabético debe basarse en su potencia para reducir la glucemia, en los efectos "extragluémicos" que puedan reducir las complicaciones a largo plazo; perfiles de seguridad, tolerabilidad y coste.

Aparte del diferente efecto sobre el control glucémico, en la actualidad no existen datos suficientes para recomendar un grupo de antidiabéticos o una combinación de fármacos sobre otra, en cuanto a sus efectos sobre las complicaciones.

Elección de intervenciones específicas en el tratamiento de la DM 2

El diagnóstico temprano, cuando las alteraciones metabólicas son menos severas, parece aumentar la probabilidad de que un paciente tenga un mejor control glucémico a largo plazo.

Los niveles menores de glucemia al inicio del tratamiento se asocian a mejores controles glucémicos a largo plazo y disminución de las complicaciones.

Las características de los antidiabéticos utilizados en monoterapia se resumen en la Tabla 2. La potencia hipoglucemiante de los distintos fármacos se puede predecir no sólo en función de las características intrínsecas de cada medicamento, sino también de la glucemia basal, duración de la diabetes, tratamientos previos y otros factores. En general, cuando las glu-

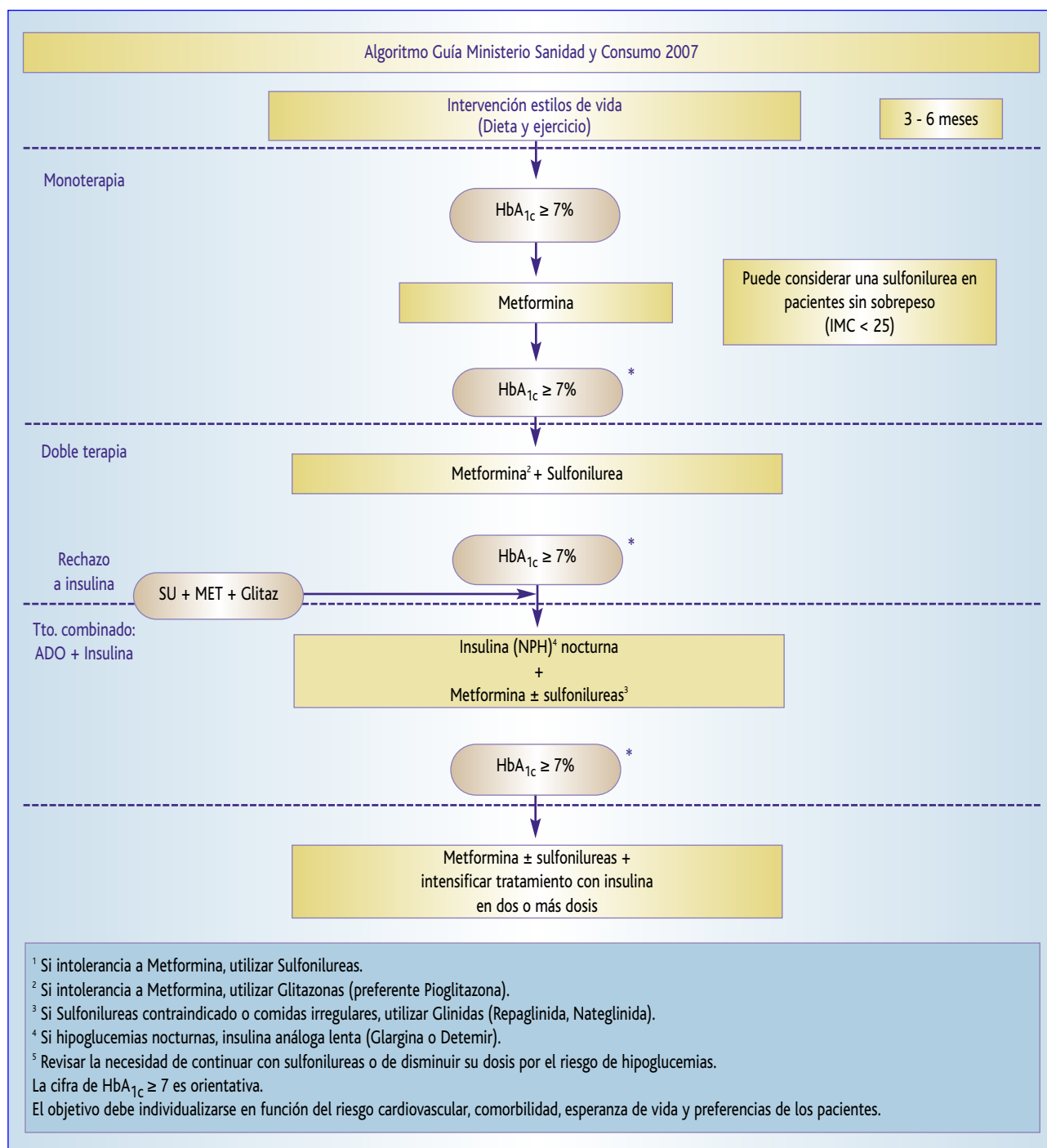


Fig. 4. Guía del Ministerio de Sanidad 2007.

cemias son altas (ej., HbA_{1c} mayor del 8,5%) se recomiendan los antidiabéticos más potentes o el inicio temprano de una terapia combinada. Cuando los niveles de glucemia son próximos a los objetivos (ej., HbA_{1c} inferior al 7,5%) pueden considerarse fármacos con menor potencia o inicio de acción más lento.

La DM 2 es una enfermedad progresiva con empeoramiento de la glucemia a lo largo del tiempo. El tratamiento combinado será la norma y no la excepción, si se quiere mantener el objetivo de control.

Metformina. Disminuye la producción hepática de glucosa y controla la glucemia en ayunas. En monoterapia reduce la HbA_{1c} alrededor del 1,5%. Habitualmente bien tolerada. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales. La acidosis láctica es muy rara (menos de un caso por 100.000 pacientes tratados). En monoterapia no suele producir hipoglucemia y se ha utilizado incluso en pacientes con hiperglucemia prediabéticos sin causar hipoglucemia. Ayuda a mantener el peso, incluso consigue un ligero descenso, a diferencia del resto de los hipoglucemiantes. Es el único antidiabético oral que demostró una reducción de las complicaciones

Tabla 2. Antidiabéticos en monoterapia

Intervención	Descenso HbA _{1c} (%) Esperable	Ventajas	Inconvenientes
Paso 1:			
MEV	1 - 2	Bajo coste, múltiples beneficios	Fracaso en la mayoría tras primer año
Metformina	1,5	Mantiene peso, barato	Efectos GI, acidosis láctica rara
Paso 2: tto. adicional			
Insulina	1,5 - 2,5	Sin límite de dosis, barato, mejora perfil lipídico	Injectable, monitorización, hipoglucemia, ganancia de peso
SU	1,5	Barato	Ganancia de peso, hipoglucemia
TZD	0,5 - 1,4	Mejora perfil lipídico	Retención hídrica, ganancia de peso, caro
Inhb alfa glucosidasa	0,5 - 0,8	Mantiene peso	Frecuentes efectos GI, dosificación tres veces/día, caro
Exenatide	0,5 - 1,0	Pérdida peso	Injectable, efectos GI frecuentes, caro, escasa experiencia
Glinidas	1 - 1,5	Corta duración	Dosificación tres veces/día, caro
Pramlintide	0,5 - 1,0	Pérdida peso	Injectable, dosificación tres veces/día frecuentes efectos GI, caro, escasa experiencia

macrovasculares a largo plazo (estudio UKPDS). La metformina puede bajar los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL - colesterol e induce un aumento leve del HDL - colesterol.

Las Contraindicaciones. Metformina está contraindicado en:

- Insuficiencia renal avanzada (en la práctica cuando el filtrado es menor a 30 - 45 ml/min)
- Insuficiencia hepática o respiratoria avanzada
- Insuficiencia cardíaca congestiva avanzada
- Alcoholismo
- Embarazo
- Enfermos de edad avanzada o muy debilitados
- Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste (UIV, angiografía)
- patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipotóxicos graves (choques, septicemias, infección urinaria, neumopatía).

Sulfonilureas. Descienden la glucemia aumentando la liberación de insulina. Disminuyen la HbA_{1c} alrededor de un 1,5%. El efecto secundario más frecuente es la hipoglucemia, aunque los episodios graves -que precisan asistencia o coma- son infrecuentes. Dichos episodios son más habituales en ancianos (en estos pacientes están indicados los de vida media corta, como la glipizida o gliquidona). La ganancia de peso de unos 2 kg. suele ser habitual al inicio del tratamiento, lo que podría tener un efecto adverso sobre el RCV que no ha podido ser establecido. Los alimentos interfieren en su absorción (excepto glimepirida), por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de la ingesta.

Contraindicaciones:

- Diabetes con déficit de insulina: tipo1 o secundaria a enfermedad pancreática
- Embarazo, cirugía mayor o enfermedad grave
- Antecedentes de reacciones adversas a sulfamidas
- Enfermedad hepática (si es leve puede usarse glipizida)
- Enfermedad renal (si es leve puede usarse gliquidona, gli-clazida y glimepirida)

Glinidas. Estimulan la liberación de insulina, aunque se unen a un receptor diferente al de sulfonilureas. La vida media es más corta y deben administrarse con más frecuencia que las sulfonilureas, por lo que son ventajosos para el control de hiperglucemias postprandiales. Se debe advertir a los pacientes que omitan la dosis si se saltan una comida debido a que producen una liberación rápida de insulina, y de corta duración, por lo que podría desencadenarse una hipoglucemia. Repaglinida reduce HbA_{1c} alrededor de 1,5%, pero nateglinida es algo menos eficaz. Tienen el mismo riesgo de ganancia de peso que las sulfonilureas, pero la hipoglucemia es menos frecuente, sobre todo con la nateglinida.

Contraindicaciones:

- Diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática
- Embarazo o lactancia
- Insuficiencia hepática
- Repaglinida no debe asociarse con gemfibrozilo

Inhibidor de la alfa - glucosidasa. Reducen la digestión de los polisacáridos en el intestino delgado proximal. Disminuyen la hiperglucemia postprandial sin producir hipoglucemias. Descienden la HbA_{1c} entre 0,5 - 0,8%. Los efectos secundarios gastrointestinales explican el abandono del tratamiento en un 25 - 45% de los participantes de los ensayos clínicos.

Cuando se utilizan en combinación con SU, secretagogos o insulina pueden producir hipoglucemias que se tratarán con glucosa oral, pero no con sacarosa (azúcar), debido a que ésta tardará en hacer efecto, al estar retardada su absorción.

Contraindicaciones:

- Embarazo o lactancia
- Trastornos gastrointestinales

Tiazolidindionas. Las glitazonas son moduladores de los receptores ppr - gamma, mejorando la sensibilidad a la insulina endógena y exógena, en el músculo, hígado y tejido graso. En monoterapia reducen la HbA_{1c} de 0,5 - 1,4%. Los efectos secundarios más frecuentes son la ganancia de peso y la retención hídrica que se manifiesta por edema periférico y

Tabla 3. Principales efectos de los tratamientos combinados con fármacos orales

	<i>Sulfonilurea + Metformina</i>	<i>Repaglinida + Metformina</i>	<i>Sulfonilurea + Acarbosa</i>	<i>Metformina + Acarbosa</i>	<i>Sulfonilurea + glitazona*</i>
Descenso de Glucemia	Preferentemente basal 70 - 80 mg/dl	Preferentemente postprandial 60 - 70 mg/dl	Preferentemente basal 60 - 80 mg/dl	Preferentemente postprandial 50 - 60 mg/dl	Preferentemente basal 60 - 80 mg/dl
Descenso de la HbA _{1c}	↓ 1,5 - 2,5%	↓ 1,4%	↓ 0,5 - 1%	↓ 0,5 - 1%	↓ 0,7-1,7
Hipoglucemias	Frecuentes	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes	Poco frecuentes
Cambios en el peso	Aumento al añadir SU	Aumento al añadir SU	Aumento al añadir SU	No aumento	Aumento
Insulinemia	Incremento al añadir SU	Incremento al añadir SU	Incremento al añadir SU	No cambios	Reducción
Efecto en los lípidos	↓Tg, Colesterol total y LDL ↑ HDL al añadir metformina	↓Tg, Colesterol total y LDL ↑ HDL al añadir metformina	↓Tg	↓Tg, Colesterol total y LDL ↑ HDL	↓Tg, ↑Colesterol total, LDL y HDL
Otros efectos secundarios	Diarrea (30%) Acidosis láctica	Diarrea (30%) Acidosis láctica	Flatulencia (30%)	Flatulencia (30%) Diarrea (30%) Acidosis láctica	Edemas Ganancia peso

mayor riesgo de insuficiencia cardiaca. No producen hipoglucemias. Existe redistribución de la grasa intraabdominal al tejido subcutáneo. La rosiglitazona produce aumento de colesterol total, LDL - colesterol y HDL - colesterol, mientras que la pioglitazona aumenta el HDL - colesterol y reduce los triglicéridos (puede producir un leve aumento del LDL - colesterol).

Se ha descrito edema macular con rosiglitazona, sobre todo en aquellos que desarrollan edema periférico o tienen factores de riesgo previos, como la HTA, alteración cardiovascular o renal o retinopatía o diabetes de larga evolución. Sus síntomas serían borrosidad, metamorfopsia, disminución de la sensibilidad cromática y disminución en la adaptación a la oscuridad.

Contraindicaciones:

- Diabetes tipo 1,
- embarazo o lactancia,
- insuficiencia cardiaca,
- alteración hepática (realizar controles de enzimas hepáticas)

Otros fármacos

Agonistas de GLP - 1 (Glucagon like peptide 1): Exenatide. GLP - 1 es un péptido secretado por las células L del intestino delgado que estimulan la secreción de insulina. Exendin - 4 es un análogo del GLP - 1 humano, con una vida media más prolongada, que se une al receptor de la célula beta pancreática potenciando la secreción de insulina mediada por glucosa⁵⁰. El exendin - 4 sintético (exenatide) fue aprobado en USA en 2005 en terapia combinada con sulfonilureas y/o metformina. Se administra dos veces al día por vía subcutánea. Disminuye la HbA_{1c} de 0,5 - 1% principalmente a expensas de la glucemia postprandial. Exenatide también suprime la secreción de glucagón y enlentece la motilidad gástrica. No se asocia a hipoglucemias pero presenta un 30 - 45% de efectos secundarios gastrointestinales: náuseas, vómitos o diarrea. Se han comunicado pérdidas de peso de hasta 2 - 3 Kg en 6 meses en algunos casos relacionadas con los efectos digestivos.

Agonistas de amilina: Pramlintide. Es un análogo sintético de la hormona beta celular amilina. Actualmente apro-

bada en USA como tratamiento combinado con insulina. Se administra por vía subcutánea antes de las comidas, retrasa el vaciamiento gástrico, inhibe la producción de glucagón de forma glucosa dependiente y disminuye las excursiones glucémicas postprandiales. Disminuye la HbA_{1c} entre 0,5 - 0,7%. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales. El 30% de los pacientes presentan náuseas.

Antidiabéticos orales combinados

Dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, muchos pacientes, si no la mayoría, requerirán terapia combinada. Los niveles de glucemia capilar en ayunas o preprandiales deben mantenerse entre 70 - 130 mg/dl. Si esos niveles no se alcanzan o la HbA_{1c} se mantiene por encima del objetivo deseable, deben medirse las glucemias postprandiales (90 - 120 min después de las comidas. Los valores de glucemia postprandial deben mantenerse por debajo de 180 mg/dl.

Con frecuencia los regímenes que incluyen SU o insulina pueden asociarse a hipoglucemias leves (55 - 70 mg/dl) para alcanzar el objetivo de HbA_{1c}.

Selección de combinaciones específicas

La mayoría de los pacientes van a requerir más de un fármaco para su control. La selección de un fármaco debe basarse en su eficacia y otras propiedades; sin embargo, cuando se añade un segundo o incluso un tercer fármaco, deben considerarse: el sinergismo y las interacciones. En general, los antidiabéticos con diferentes mecanismos de acción tendrán el mejor sinergismo. Insulina con metformina e insulina con glitazonas son particularmente efectivas para controlar la glucemia (esta última asociación ha sido recientemente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), salvo si existe insuficiencia cardiaca grados I - IV. Aunque ambas, metformina y glitazonas, aumentan la sensibilidad a la insulina, actúan en diferentes órganos y han demostrado efectos aditivos modestos (la HbA_{1c} baja 0,3 - 0,8% al añadir una glitazona a la metformina).

Tabla 4. Tipos de insulinas y presentación

	<i>Tipo de insulina</i>	<i>Inicio acción</i>	<i>Pico máximo</i>	<i>Duración</i>	<i>Presentación</i>
Insulinas rápidas					
Actrapid	Humana cristalina	30 minutos	2 horas	6 horas	Viales de 10 ml (env 1) 15,42 € Actrapid innolet pluma prec 3 ml (env 5) 40,07 €
Humulina regular	Humana cristalina	30 minutos	2 horas	6 horas	Viales de 10 ml (env 1) 15,97 € Humulina regular pen pluma prec 3 ml (env 6) 47,08 €
Humalog	Análogo lispro	10 minutos	60 minutos	3 horas	Viales de 10 ml (env 1) 22,13 € Humalog pen pluma prec 3 ml (env 5) 48,45 € humalog - cart 1,5 ml (env 5) 18,69 €
Novorapid	Análogo aspart	10 minutos	60 minutos	3 horas	Novorapid flexpen pluma prec 3 ml (env 5) 47,49 €
Apidra	Análogo glulisina	10 minutos	60 minutos	3 horas	Apidra Solostar Pluma prec (env 5) 46,9 €
Insulinas basales					
Insulatard	Humana NPH protamina	90 minutos	6 horas	16 horas	Viales 10 ml (env 1) 15,42 € Insulatard flexpen pluma prec 3 ml (env 5) 40,07 € Insulatard innolet pluma prec 3 ml (env 5) 40,07 €
Humulina NPH	Humana NPH protamina	90 minutos	6 horas	16 horas	Viales 10 ml (env 1) 15,97 € Humulina NPH pen pluma prec 3 ml (env 6) 47,08 €
Monotard	Insulina zinc				Viales de 10 ml (env 1) 15,42 €
Ultratard	Insulina zinc				Viales de 10 ml (env 1) 15,42 €
Humalog NPL	Lispro protamina	90 minutos	6 horas	16 horas	Humalog NPL pen pluma prec 3 ml (env 5) 50,34 €
Lantus	Análogo glargina	2 – 4 horas		≤ 24 horas	Viales de 10 ml (env 1) 52,92 € Lantus optiset, Solostar pluma prec 3 ml (env 5) 79,38 € lantus - cart 3 ml (env 5) 79,38 €
Levemir	Análogo detemir	2 – 4 horas		≤ 24 horas	Levemir pluma prec 3 ml (env 5) 79,38 €
Insulinas premezcladas					
Mixtard 30	Rápida y NPH humanas	30 minutos	2 horas	16 horas	Mixtard 30 innolet plum prec 3 ml (env 5) 40,07 €
Humulina 30:70	Rápida y NPH humanas	30 minutos	2 horas	16 horas	Viales de 10 ml (env 1) 15,66 € Humulina 30: 70 pen pluma prec 3 ml (env 6) 47,08 €
NovoMix 30	Análogo aspart y NPH	10 minutos	60 minutos	16 horas	NovoMix 30 flexpen pluma prec 3 ml (env 5) 49,33 €
Humalog Mix 25	Análogo lispro y NPL*	10 minutos	60 minutos	16 horas	Humalog Mix 25 pen plum prec 3 ml (env 5) 50,34 €
Humalog Mix 50	Análogo lispro y NPL*	10 minutos	60 minutos	16 horas	Humalog Mix 50 pen plum prec 3 ml (env 5) 50,34 €
* Todas las insulinas disponibles en España se presentan a una concentración de 100 U/ml.					

Consideraciones especiales

En el supuesto de diabetes muy descontrolada con síntomas cardinales evidentes (poliuria, polidipsia y adelgazamiento) así como glucemia en ayunas > 250 mg/dl, glucemias mantenidas > 300 mg/dl HbA_{1c} > 10% o presencia de cetonuria; la insulino-terapia junto a intervención sobre estilo de vida es el tratamiento de elección. Algunos pacientes con estas características tendrán una DM 1 no reconocida, otros una DM 2 con déficit severo de insulina. La insulina debe ser titulada rápidamente. Cuando los síntomas remiten, a menudo pueden añadirse fármacos orales y retirar la insulina.

Tratamiento con insulina

Indicaciones

- tratamiento sustitutivo para personas con diabetes mellitus tipo 1,
- diabetes secundaria a pancreatopatía,
- tratamiento para personas con diabetes tipo 2 cuando:
 - no se consiguen los objetivos de control – HbA_{1c} menor del 7%– con fármacos orales,
 - hiperglucemia grave,
 - insulinización transitoria:
 - durante la cirugía mayor o menor, traumatismos, IAM, procedimientos diagnósticos o terapéuticos, etc.,
 - durante descompensaciones agudas (situaciones de glucotoxicidad) secundarias a estrés físico o psíquico,
 - embarazo en mujeres con diabetes de cualquier tipo,
- de forma precoz, para preservar la secreción endógena de insulina,
- mucho antes de que se produzcan complicaciones irreversibles.

Toda persona con diabetes tipo 2 necesitará insulina en algún momento a lo largo de su vida para su control habitual o bien de forma transitoria, para superar descompensaciones agudas. Por tanto, todas las personas con diabetes tipo 2 deben conocer la técnica de autoinyección de insulina para alternar el tratamiento con fármacos orales siempre que sea preciso. Este aprendizaje debería incluirse de forma natural en el programa de educación terapéutica para personas con diabetes tipo 2.

Dosificación

- Si HbA_{1c} superior al 7% e inferior al 8,5%

Iniciar insulina basal a dosis aproximadamente de 0,2 U/kg/día. Si se utiliza insulina NPH, preferentemente dosis nocturna (para inhibir la producción hepática de glucosa durante la noche). Si se utilizan análogos basales (glargina o detemir) se puede poner la dosis por la mañana, a mediodía o a media tarde.

- Mantener metformina a dosis submáximas.
- Modificar la insulina según el algoritmo propuesto por el grupo de consenso ADA/EASD.
- Valorar añadir repaglinida si HbA_{1c} mayor del 7% y gc postprandiales superior a 180 mg/dl.

- Si HbA_{1c} superior al 8,5%.

Iniciar insulina basal a dosis aproximadamente de 0,3 U/kg/día. Si se utiliza insulina NPH, empezar con 2 dosis antes del desayuno (50%) y antes de la cena o dosis nocturna (50%) (para inhibir la producción hepática de glucosa durante la noche). Si se utilizan análogos basales (glargina o detemir) se puede poner la dosis por la mañana, a mediodía o a media tarde.

- Mantener metformina si no contraindicación a dosis submáximas.
- Modificar la insulina según el algoritmo propuesto por el grupo de consenso ADA/EASD.

Bibliografía

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 329:978-986.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2003) Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348:2294-2303.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2005) Intensive diabetes therapy and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865.
- Diabetes Prevention Program Research Group (2005) Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 28: 888-894.
- Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (2003) *N Engl J Med* 348:383-393.
- A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (2006) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 29: 963-1972.
- Combo. Actualización 2004 (2004) Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2 Documento revisado por la SED y por el grupo de diabetes de la SEMFYC. *Avances en Diabetología* 20:77-112.
- European Diabetes Policy Group (1999) A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 16:716-730.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care January* 2010. 33:S11-S61.
- National Institute of Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it). March 2010.

El síndrome metabólico. Prevalencia, patogenia, asociación con riesgo cardiovascular y enfoque terapéutico

A. Torres, J. Millán, L.A. Alvarez - Sala

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Es una situación de definición compleja. Varían los criterios que lo definen según los distintos consensos que luego se expondrán. Determina una situación clínica de alto riesgo cardiovascular, que aunque es frecuente, no está recogida en muchas guías de prevención cardiovascular. Se ha discutido mucho si responde a una realidad biológica o no, y hay autores que han puesto en duda su existencia como tal.

Criterios diagnósticos

Se caracteriza por la presencia de distintos componentes: la obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa y el estado protrombótico y proinflamatorio, definido como un aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y factores de la coagulación.

Actualmente existen al menos 3 consensos de distintas organizaciones que establecen una definición de síndrome metabólico (SM) pero utilizan diferentes criterios diagnósticos. Aunque son similares en varios aspectos, difieren en algunos criterios que pueden ser relevantes.

La definición más utilizada por los clínicos es la propuesta por la 3ª actualización del panel de expertos americanos (ATP - 3), expuesta en la Tabla 1. Según ésta, se definiría por la presencia de al menos 3 de cualquiera de los 5 criterios. Estos datos son sencillos de obtener en la práctica clínica, lo que explica su popularidad y extendido uso.

En caso de no disponer de perímetro abdominal puede ser aceptable utilizar el índice de masa corporal (inferior a 28,8 Kg/m²).

Según la Federación Internacional de Diabetes -IDF-, los factores a valorar son, en primer lugar, el perímetro abdominal aumentado, acompañado de al menos 2 de los siguientes 4 criterios: triglicéridos elevados, colesterol HDL, hipertensión arterial y glucosa plasmática alterada (Tabla 2), siendo mucho más restrictivos para los niveles de glucosa en plasma y perímetro abdominal que los criterios de la ATP - 3.

Los criterios de la OMS, establecidos en 1998, consideraban que el elemento clave para el diagnóstico del SM es la resistencia a la insulina o el deterioro del control de la glucemia

asociada con 2 o más de los siguientes criterios: a) índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m² o ratio cintura/cadera mayor de 0,90 en varones o de 0,85 en mujeres, b) tensión arterial superior a 140/90 mmHg, c) trigliceridemia mayor de 150 g/dl, d) colesterol HDL cHDL menor de 39 mg/dl (1,0 mmol/l) en mujeres o inferior a 35 mg/dl en hombres, e) albuminuria mayor o igual a 20 mg/min o ratio albuminuria: creatinina superior o igual a 30 mg/g. Esta última definición es mucho menos utilizada.

Epidemiología

Si se consideran los criterios de la ATP - 3, casi el 24% de los adultos de más de 20 años tienen síndrome metabólico. La prevalencia aumenta con la edad y varía según los grupos étnicos.

En Estados Unidos aproximadamente 47 millones de personas se encuentran en riesgo, constituyendo un 25 - 30% de la población. En España se ha estimado que cerca de un 22 - 39% de la población tiene síndrome metabólico, en los distintos estudios y según sexos.

Patogenia

Existen diferentes causas determinantes del síndrome metabólico, por una parte aspectos ambientales, como la alimentación, el ejercicio, la edad y el sexo y, por otra, aspectos genéticos vinculados a la obesidad, insulina, hipertensión arterial y lípidos. La resistencia a la insulina y la adiposidad abdominal juegan un papel muy relevante.

La insulino - resistencia presenta un papel muy importante en el desarrollo del síndrome metabólico, no sólo por ella misma, sino por la relación existente con los diferentes factores que lo constituyen. Afecta a tejido graso, músculo esquelético e hígado.

La insulino - resistencia en el tejido adiposo hace que se dificulte la entrada de ácidos grasos libres (AGL) a los adipocitos, aumentando su paso al torrente circulatorio, y, por otro lado, dificulta la entrada de glucosa en los adipocitos. Ese exceso de AGL plasmáticos aumenta su entrada en el hígado, promoviendo la síntesis de triglicéridos y de VLDL. El entorpecimiento del consumo de glucosa en el tejido adiposo eleva la glucemia postprandial, aunque el segundo mecanismo es poco importante.

Tabla 1. Criterios de definición de síndrome metabólico del ATP - 3 americano

Glucosa plasmática en ayunas	≥ 110 mg/dl
Perímetro abdominal*	> 102 cm (varones) > 88 cm (mujeres)
Triglicéridos (suero)	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 40 mg/dl
	< 50 mg/dl (mujeres)
Tensión arterial	≥ 130/85

JAMA 2001; 285:2486-97
 *En caso de no disponer de perímetro abdominal puede ser aceptable utilizar el índice de masa corporal (> 28,8 Kg/m²).

La insulino - resistencia en el hígado deja de frenar la liberación hepática de VLDL hacia la luz de los vasos, que normalmente bloquea la insulina, facilitando la hipertrigliceridemia, que se ve empeorada por el aumento de síntesis de triglicéridos y de VLDL debida al hiperaflujo de AGL. Por otra parte, se almacena gran cantidad de triglicéridos en el hígado, lo que facilita la ocurrencia de esteatosis, otro hallazgo frecuente en el síndrome metabólico. Desde el punto de vista del metabolismo glucídico, la insulino - resistencia favorece la entrada de ácidos grasos al hígado, que, además de afectar al metabolismo lipídico intrahepático, también aumenta la neoglucogénesis y dificulta la entrada postprandial de glucosa. Estos 2 últimos mecanismos conducen a la hiperglucemia.

En el músculo, la insulino - resistencia dificulta la entrada de la glucosa, empeorando la hiperglucemia. La insulina favorece la entrada de glucosa y ácidos grasos en el músculo, presentando la glucosa prioridad metabólica en situación normal. Cuando existe resistencia a la insulina a nivel muscular, aparece un aumento de oferta de AGL a nivel muscular, y su catabolismo origina un incremento en la acetil - CoA, lo que interfiere disminuyendo la captación y oxidación de la glucosa plasmática.

Todos estos trastornos relacionados con el inadecuado manejo de la glucosa y de los ácidos grasos por parte del hígado, del músculo y de los adipocitos explican las frecuentes alteraciones del metabolismo lipídico presentes en el SM:

- VLDL abundantes y grandes
- aumento de triglicéridos
- descenso de colesterol HDL
- HDL pequeñas y densas
- aumento de la lipemia postprandial y acúmulo de remanentes
- LDL pequeñas y densas
- aumento de ácidos grasos libres

El aumento de tejido adiposo produce un mayor número de sustancias, como los ácidos grasos no esterificados, pero también aumenta la liberación de determinadas citocinas, como PAI - 1 y adiponectina, que se relacionan con un mayor riesgo proaterogénico. También hay aumento de la PCR en el síndrome metabólico. El aumento de PCR y PAI - 1 facilitan una situación proinflamatoria y protrombótica, correlacionándose con un empeoramiento de los factores de riesgo.

La resistencia a la insulina no afecta a la función renal, no obstante el estado de hiperinsulinismo en fases precoces origina

Tabla 2. Criterios de diagnóstico de síndrome metabólico de la IDF, adaptado para los europeos

<i>Obesidad central: perímetro de la cintura</i>
> 94 cm para varones
> 80 cm para mujeres
+ 2 de los 4 siguientes criterios
<i>Glucemia elevada</i>
basal en ayunas > 100 mg/dl, diabetes mellitus o intolerancia oral a la glucosa
<i>Hipertrigliceridemia</i>
≥ 150 mg/dl
cHDL bajo
< 40 mg/dl en mujeres o < 50 mg/dl en mujeres
<i>Hipertensión arterial</i>
TA sistólica ≥ 130 mmHg o TA diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento

Alberti KG et al. Diabet Med 2006;23:469.

un estado de hiperactividad simpática, con aumento de la secreción de endotelina, favoreciendo la reabsorción de sodio, agua y también de ácido úrico. Esto facilita la aparición de hipertensión y micro - albuminuria, y explica la frecuente presencia de hiperuricemia en pacientes con síndrome metabólico. La hiperactividad simpática detectable en el SM justificaría un discreto aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.

Insulino - resistencia y corazón. La energía contráctil cardíaca se obtiene de los ácidos grasos libres (AGL) en ayunas y de la glucosa en situación postprandial, sin embargo, la oxidación de ácidos grasos consume un 30% más de O₂ que la de glucosa. En condiciones normales la insulina frena el consumo miocárdico de AGL y facilita el de glucosa. Los estudios con PET han demostrado que la captación de glucosa está alterada en los pacientes con SM, y de hecho hay una correlación directa entre la insulino - resistencia del músculo miocárdico y esquelético en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico, así como en pacientes diabéticos, y de hecho hay cierta correlación entre el grado de insulino - resistencia en los diabéticos y su fracción de eyección, y el grado de insuficiencia cardíaca y la sensibilidad a la insulina.

Riesgo cardiovascular

Se han realizado diferentes estudios de seguimiento donde se concluye que la presencia de síndrome metabólico aumenta el riesgo de aparición de enfermedad coronaria, ictus y diabetes mellitus tipo 2, así como una mayor mortalidad cardiovascular y mortalidad global. El estudio Kuopio (Fig. 1) con 12 años de seguimiento demostró diferencias en mortalidad coronaria, cardiovascular y de cualquier causa.

En el estudio DECODE se hizo un análisis de 11 estudios prospectivos europeos de SM, excluyendo los pacientes diabéticos y se comprobó que el riesgo relativo de mortalidad total y de mortalidad cardiovascular era claramente mayor en los pacientes con SM, tanto en hombres como en mujeres, y el riesgo de ictus o accidente isquémico transitorio era mayor también en pacientes con SM, tuvieran o no diabetes mellitus, siendo el riesgo mayor según aumentaba el número de criterios de SM

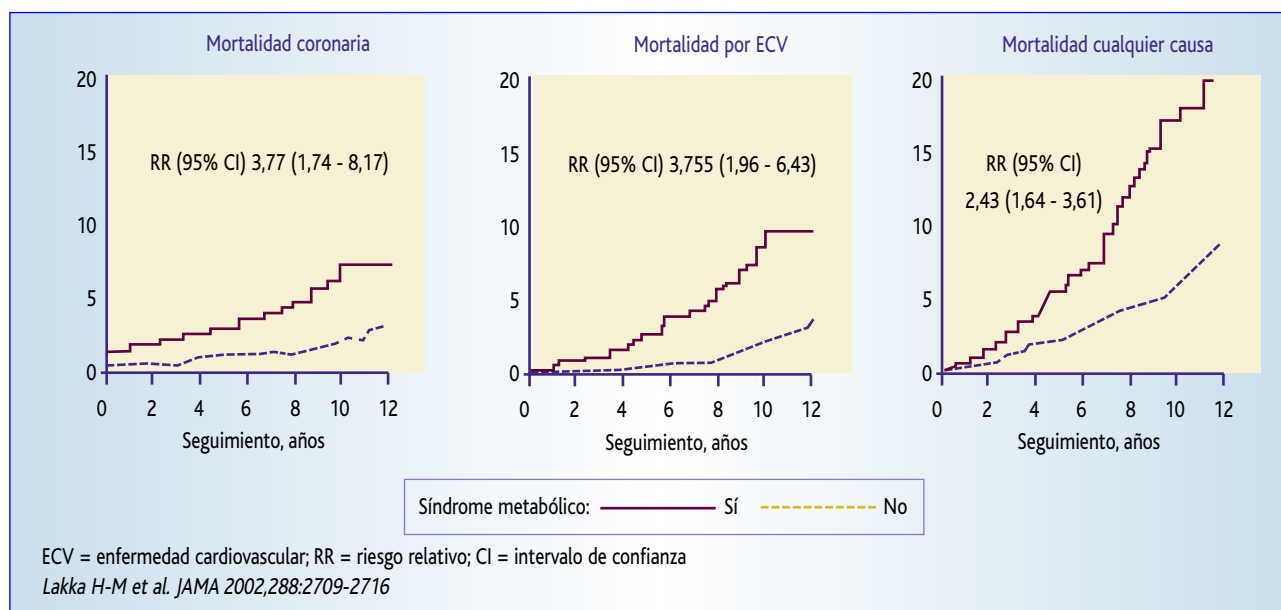


Fig. 1. Estudio Kuopio: síndrome metabólico, mortalidad por ECV y por cualquier causa.

en los pacientes. La correlación entre el número de criterios de SM y de accidentes vasculares se ha confirmado en otros estudios (Fig. 2). El número de criterios de SM también guarda relación con la prevalencia de insuficiencia renal crónica y la aparición de microalbuminuria.

Se plantea, sin embargo, si el riesgo es mayor como entidad propia que el inherente a la suma de sus factores, siendo necesario el desarrollo de otros estudios para determinarlo.

De cualquier modo, los distintos estudios llevados a cabo han demostrado que el SM se asocia con un mayor riesgo de:

- enfermedad coronaria
- ictus
- mortalidad cardiovascular
- mortalidad global
- diabetes mellitus tipo 2
- insuficiencia renal

Enfoque terapéutico

Los cambios en el estilo de vida constituyen la primera medida en aquellas personas diagnosticadas de síndrome metabólico. Es la intervención inicial más apropiada, basada en la pérdida de peso y la realización de ejercicio físico. Se ha comprobado que constituye una terapia de primera línea disminuyendo la resistencia a la insulina, disminuyendo los niveles de triglicéridos, de tensión arterial, y glucosa y aumentando los de HDL.

En cuanto a objetivos terapéuticos, la reducción del colesterol LDL es un objetivo principal, aunque no el único. El uso de estatinas disminuye el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Los fibratos parece que también juegan un papel importante aunque son necesarios más estudios que comparen su uso combinado con estatinas frente a estatinas en monoterapia para generalizar su uso. La ya disponible fórmula de ácido nicotínico con laropirant abre perspectivas muy esperanzado-

ras en el manejo de la dislipemia del SM (hipertrigliceridemia con colesterol HDL bajo y leves aumentos de colesterol LDL).

La resistencia a la insulina es uno de los principales factores del síndrome metabólico, junto con las medidas de cambio de estilo de vida. Existen actualmente dos tipos de fármacos que disminuyen la misma, la metformina y las tiazolidinedionas. Para aquellos pacientes con diabetes mellitus y obesidad instaurada se recomienda el uso de metformina como antidiabético, ya que en trabajos como el UKPDS se ha visto que reduce el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares. En cuanto a las tiazolidinedionas, pioglitazona ha demostrado que disminuye el riesgo cardiovascular, pero está en revisión su uso pese a disminuir la resistencia a la insulina. No obstante, actualmente no se encuentra aprobado el uso de metformina en pacientes diagnosticados de síndrome metabólico *per se*.

Para el control de la hipertensión arterial, no existe ningún antihipertensivo más eficaz en estos pacientes, recomendándose la aplicación de las guías y la elección individualizada del mismo según la comorbilidad presente. Posiblemente los diuréticos no sean la mejor elección por sus efectos sobre el perfil lipídico.

No se recomienda el uso de antiagregantes (aspirina a dosis bajas) salvo que haya sufrido ya algún accidente cardiovascular.

Conclusiones

1. El síndrome metabólico es una constelación de factores clínicos y bioquímicos interrelacionados asociados con un aumento del riesgo cardiovascular.
2. Es un importante problema de salud pública, por su frecuencia en los países occidentales.
3. La resistencia a la insulina es un componente básico del síndrome metabólico, presente en la mayoría de las personas con el síndrome y está asociada con muchos factores de riesgo cardiovascular.

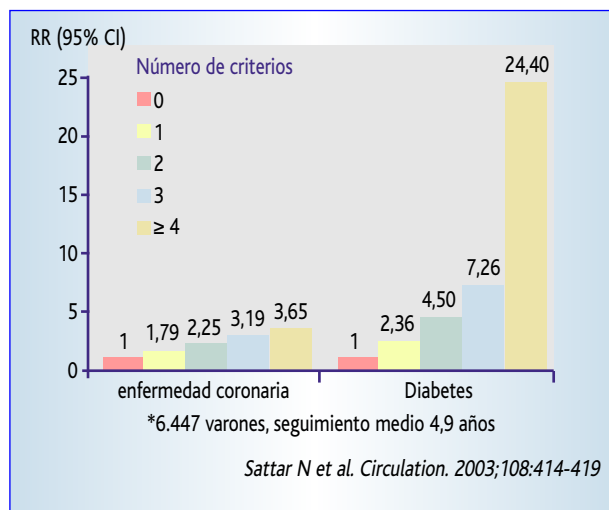


Fig. 2. Riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria o diabetes en varones, en base al número de criterios de síndrome metabólico.

- La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo alteran el funcionamiento de distintos órganos y sistemas: hígado, tejido adiposo, riñones, corazón, sistema simpático,...
- El aumento del riesgo cardiovascular asociado con el síndrome metabólico va más allá de lo esperado de la acumulación de factores de riesgo por separado.
- Los pacientes con síndrome metabólico obtienen grandes beneficios de los cambios del estilo de vida.
- Los pacientes con síndrome metabólico deben beneficiarse del tratamiento hipolipemiante y del resto de factores de riesgo modificables.

Bibliografía

- Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-1247.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-636.
- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-422.
- Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 30:1144-1149.
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S81-S85.
- Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-29.
- Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R, et al. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998;16:1635-1639.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007;49:40-47.
- Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32: 217-238.
- Simonsen S, Kjekshus JK. The effect of free fatty acids on myocardial oxygen consumption during atrial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation* 1978;58:484-491.
- Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, Natali A, Parodi O, Camici PG. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308-E315.
- Ferrannini E, Iozzo P. Is insulin resistance atherogenic? A review of the evidence. *Atheroscler Suppl* 2006;7:5-10.
- Paternostro G, Camici PG, Lammerstma AA, Marinho N, Baliga RR, Kooner JS, et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996;98:2094-2099.
- Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3020-3024.
- Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godtsland IF, von Haehling S, Okonko DO, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1019-1026.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-1076.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-673.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-1257.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-174.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-679.

Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias más frecuentes

B. Mora, A. del Castillo, L.A. Alvarez - Sala

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Las dislipemias tienen una gran importancia porque se asocian con un marcado aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Son alteraciones metabólicas muy frecuentes. La gran mayoría de ellas son alteraciones secundarias a factores ambientales, fundamentalmente el exceso de calorías y el sedentarismo, aunque posiblemente debajo de esas dislipemias que se ponen en relación con la alimentación inadecuada haya un cierto trasfondo genético, difícil de determinar a día de hoy en la gran mayoría de los casos. Se va a exponer inicialmente el metabolismo básico de los lípidos y las lipoproteínas, para exponer luego las dislipemias conocidas más frecuentes y su tratamiento.

Introducción: estructura y funciones de los lípidos

Al hablar de lípidos en la práctica clínica se habla de triglicéridos y colesterol, sin que se incluyan los fosfolípidos.

Los triglicéridos se componen de triacil - glicéridos, es decir, tres ácidos grasos o grupos acilo, unidos mediante esterificación a una molécula de glicerol por su grupo polar carboxílico, de modo que son hidrofóbicos (Fig. 1). Los ácidos grasos son cadenas hidrocarbonadas, de una longitud variable, general-

mente entre 14 y 18 átomos de carbono, con un enlace carboxilo (COO-) en uno de sus extremos. La longitud de la cadena, el número de dobles enlaces y su posición *cis* o *trans* determinan sus cualidades físicas y buena parte de su comportamiento biológico (Fig. 2).

El colesterol es una molécula lipídica formada por anillos hidrocarbonados, que posee además un grupo hidroxilo. Ese grupo hidroxilo le confiere un carácter débilmente antipático (Fig. 3). Cuando se esterifica el OH se hace hidrofóbico.

Las funciones principales de los lípidos son:

- 1) Implicación en el metabolismo energético. Los triglicéridos son un almacén de energía en forma de grasa.
- 2) Aislamiento térmico mediante el depósito de grasa subcutánea.
- 3) Almohadilla de protección frente a contusiones como capa de grasa subcutánea, periarticular y perivisceral.
- 4) Formación de las membranas celulares. A partir de los triglicéridos se forma los fosfo - di - acilglicéridos o fosfolípidos. Los fosfolípidos y el colesterol, junto con las glicoproteínas, son los principales componentes de las membranas, y
- 5) Precursores de hormonas esteroideas, ácidos biliares, etc., en el caso concreto del colesterol.

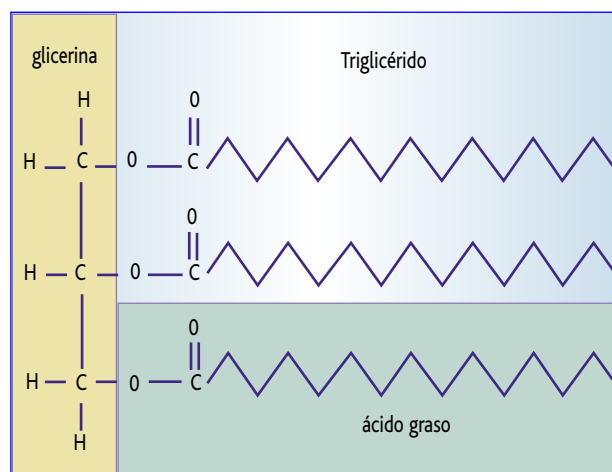


Fig. 1. Estructura química de los triglicéridos.

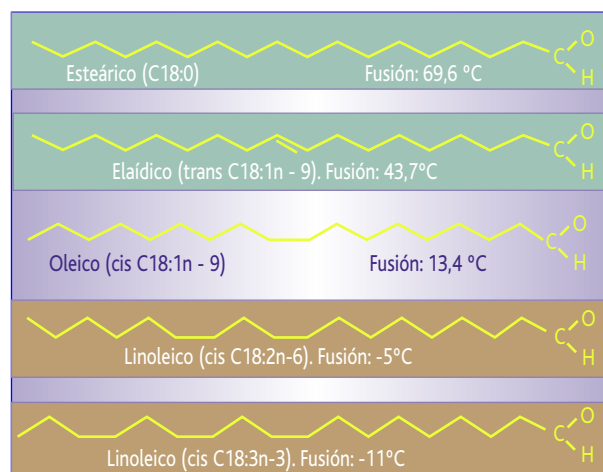


Fig. 2. El punto de fusión de los diferentes ácidos grasos depende de su longitud, del número de dobles enlaces y del tipo de doble enlace.

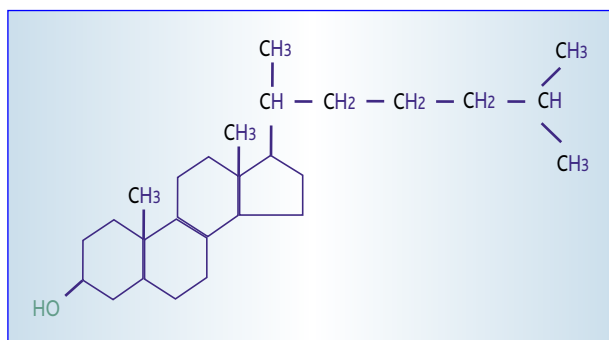


Fig. 3. Estructura química del colesterol libre.

Regulación de la síntesis e hidrólisis de los lípidos en el organismo

El transporte de los lípidos hidrofóbicos (triglicéridos y colesterol esterificado) a través de la circulación sanguínea depende de su unión con transportadores hidrosolubles denominados lipoproteínas (Fig. 4). Las lipoproteínas son estructuras complejas con una superficie antipática compuesta fundamentalmente por fosfolípidos, proteínas llamadas apoproteínas y colesterol libre y un núcleo hidrofóbico en la que se sitúan los triglicéridos y el colesterol esterificado. Las hormonas hidrofóbicas que circulan en sangre se adentran también en el núcleo de las lipoproteínas. Las apoproteínas tienen cometidos muy diferentes según el tipo de lipoproteínas. Según su tamaño, densidad y composición proteico - lipídica se distinguen: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) (Tabla 1).

Quilomicrones

La grasa procedente de la dieta es hidrolizada por acción de la lipasa pancreática sobre los triglicéridos presentes en las micelas intestinales. Éstos entran en los enterocitos como ácidos grasos y monoglicéridos, se re - ensamblan de nuevo en los enterocitos y salen como tales triglicéridos con el colesterol absorbido en el intestino (procedente de la dieta y de la eliminación biliar) en forma de quilomicrones. Son tan grandes que han de incorporarse a los vasos linfáticos, no a los capilares. Contienen gran cantidad de triglicéridos y algo de colesterol. Su apoproteína principal es la apo - B48. Sus triglicéridos son hidrolizados en los capilares por acción de la lipo - protein lipasa (LPL) endotelial que requiere apoC - II como cofactor. El remanente de quilomicrones, de pequeño tamaño, sin apenas triglicéridos y con el colesterol de procedencia intestinal es removido de la circulación mediante la unión de la apoE de su superficie a su receptor hepático.

VLDL

El hígado libera unas lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos y cuya proteína más importante es apoB100. Su tamaño es mucho menor que su equivalente funcional, el quilomicrón. Después de su hidrólisis por la LPL tisular que libera su contenido de triglicéridos a los tejidos para la obtención de energía, los remanentes de VLDL o lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) son removidos de la circulación por el hígado, probablemente también por unión de la

apoE presente en las VLDL e IDL, esta vez mediante su unión al receptor de apoB100,E.

LDL

Una proporción variable de VLDL no entra directamente en el hígado, sino que es transformada en LDL por acción de la lipasa hepática, lipoproteína que transporta esteres de colesterol a los tejidos periféricos y que es removida de la circulación por la unión de su única apoproteína, apoB100, al receptor de apoB100,E también llamado receptor de LDL. La unión ocurre a nivel periférico y los sobrantes, que pueden ser un 70 - 90% del total de LDL, en función de su concentración plasmática, son recogidos por el mismo tipo de receptor a nivel hepático (Fig. 5).

HDL

El hígado y el intestino son las principales fuentes de síntesis de las partículas de HDL nacientes. El colesterol no esterificado en la superficie de las HDL naciente es el sustrato de acción de la lecitín - colesterol - acil - transferasa plasmática (LCAT), que esterifica el colesterol con un ácido graso que toma de un fosfolípido de la membrana celular. El colesterol esterificado es hidrofóbico y pasa al núcleo de la HDL. Ese colesterol libre de la superficie de la HDL es reemplazado por otro de la superficie de las células periféricas. La repetición de ese paso hace que las HDL vayan cargándose de colesterol esterificado procedente de la periferia, y ganando tamaño: HDL maduras, que han ido cargando su superficie de colesterol libre desde las células periféricas, removiendo así el exceso de colesterol de los tejidos periféricos. El éster de colesterol HDL puede ser transferido a lipoproteínas que contienen apoB (VLDL - LDL, quilomicrones) y retornar al hígado vía receptor LDL, para su excreción subsecuente en la bilis, o bien liberarse directamente a través del receptor SR-BI de la superficie hepática. Después de descargar su colesterol, la HDL madura ha cambiado, quedando una partícula vacía de colesterol y con un aspecto lamelar que sólo tiene fosfolípidos, colesterol libre en su superficie y apo A - I, es decir, las HDL nacientes iniciales, que vuelven a repetir el ciclo (Fig. 6).

La síntesis de colesterol se produce principalmente en los hepatocitos, y además en cualquier célula del organismo. La HMG - CoA reductasa transforma el precursor metabólico acetil - CoA a mevalonato. Sobre esta enzima actúan las estatinas.

Principales dislipemias: clasificación

Existen diferentes clasificaciones de las enfermedades que afectan al metabolismo lipídico. La más sencilla clasifica en función de concentraciones de colesterol y triglicéridos en sangre: hipercolesterolemia pura (colesterol total > 200 mg/dl con triglicéridos normales), hipertrigliceridemia pura (triglicéridos > 200 mg/dl con colesterol total normal) e hiperlipemia combinada (ambos valores superiores a 200 mg/dl). Una aún utilizada es la clasificación fenotípica de Fredrickson, que distribuye las hiperlipoproteinemias en 6 grupos según la lipoproteína que se ve aumentada, aunque realmente está obsoleta (Tabla 2). La clasificación más razonable, aunque sea engorrosa, es la etiopatogénica, que considera por una parte su origen primario y secunda-

Tabla 1. Composición y características de las lipoproteínas

	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidad	< 0,96	0,96 - 1,006	1,006 - 1,019	1,019 - 1,063	1,063 - 1,210
Diámetro	75 - 1.000	25 - 70	20 - 30	20 - 28	4 - 10
Movilidad electroforética	En origen	pre - β ($\alpha 2$)	β	β	$\alpha 1$
Síntesis	Intestinal	Hígado	Desde VLDL	Desde IDL	¿Intestino, hígado?
Eliminación	Hepática, tras su delipidación	Transformación a IDL	Hepática o se transforma a LDL	Periférica y hepática	Hígado, otras LP
Función	Distribución de colesterol y TAG intestinales	Distribución de TAG endógenos	Distribución de TAG endógenos residual	Lleva colesterol a periferia	Colesterol periférico a hígado
Vida media	1 hora	1 - 3 horas	1 - 3 horas	2 - 3 días	5 - 6 días
% masa total					
Superficie	10	34	49	54	78
Colesterol no esterificado	2	5	8	8	5
Fosfolípidos	6	20	22	24	23
Proteínas	2	9	19	22	50
Núcleo	90	66	51	46	22
Colesterol esterificado	6	11	29	36	17
Triglicéridos	84	55	22	10	5
Apolipoproteínas	B48, AI, AII, AIV, C, E	B100, C, E	B100, E	B100	I, AII, AIV, C, D, E

rio, y dentro de las primeras se clasifican en función de su mecanismo patogénico (Tabla 3), aunque en ocasiones es difícil establecer esa distinción entre primaria y secundaria.

Hipercolesterolemia familiar monogénica

Es una enfermedad autosómica dominante que se expresa desde la infancia, en la que el defecto se produce en el receptor de la apoB100,E. La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) se encuentra en un 5% de las hipercolesterolemias primarias, en un 0,2% de la población general y en un 3 - 6% de los supervivientes de IAM de menos de 60 años. La forma homocigota se da en 1 caso por millón de la población general.

Clínica

Su manifestación más grave es la cardiopatía isquémica precoz, que suele empezar hacia los 40 - 50 años en los heterocigotos o incluso antes si son fumadores y en países de alta prevalencia en la enfermedad coronaria. En los homocigotos aparece en la infancia - adolescencia, a veces en los primeros años, en cualquier caso, antes de los 30 años. La segunda manifestación posible de la enfermedad es la aparición de depósitos grasos: corneales: arco corneal de aparición precoz, tendinosos: xantomas aquileos, patelares o de tendones de flexo - extensión, o bien subcutáneos: xantomas y xantelasmas (Fig. 7).

Diagnóstico

Las concentraciones de colesterol total están elevadas a expensas de cLDL: 280 - 500 mg/dl en heterocigotos y hasta 600 - 1200 mg/dl en homocigotos. El diagnóstico se establece por la presencia de valores de colesterol total, a expensas de cLDL muy elevados, con triglicéridos normales, un patrón de herencia autosómica dominante y el hallazgo del defecto

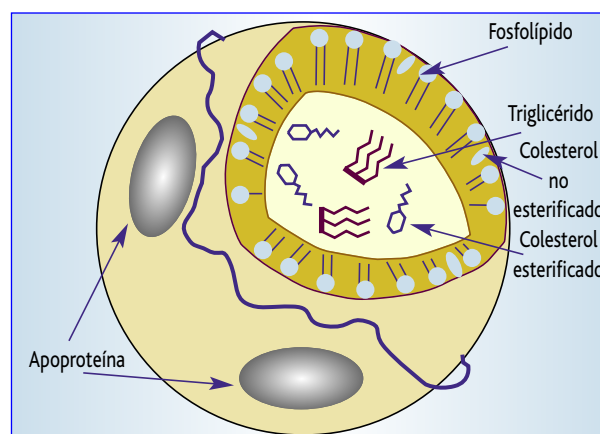


Fig. 4. Representación esquemática de la composición de lipoproteínas.

genético del receptor de LDL o de la apoB100, mediante un test genético, disponible sólo en unidades especializadas. Existen unos criterios diagnósticos (Tabla 4).

Defecto familiar cualitativo de apoB100

En esta enfermedad existe una alteración de la apoB100, debido a la sustitución del aminoácido 3500 (Gln - >Arg), siendo el receptor de esta proteína normal. Su frecuencia es desconocida, pero se estima en 1/500 de la población general. Al igual que la anterior, se expresa desde la infancia con herencia autosómica dominante. Se incluye dentro de las hipercolesterolemias familiares heterocigotas porque su expresión clínica, herencia y hallazgos de laboratorio son muy parecidos y se confirma su diagnóstico con el mismo test genético que la HF.

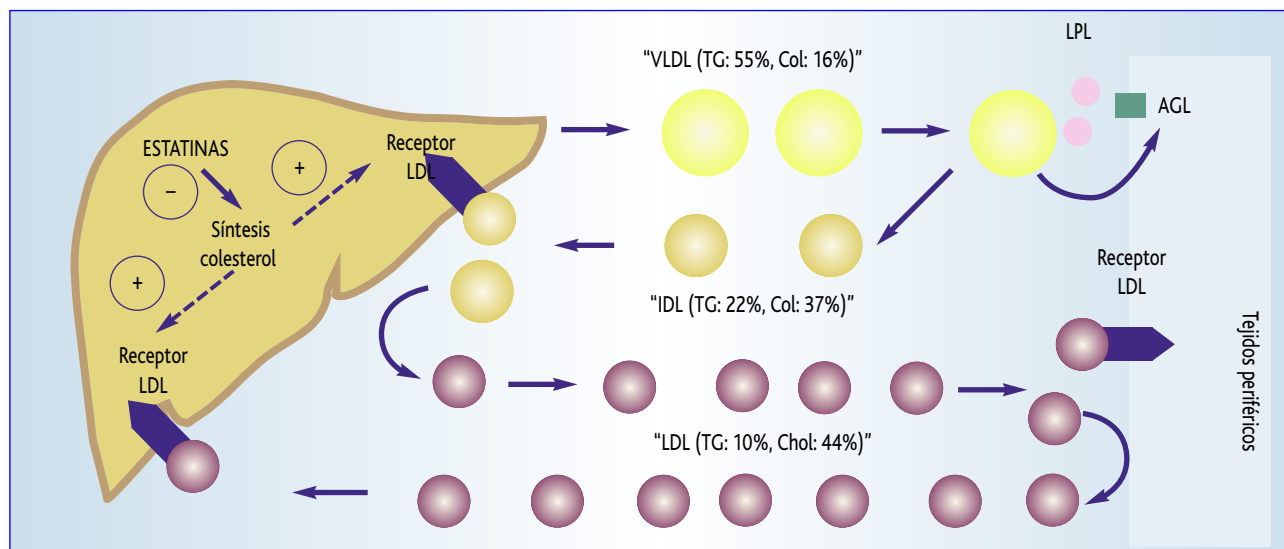


Fig. 5. Cascada metabólica de las VLDL - IDL - LDL, que aporta triglicéridos y colesterol en situación de ayunas.

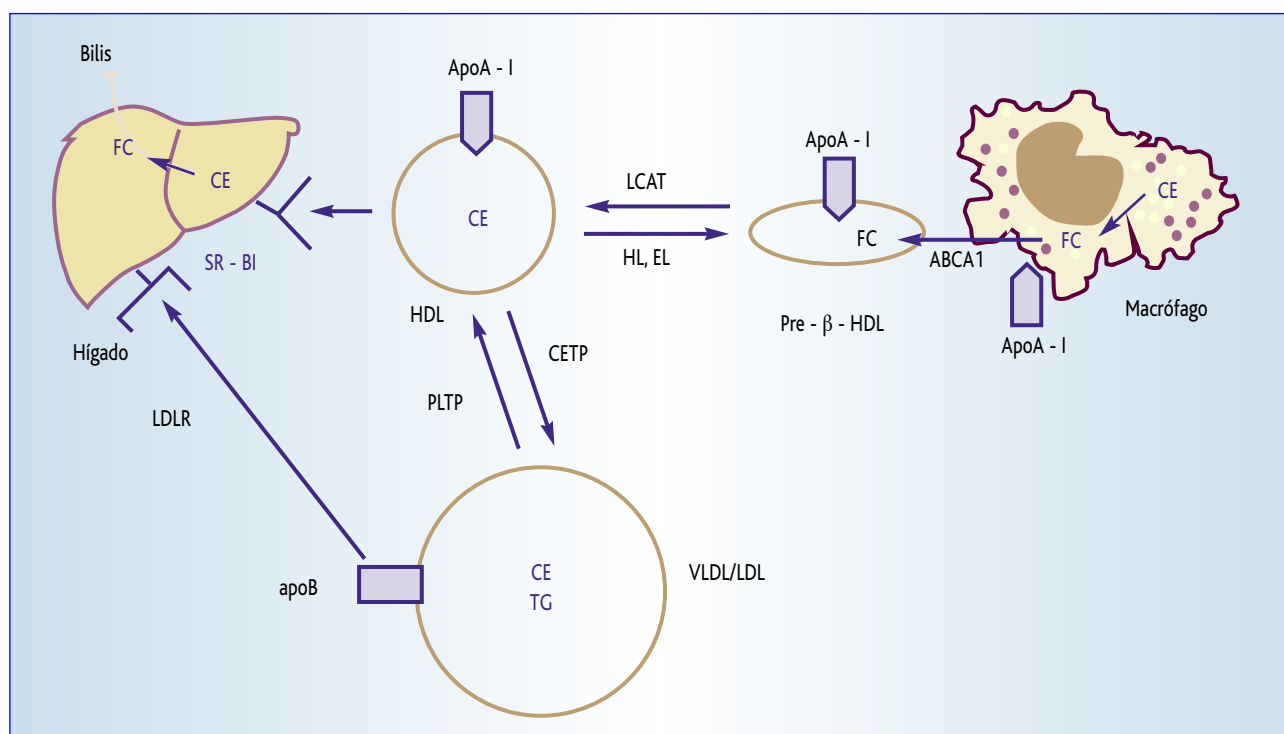


Fig. 6. Esquema de la génesis y metabolismo de las HDL.

Déficit familiar de LPL o hiperquilomicronemia congénita

Es una enfermedad muy rara, se estima en 1 caso por millón de la población general, siendo heterocigotos 1 de cada 500. No se detecta actividad LPL sérica, ya sea por ausencia o defecto. Se expresa siempre antes de los 40 años, habitualmente en la infancia.

Clínica

Cursa con dolores abdominales recurrentes, incluso a veces auténticas pancreatitis de repetición. Puede aparecer xantomatosis erupitiva y lipemia retinalis. En la exploración se detecta hepatoesplenomegalia. No genera arteriosclerosis. Los heterocigotos son asintomáticos y no expresan ninguna alteración bioquímica, pero si ganan peso o hacen una dieta muy hipercalórica pueden presentar un cuadro bioquímico y clínico similar a la hiperlipemia combinada.

Tabla 2. Clasificación fenotípica de las hiperlipemias

Fenotipo	Elevación de:	Aspecto del suero (en fresco)	Aspecto del suero (tras 12 horas de reposo)	Aumento de lipoproteína
I	Triglicéridos	Lechoso	Anillo lechosos arriba, infranadante claro	quilomicrones
IIA	Colesterol total	Claro	Claro	LDL
IIB	Colesterol y triglicéridos	Turbio	Turbio	VLDL, LDL
III	Colesterol y/o triglicéridos	Turbio o claro	Turbio o claro	IDL (quilomicrones remanentes)
IV	Triglicéridos	Turbio	Turbio	VLDL
V	Triglicéridos	Turbio	Anillo lechoso arriba, infranadante turbio	Quilomicrones, VLDL

Tabla 3. Clasificación etiopatogénica de las hiperlipemias. Con asterisco las que resultan aterogénicas

Hiperlipemias primarias	Hiperlipemias secundarias
De mecanismo patogénico conocido	– Diabetes mellitus*
– Hipercolesterolemia familiar monogénica*	– Obesidad
– Déficit cualitativo familiar de apo - B100*	– Enfermedades renales*
– Déficit familiar de LPL	– Hipotiroidismo*
– Déficit familiar de apo - CII	– Hepatopatías
– Disbetalipoproteinemia*	– Ingesta de alcohol
– Déficit de lipasa hepática	– Fármacos
	– S. de Cushing
De mecanismo patogénico desconocido	
– Hipertrigliceridemia familiar*	
– Hiperlipemia familiar combinada*	
– Hipercolesterolemia poligénica*	
– Hiperalfalipoproteinemia	
– Hipertrigliceridemia esporádica	

Tabla 4. Puntuación MED PED para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar, con triglicéridos normales

Valores de LDL		
> 330 mg/dl	8	
250 - 330 mg/dl	5	
190 - 250 mg/dl	3	
150 - 190 mg/dl	1	
Historia personal		
Enfermedad coronaria prematura	2	
Enfermedad vascular cerebral o periférica prematura	1	
Historia familiar		
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura	1	
Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1	
Hijos < 18 años con cLDL > percentil 95	2	
Exploración física		
Presencia de xantomas	6	
Presencia de arco corneal (< 45 años)	4	
Examen genético		
Mutación en el gen del receptor de LDL	8	

> 8 puntos = Seguro
 6 - 8 puntos = Probable
 3 - 5 puntos = Posible



Fig. 7. Lesiones características, pero no patognomónicas de hipercolesterolemia familiar: A. Xantoma aquileo. B. Arco corneal. C. Xantelasmas parpebrales. D. Xantomas de los extensores de la mano y aquileo.

Diagnóstico

En los estudios de laboratorio se observa una sangre con aspecto de salsa de tomate, el suero es lechoso en ayunas, y existe un sobrenadante lechoso tras horas de reposo a 4° C (los quilomicrones tienen una densidad inferior a 0,96 g/ml). Se detecta una hipertrigliceridemia franca (400 - 4.000 mg/dl) e hiperquilomicronemia, con VLDL normal. El cLDL y cHDL suelen estar bajos. La actividad de la LPL en suero se estudia tras la inyección de heparina y está disminuida, incluso indetectable.

Disbetalipoproteinemia

Es una enfermedad que requiere para su ocurrencia dos circunstancias; una endógena, de base genética, y una segunda, de base exógena o ambiental, aunque a veces es endógena o genética. Se requiere, por una parte, la interacción defectuosa de las partículas residuales de quilomicrones y VLDL con el receptor de apoE, que disminuye el catabolismo de las VLDL y quilomicrones residuales. Por otro lado, es precisa la concurrencia de un factor hiperlipemiante. Éste es generalmente secundario: obesidad, diabetes, alcohol, hipotiroidismo, o la toma de algunos fármacos, pero bien puede ser un factor hiperlipemiante primario: hipertrigliceridemia familiar o hiperlipemia familiar combinada. Las formas homocigotas de E2/E2 se ven en el 1% de la población general, pero sólo 2 de cada 100 homocigotos sufren la enfermedad. Se detecta disbetalipoproteinemia en el 1% de los supervivientes de IAM de menos de 60 años.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo.

Clínica

Pueden presentar xantomas subcutáneos o tendinosos, pero su presencia en las palmas de las manos resulta patognomónica. Pueden presentar arteriopatía precoz: coronaria o periférica.

Diagnóstico

Se encuentra una marcada elevación de triglicéridos y colesterol que varía mucho con la dieta. El suero puede ser turbio o no. El cociente cVLDL/TG es superior a 0,3. La confirmación se realiza con el hallazgo de genotipo E2/E2 mediante inmunoelectroforesis.

Hipertrigliceridemia familiar

Su causa es desconocida. Se ha descrito en un 1% de la población general y en un 5% de los supervivientes de IAM. Su herencia es autosómica dominante y se expresa a partir de los 20 años.

Clínica

Está en discusión si hay o no mayor incidencia de cardiopatía isquémica. Ciertamente es que con frecuencia se asocia con obesidad, hiperuricemia e hiperglucemia. Si la trigliceridemia supera los 800 - 1.000 mg/dl hay riesgo alto de pancreatitis.

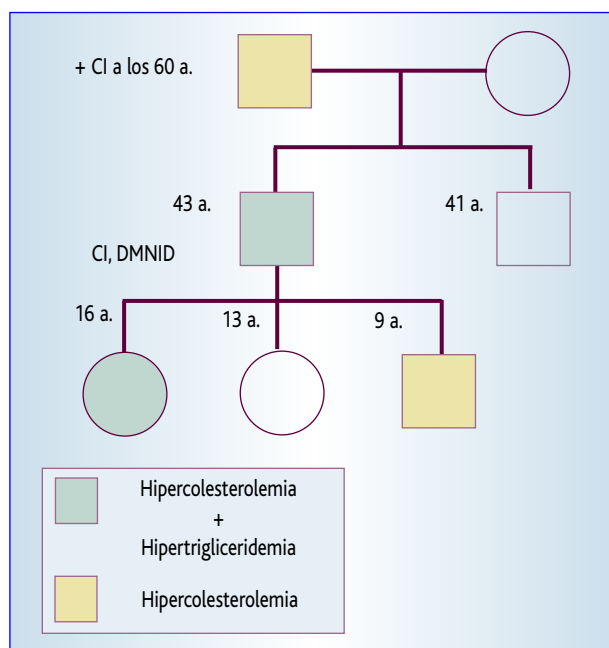


Fig. 8. Ejemplo de una familia con hiperlipemia familiar combinada. Mapa genético cortesía del Dr. D. Pedro Mata.

Diagnóstico

El suero se observa más o menos turbio según la trigliceridemia. La elevación de triglicéridos se produce a expensas de VLDL, con cLDL y cHDL bajos. Si la trigliceridemia supera los 800 - 1.000 mg/dl pueden aparecer quilomicrones (fenotipo V), situación favorecida por el consumo de alcohol, anovulatorios, hipotiroidismo, etc.

Hiperlipemia familiar combinada

De etiología también desconocida, se define por la excesiva producción de apoB100 y de VLDL. Éstas son de tamaño y composición normales. Se estima que aparece en un 1,5% de la población normal, representando el 15% de las hipercolesterolemias primarias. Su herencia es autosómica dominante, con expresión más tardía que el resto de formas primarias.

Clínica

El riesgo de cardiopatía isquémica está considerablemente elevado en este grupo. La presencia de xantomas o arco corneal es bastante rara. Se asocia frecuentemente con obesidad, diabetes e hiperuricemia.

Diagnóstico

Analíticamente se encuentra elevación de colesterol, triglicéridos o ambos: fenotipos IIA, IIB o IV, fenotipos que son variables en el tiempo (Fig. 8). Existe aumento de cLDL y/o cVLDL. La turbidez del suero depende de la trigliceridemia.

Hipercolesterolemia poligénica

Su etiología es aún desconocida, se considera que se debe a múltiples factores. Es la más frecuente de las hipercoleste-

lemias primarias, representando el 80% de las mismas. De herencia poligénica, se ha encontrado que no más del 10% de los familiares tienen hipercolesterolemia.

Clínica

Su interés radica en que el riesgo de cardiopatía isquémica se encuentra aumentado. No aparecen arco corneal ni xantomas.

Diagnóstico

En los análisis de laboratorio suele encontrarse una cifra de colesterol superior a lo normal. No se detecta más que algún familiar muy aislado con hipercolesterolemia primaria y no hay datos que permitan atribuirle a causa secundaria.

Tratamiento de las hiperlipemias

Las recomendaciones dietéticas deben estar presentes en todos los casos. Debe evitarse siempre el consumo de alcohol en las que se acompañen de hipertrigliceridemia, incluso mínimas cantidades.

La indicación o no fármacos hipolipemiantes va a depender del riesgo cardiovascular global. Se han publicado diferentes escalas de cálculo del riesgo cardiovascular, las más usadas son las del ATP3 americano, que evalúa el riesgo coronario, incluyendo episodios coronarios graves o muerte coronaria, basándose en los datos de Framingham y el SCORE europeo, que determina mortalidad cardiovascular, incluyendo otras causas no coronarias. El ATP3 considera alto riesgo si la posibilidad de episodios coronarios graves es superior a 20% en los siguientes 10 años (Tablas 5, 6 y 7), y el SCORE europeo si el riesgo de muerte cardiovascular es superior o igual a 5% en los próximos 10 años (Fig. 9). En ambas recomendaciones (ATP3 o SCORE) se considera que los pacientes diabéticos o que hayan sufrido ya enfermedad cardiovascular son de alto riesgo y no precisan cálculo con las tablas.

En función del trastorno lipídico dominante se utilizará un grupo farmacológico u otro. Si no se logran objetivos terapéuticos con un solo fármaco, como en el caso de la hipertensión arterial, se pueden combinar dos grupos a la vez, eligiendo aquellos que tengan efectos sinérgicos.

Los fármacos recomendables para el manejo de una hipercolesterolemia son: las estatinas en primer lugar, seguidos de ezetimiba, resinas, ácido nicotínico y fibratos.

Si predomina la hipertrigliceridemia, los fármacos a elegir serían fibratos, ácidos grasos omega 3 y ácido nicotínico.

Estatinas

Son inhibidores de la HMG - CoA reductasa. Hoy en día se consideran como primera línea de tratamiento en las hipercolesterolemias. Han supuesto una auténtica revolución en la prevención cardiovascular. Han demostrado reducir la morbi - mortalidad coronaria y cardiovascular, incluso la mortalidad total en pacientes de alto riesgo. Reducen la necesidad de stents y cirugías de revascularización coronaria y han demostrado lograr regresión de las placas coronarias y carotídeas.

Tabla 5. Valor cuantitativo aplicado a los distintos factores considerados en el ATP3

	<u>Edad</u>	<u>Puntos</u>			
	20 - 34	- 9			
	35 - 39	- 4			
	40 - 44	0			
	45 - 49	3			
	50 - 54	6			
	55 - 59	8			
	60 - 64	10			
	65 - 69	11			
	70 - 74	12			
	<u>75 - 79</u>	<u>13</u>			
	<u>Puntos</u>				
<i>Colesterol total</i>	<u>Edad 20 - 39</u>	<u>Edad 40 - 49</u>	<u>Edad 50 - 59</u>	<u>Edad 60 - 69</u>	<u>Edad 70 - 79</u>
< 160	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	0
200 - 239	7	5	3	1	0
240 - 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1
	<u>Puntos</u>				
	<u>Edad 20 - 39</u>	<u>Edad 40 - 49</u>	<u>Edad 50 - 59</u>	<u>Edad 60 - 69</u>	<u>Edad 70 - 79</u>
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	8	5	3	1	1
	<u>HDL (mg/dl)</u>		<u>Puntos</u>		
	≥ 60		- 1		
	50 - 59		0		
	40 - 49		1		
	<u>< 40</u>		<u>2</u>		
	<i>Sistolic BP (mmHg)</i>		<i>If Untreated</i>	<i>If Treated</i>	
< 120	0		0		
120 - 129	0		1		
130 - 139	1		2		
140 - 159	1		2		
160	2		3		

Tabla 6. Cálculo del riesgo absoluto en el ATP3 según los puntos de la tabla 5

Varones		Mujeres	
Puntuación total	Riesgo absoluto a los 10 años	Puntuación total	Riesgo absoluto a los 10 años
0 - 4	1	< 9	< 1
5 - 6	2	9 - 12	1
7	3	13 - 14	2
8	4	15	3
9	5	16	4
10	6	17	5
11	8	18	6
12	10	19	8
13	12	20	11
14	16	21	14
15	20	22	17
16	25	23	22
≥ 17	≥ 30	24	27
		≥ 25	> 30

Tabla 7. Categorías de riesgo según la posibilidad de padecer un episodio coronario y actitud a seguir en cada caso

NCEP. ATP - III modificado			
Puntos de corte para recomendar cambios de estilos de vida y fármacos, según el riesgo y el cLDL inicial			
Categoría de riesgo	Objetivo de cLDL (mg/dl)	Cambiar los estilos de vida si cLDL (mg/dl)	Iniciar fármacos si cLDL (mg/dl)
> 20% a 10 años	< 100	≥ 100	≥ 100
EC o riesgo equivalente	< 70 si muy alto riesgo*		≥ 70 si muy alto riesgo +
≤ 20 % a 10 años	< 130	≥ 130	Riesgo a ≤ 10 años
2 o más Fr			10 - 20% ≥ 130
	< 100 opcional		(si 100 - 130 opcional*)
	< 130	≥ 130	< 10%: ≥ 160
10% a 10 años	< 160	≥ 160	≥ 190
0 - 1 FR			(si 160 - 189 opcional)*

NCEP. Adult Treatment Panel III. *Circulation* 2004;110:227-39.

*Se considera de muy alto riesgo si a) tiene un síndrome coronario agudo, o b) tiene enfermedad cardiovascular previa y además otros factores de riesgo del síndrome plurimetabólico, especialmente TG ≥ 200 mg/dl, col no - HDL ≥ 130 mg/dl y cHDL > 40 mg/dl, o ECV asociada con varios factores de riesgo mayores (especialmente diabetes o tabaquismo).

* Las recomendaciones dejan a criterio del médico si tratar o no.

Tabla 8. Potencia hipolipemiente de las distintas estatinas a distintas dosis

Rosuva.	Atorva.	Dosis en mg		Prava.	Lova.	Fluva.	Total	Cambios % en colesterol		
		Simva.						LDL	HDL	EH>3LSN
	5	10		20	20	40	22%	27%	7%	0,25%
5	10	20		40	40	80	27%	34%		0,50%
10	20	40		80			32%	41%		1%
20	40	80					37%	48%		2%
	80						42%	55%		2%

EH > 3LSN: aumento de transaminasas > a 3 veces el límite superior de normalidad

Modificado de Roberts WC, *Am J Cardiol* 1997;79:106-107 y de Blasetto et al. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl 5A): 3C - 10C

Disminuyen colesterol total y C - LDL de forma variable en función de la dosis y del preparado (Tabla 8) y además reducen triglicéridos totales de 15 a 25%, elevando las concentraciones de colesterol HDL alrededor de un 5 - 12%. Los preparados actualmente disponibles son: rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina.

Son fármacos muy seguros, con mínimos efectos adversos, que son esencialmente elevaciones de las transaminasas y daño muscular, que generalmente son leves y revierten al retirar la estatina. En caso de daño muscular se debe descartar que no haya un hipotiroidismo subyacente inadvertido.

Resinas de intercambio iónico

Actúan quelando los ácidos biliares en el intestino, y, por tanto, impidiendo su circulación entero - hepática. Eso obliga a captar más colesterol para reponer las pérdidas de ácidos biliares, para lo que aumenta la expresión de receptores de LDL en el hígado, lo que aumenta la captación de LDL séricas, que es el objetivo terapéutico deseado. Reducen la morbi - mortalidad cardiovascular en prevención primaria, reducen la progresión de la arteriosclerosis coronaria objetivada en estudios angiográficos.

No deben ser administrados con otros fármacos en las 2 horas previas o 4 horas tras su ingesta. Tienen indicación en niños, embarazadas, en insuficiencia hepática y renal.

Su problema verdaderamente importante son los efectos secundarios, en especial digestivos, como plenitud abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia, disminución de la absorción de vitaminas y fármacos liposolubles. Pueden elevar los valores de transaminasas, aunque eso es un problema marginal.

Sus frecuentes efectos adversos y la necesidad de administrarse varias veces al día, justifican una mala adherencia al tratamiento, y se consideran una segunda línea de tratamiento en las hipercolesterolemias.

Ezetimiba

Inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Su mecanismo de acción es bien diferente al de las resinas, aunque ambos grupos terapéuticos actúan a nivel intestinal.

Sus efectos en monoterapia han demostrado ser beneficiosos frente a placebo. En monoterapia logran descensos de cLDL de

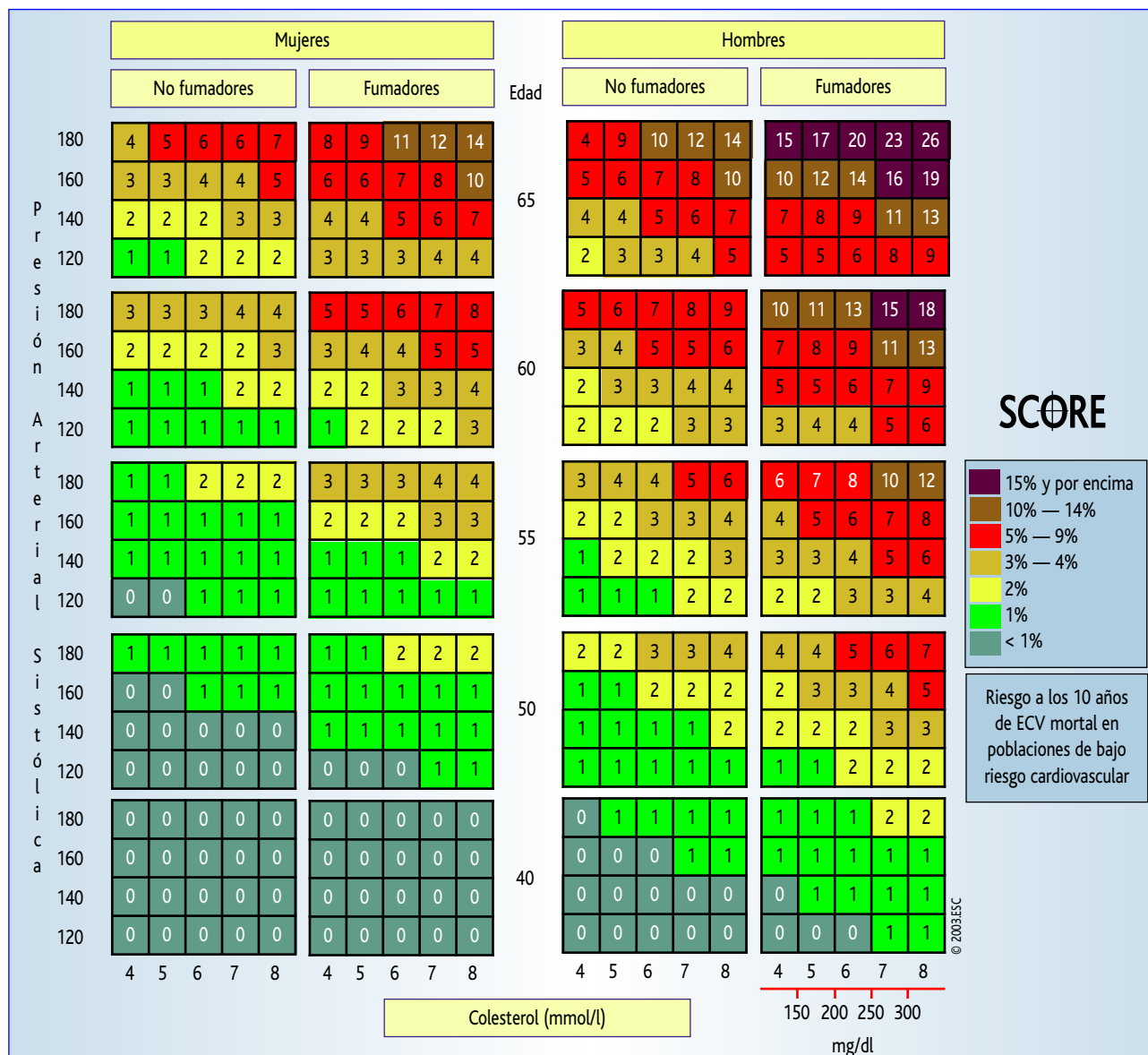


Fig. 9. Cálculo del riesgo cardiovascular del SCORE en pacientes en prevención primaria.

alrededor de 18%, con descensos de triglicéridos de 5 - 10% y elevaciones mínimas de 1 - 3% de cHDL.

Su verdadero papel es como fármaco para asociarlo con estatinas, ya que tienen efectos sinérgicos y logran descensos adicionales de 18 - 25% de cLDL sobre lo logrado por las estatinas, consiguiendo los objetivos terapéuticos en un mucho mayor porcentaje de pacientes (Fig. 10).

Tiene una excelente tolerancia y los raros efectos secundarios pueden ser cefalea, dolor abdominal, diarrea o exantema. Su catabolismo es por glucuronización, independiente del sistema de citocromos, por lo que no interfiere con el de las estatinas. Puede en algún caso aumentar las transaminasas o la CPK.

Se consideran de primera elección en el tratamiento de hipercolesterolemias cuando no se toleran las estatinas, aunque su

efecto es mucho menor que las estatinas. Aún no se dispone de estudios de reducción de morbi - mortalidad cardiovascular que sí hay con estatinas, resinas o ácido nicotínico.

Fibratos

Su principal actuación es uniéndose a los PPAR - α , que actúan como transcritores nucleares. Estimulan la transcripción de LPL y con ello la lipólisis periférica de VLDL y quilomicrones. Además bloquean la transcripción de la apo C - III, que inhibe la LPL, con lo que aumenta aún más la actividad LPL periférica. Inhiben la síntesis de VLDL en el hígado, por lo que contribuyen a la disminución de triglicéridos en la circulación periférica. Además de aumentar cHDL de forma indirecta también aumentan la expresión de apo A - I, y con ello de HDL.

Logran descensos de cLDL de 5 - 15% y aumentos de cHDL de 5 - 15% y descensos de triglicéridos de 25 - 50%.

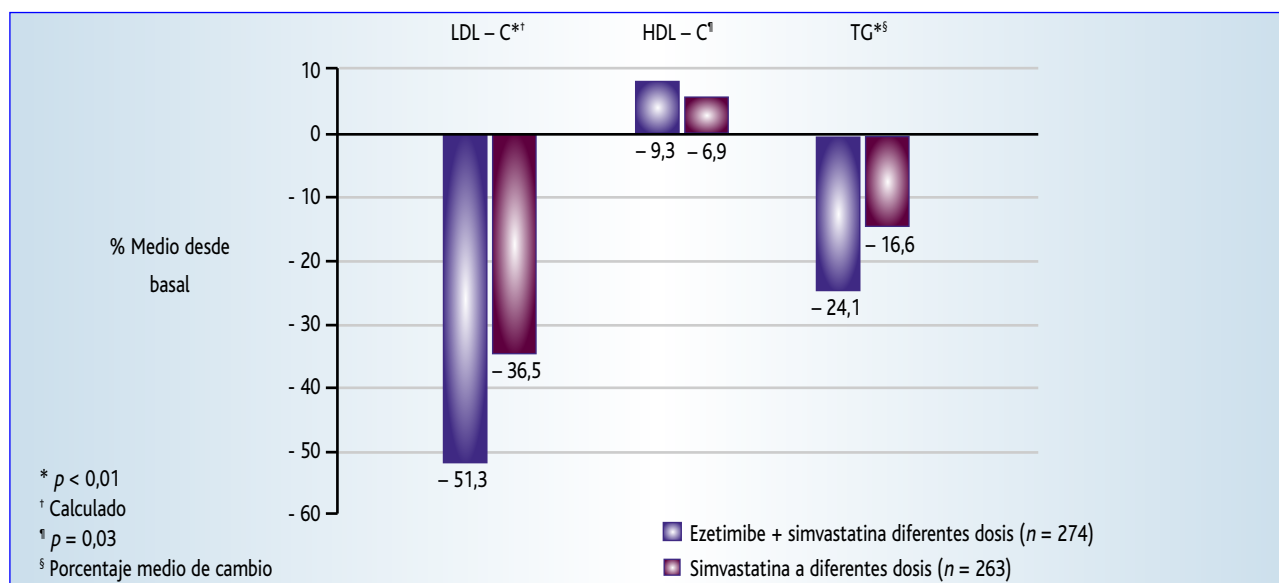


Fig. 10. Efecto de la asociación ezetimibe + simvastatina en hipercolesterolemia primaria. Modificado de Davidson MH. JACC 2002; 40:2125.

Han demostrado reducir los episodios coronarios en prevención primaria (*Helsinki Heart Study*), y frenar la progresión de la placa de aterosclerosis (estudios LOCAT, DAIS, BECAIT). En prevención secundaria, disminuyen los eventos coronarios con c - LDL normal y c - HDL bajo (estudio VA - HIT).

Tiene escasos efectos secundarios, de tipo gastrointestinal: dispepsia, náuseas, estreñimiento. Aumentan el riesgo de colestasis. Pueden aumentar las enzimas hepáticas y musculares, y pueden ser causantes de miositis y rabdomiolisis.

Se consideran de primera elección en el tratamiento de las hipertrigliceridemias. En general, son bien tolerados y se pueden asociar con estatinas en las hiperlipemias combinadas.

Ácidos grasos omega 3

Su mecanismo de acción es desconocido, pero se ha demostrado que disminuyen la síntesis de triglicéridos de forma relevante. Han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y total en pacientes en prevención secundaria (estudio GISSI).

Reducen la trigliceridemia un 20 - 35%, con leves descensos del colesterol total (un 10%) y elevaciones de cHDL de 10 a 30%. La posología son 4 gramos diarios.

Pueden provocar algunos efectos adversos: dispepsia, náuseas, trastornos gastrointestinales, sabor a pescado.

Se utilizan como segunda opción cuando los fibratos no son suficientes, especialmente en hipertrigliceridemias severas (superiores a 500 mg/dl). Como los fibratos, no son útiles en el tratamiento de la hiperquilomicronemia (déficit de la LPL).

Ácido nicotínico

Es el fármaco que más eleva cHDL de los actualmente disponibles (alrededor de 20%). Reduce además cLDL y triglicéridos en ese mismo porcentaje (Tabla 9).

Existen evidencias de que disminuye la morbilidad coronaria en prevención secundaria (*Coronary Drug Project*) y la mortalidad total, asociado a clofibrato (Estudio Estocolmo), reduce la progresión de la placa coronaria, asociado con colestipol o estatinas (estudios CLAS, FATS y HATS).

Su gran problema era la elevada incidencia de efectos secundarios, muy en concreto la gran vasodilatación cutánea responsable de prurito y gran rubor, lo que se intentaba mitigar con aspirina. No obstante, raro era el paciente que logra alcanzar el año de tratamiento con dosis adecuadas.

Sin embargo, en la actualidad hay un compuesto que lleva añadido laropirant, que reduce muchísimo el flush, lo que ha hecho que este fármaco tenga un resurgir con un futuro prometedor. Puede causar además dolor abdominal, úlcera, náuseas y vómitos. Causa en una pequeña porción de pacientes hepatotoxicidad, hiperglucemia o hiperuricemia, que son dosis dependientes.

Se debe iniciar la toma con dosis de 1 g diario y sólo después de un mes, si la tolerancia ha sido aceptable, se pasará a 2 g diarios.

Tratamientos combinados

Están indicados cuando no se logra el objetivo de cLDL.

En hipercolesterolemias puras, el primer fármaco será siempre una estatina, que se podrá combinar con ezetimibe, ácido nicotínico o resinas o fibratos. La alternativa más potente y con menos efectos secundarios es la primera, pero si hay cHDL bajo, la combinación con ácido nicotínico puede ser más interesante.

En dislipemias mixtas la primera opción sería estatinas y fibratos, aunque en un futuro inmediato la combinación con ácido nicotínico podría ser más ventajosa, ya que sube más cHDL y el descenso de triglicéridos podría ser similar. En estos casos,

Tabla 9. Cambios porcentuales de los parámetros lipídicos logrados con ácido nicotínico a distintas dosis

Dosis (mg)	C - LDL	C - HDL	TG	Lp(a)
1.500	- 5%	20%	- 22%	- 18%
2.000	- 16%	29%	- 29%	- 29%
4.500	- 21%	33%	- 34%	- 35%

es conveniente informar al paciente de los posibles síntomas adversos acompañantes.

En hipertrigliceridemias predominantes, el primer paso es confirmar que el paciente no está bebiendo nada de alcohol, y si no fuera así, se deben asociar ácidos omega 3 con los fibratos. Debe hacerse un control analítico cada 3 meses y un seguimiento al menos inicial en una unidad especializada. Entre un 0,1 y 0,7% de los que combinan estatinas y fibratos desarrollan miopatía. Esa combinación está contraindicada en ancianos y en insuficiencia renal o hepática.

Bibliografía

- Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:184-195.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte RW, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Hellemans I, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-2414.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370:1781-1790
- Ezetimibe-an update. *Drug Ther Bull* 2009;47:91-95.
- Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, Pilote L, Genest J, Eisenberg MJ. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122:962-968.
- Perry CM. Extended-release niacin (nicotinic acid)/laropiprant. *Drugs* 2009;69:1665-1669.
- Alvarez-Sala Walther LA, Muñoz Rivas N, Caño Hortonedas M, Teigell García L. Trastornos del metabolismo lipideo. En "Tratado de medicina interna", Perezagua Clamagrand C, ed. Editorial Ariel. Barcelona 2005; págs 2559-2593.

Aproximación al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del tiroides

E. Cancér, G. Cánovas

Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

Introducción

La patología tiroidea es una de las más prevalentes dentro de las enfermedades endocrinológicas. Además, en el momento actual, la determinación de hormonas tiroideas se ha generalizado tanto, que se realiza de forma rutinaria en cualquier ámbito asistencial. Esto lleva a un elevado número de diagnósticos subclínicos, que nos obligan a conocer adecuadamente esta patología para una correcta interpretación de los resultados.

En el siguiente capítulo exponemos, de forma resumida, una aproximación diagnóstica y terapéutica de las enfermedades tiroideas más prevalentes: el hipertiroidismo primario, las tiroiditis, el hipotiroidismo primario, y la enfermedad nodular tiroidea.

Hipertiroidismo

La tirotoxicosis es el síndrome clínico debido a la exposición de los tejidos a un aumento de las hormonas tiroideas circulantes. Cuando el exceso de hormonas se produce por una hiperactividad de la glándula tiroidea hablamos de hipertiroidismo primario.

La tirotoxicosis afecta al 0,5 - 2% de la población adulta, con una incidencia anual de 1 caso por cada 1.000 habitantes, tanto en población europea, americana como japonesa. Sin embargo, si se incluyen aquellos pacientes con TSH baja (y T4 libre normal), la prevalencia aumenta a un 3 - 4% de la población europea.

Es una enfermedad que afecta fundamentalmente al sexo femenino, con un predominio frente al sexo masculino de 7 - 8 veces mayor. Está presente sobretudo en la adolescencia, la edad fértil y en la menopausia. Así mismo, la carencia de yodo aumenta la prevalencia de tirotoxicosis espontánea o iatrogénica.

La causa más frecuente de tirotoxicosis es la Enfermedad de Graves - Basedow, responsable del 45 - 60% de los casos, seguida del bocio multinodular tóxico o enfermedad de Plummer (20%), y del adenoma tiroideo tóxico (20%).

Aproximación diagnóstica del paciente con tirotoxicosis

Para poder establecer un tratamiento correcto del hipertiroidismo es necesario sospecharlo, y una vez diagnosticado, llegar al diagnóstico etiológico.

Como en otras enfermedades, en la aproximación diagnóstica es fundamental realizar una correcta anamnesis y exploración física, que junto con una adecuada selección de pruebas complementarias nos permitirá llegar al diagnóstico.

Cuadro clínico

La clínica del paciente es variable, y dependerá del nivel de hormonas tiroideas, de la edad del paciente y de si el paciente presenta alguna patología de base que pueda empeorar con el hipertiroidismo. Tabla 1.

Una población especial es el anciano. En él es menos frecuente la clínica típica, existe menos taquicardia, menos temblor, etc, pero es más frecuente que aparezca apatía, y a veces el único signo que hace sospechar la presencia de tirotoxicosis es un fibrilación auricular de reciente comienzo.

Exploración física

Además de una exploración física completa, que nos permitirá detectar signos de disfunción tiroidea, en la práctica clínica es importante saber palpar el tiroides, y determinar la presencia o no de bocio, así como realizar una adecuada descripción del tiroides en la historia del paciente.

El tiroides se sitúa a 1 - 1,5 cms del yugulum esternalis. Se clasifica en tiroides normal o bocio grado I, II o III. Sigue vigente la clasificación dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tabla 2.

Pruebas complementarias

Pruebas de laboratorio:

Ante un paciente con sospecha clínica de tirotoxicosis, debemos realizar una analítica con **TSH y T4 libre (T4I)**. La determinación de T3 libre (T3I) está indicado cuando la T4I está en rango normal, para poder diagnosticar un hipertiroidismo por T3. Fig. 1.

Si se confirma el hipertiroidismo, entonces debemos llegar a diagnosticar la causa. Para ello, es importante preguntar en la anamnesis sobre **antecedentes** de enfermedad autoinmune, tanto **personales** como **familiares**, que orientaran hacia una enfermedad tiroidea autoinmune. Interrogaremos sobre antecedentes quirúrgicos: si ha sufrido previamente una cirugía

Tabla 1. Clínica de la tiroxicosis

	Síntomas	Signos
Cardiovascular	Palpitaciones (60%) Disnea de esfuerzo Angor	Taquicardia (60%) Fibrilación auricular (30%) Aumento presión del pulso
Digestivo	Aumento del ritmo intestinal (55%)	Hipertransaminasemia
Nervioso	Síntomas oculares Hiperhidrosis (50 - 90%)	Oftalmopatía (50 - 60%) Exoftalmos (25%) Retracción palpebral (38%) Temblor postural (40 - 97%)
Psicológico	Nerviosismo (80 - 90%) Insomnio Irritabilidad/labilidad emocional	
Endocrino	Pérdida de peso involuntaria (50 - 85%) Intolerancia al calor (40 - 90%) Hiperfagia Fatigabilidad Irregularidades menstruales	Bocio (35 - 100%) Thrill tiroideo (30 - 75%) Soplo tiroideo Ginecomastia
Osteomuscular	Debilidad muscular proximal Osteoporosis Edad ósea adelantada	
Piel - faneras	Fragilidad ungüeal Fragilidad capilar	Manos calientes (70%) Manos húmedas (75%) Mixedema pretibial (1%) Acropaquias

tiroidea, algún tratamiento con yodo, o radioterapia. Si vivía en una zona con déficit de yodo, y ahora consume sal yodada. Si se ha realizado alguna prueba con contraste radiológico en los últimos meses. Si ha tomado recientemente (en el último año), o en la actualidad algún fármaco como litio, amiodarona o interferón. Si ha parido, o ha presentado un aborto en los últimos 6 ó 12 meses. Debemos tener en cuenta que la enfermedad de Graves en personas con susceptibilidad genética, con frecuencia tiene un factor precipitante como una infección, un parto o un episodio de estrés emocional, lo que a veces dificulta el diagnóstico diferencial con la tiroiditis postparto, o la tiroiditis subaguda.

Así mismo, para la aproximación diagnóstica de la etiología, se solicitaran otras pruebas complementarias de laboratorio, como la **determinación de anticuerpos TSI**, **anticuerpos antiTPO**, un **hemograma** y en ocasiones una **VSG**.

Los **anticuerpos TSI** son específicos de la enfermedad de Graves Basedow. Son inmunoglobulina G, que se une al receptor de TSH activando la proteína G que es la responsable de la hiperplasia - hipertrofia de las células tiroideas, y de la hipersecreción hormonal. Su determinación no se hace de forma rutinaria en todos los centros asistenciales, y cuando se puede solicitar el resultado suele tardar varias semanas.

Los **anticuerpos antiTPO** son las inmunoglobulinas bloqueantes del receptor de TSH, que pueden circular de forma

concomitante junto con los TSI en la enfermedad de Graves. Se realizan de forma rutinaria en cualquier ámbito asistencial, a diferencia de los TSI. Por tanto, si no disponemos de anticuerpos TSI, ante un paciente con clínica de hipertiroidismo sugerente de enfermedad de Graves (no con clínica de tiroiditis), con una determinación hormonal de hipertiroidismo primario, con la presencia de anticuerpos antiTPO positiva, debemos sospechar igualmente una enfermedad de Graves.

El hemograma detecta con frecuencia leucopenia y neutropenia secundaria al propio hipertiroidismo, que mejorara de forma paralela al cuadro clínico.

La VSG se solicitará en aquellos casos en que se sospeche una tiroiditis subaguda.

Pruebas de imagen:

Si a pesar de la anamnesis, exploración y las determinaciones analíticas existen dudas sobre el diagnóstico etiológico, se puede solicitar una **gammagrafía tiroidea con Tc**.

La imagen gammagráfica es muy característica en cada una de las causas de tirotoxicosis (Tabla 8).

En aquellos casos en que se sospeche la presencia de nódulos, se solicitará una **ecografía tiroidea**.

Tabla 2. Grados de bocio según la OMS

Grado 0	No palpable, o palpable pero menor que la falange del pulgar del examinador
Grado I	Ia: palpable mayor que la falange del pulgar del examinador, pero no visible extensión del cuello Ib: palpable mayor que la falange del pulgar del examinador, y visible en extensión del cuello
Grado II	Visible con el cuello en posición normal
Grado III	Visible a distancia

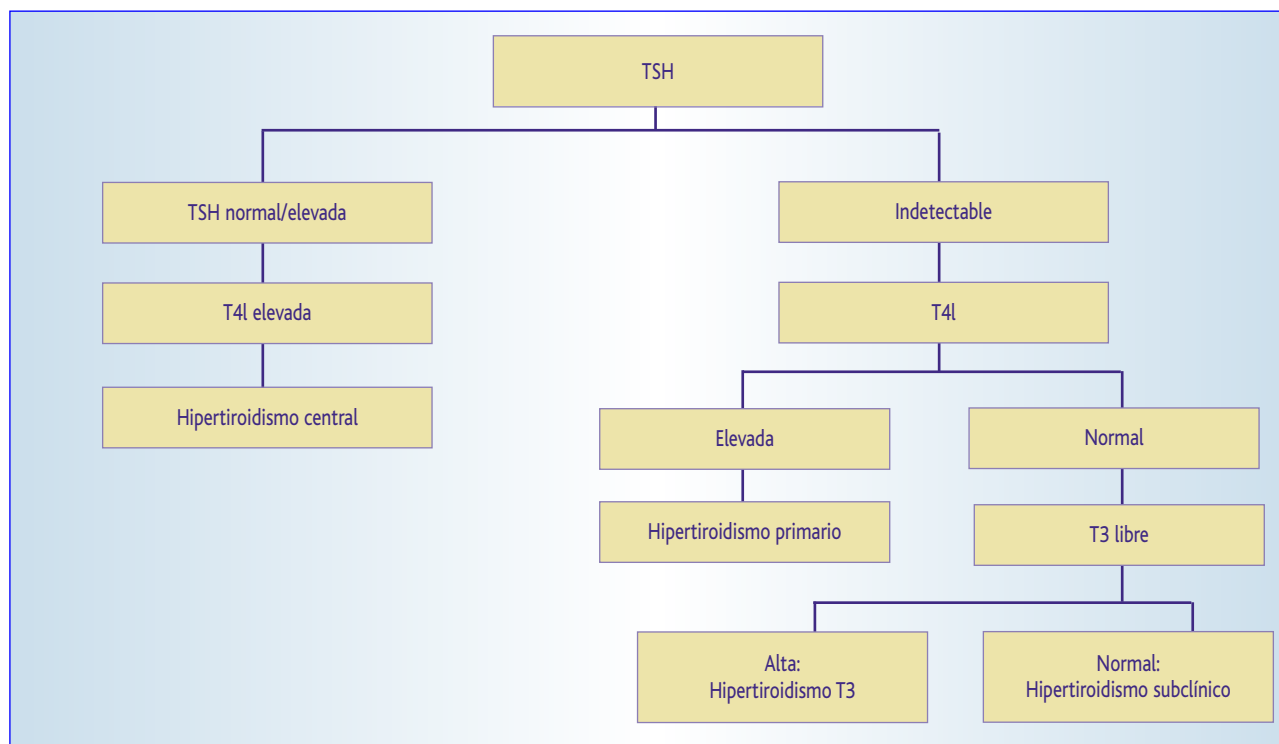


Fig. 1. TSH y T4l en el hipertiroidismo. Diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo central y primario.

Aproximación terapéutica del paciente con hipertiroidismo

El tratamiento del hipertiroidismo primario como hiperfunción de la glándula tiroidea

En la enfermedad de Graves Basedow existe todavía una falta de acuerdo sobre si plantear un tratamiento definitivo desde el diagnóstico de la enfermedad, o hacer un ciclo de tratamiento médico con antitiroideos (ATS). Los endocrinólogos americanos siguen siendo partidarios en su gran mayoría de plantear un tratamiento definitivo con Yodo radiactivo (I^{131}). En cambio, las sociedades europeas y japonesa defienden el tratamiento con ATS en un ciclo largo, por la posibilidad de remisión en un elevado porcentaje de pacientes, con una recidiva de sólo el 38% de los pacientes en ciclos de más de 18 meses de tratamiento.

Tratamiento farmacológico del hipertiroidismo primario por Enfermedad de Graves:

En este momento el tratamiento inicial de la enfermedad de Graves en España, se basa en el uso de ATS, asociado a tratamiento sintomático.

– Tratamiento sintomático:

Para mejorar la clínica, en espera de que hagan efecto los ATS se utilizan β - bloqueantes, como el propranolol. La dosis de propranolol puede ser de 10 - 40 mg/8 h según la intensidad de la sintomatología. (Antes de iniciar el tratamiento con propranolol se aconseja realizar un electrocardiograma).

– Tratamiento con fármacos antitiroideos:

Existen 3 fármacos ATS en el mercado: el metimazol, el carbimazol y el propiltiouracilo. Este último se utiliza en los países anglosajones. Además, se debe prescribir, cuando hay alergias no cruzadas a las otras tionamidas, o en casos de embarazo y lactancia. En España se obtiene, mediante anexo específico, en medicación extranjera.

Efectos secundarios de los antitiroideos:

Es importante conocer los efectos secundarios de los ATS porque algunos son muy frecuentes, y otros, aunque menos frecuentes, son muy graves.

En el caso del metimazol (MTZ) los efectos secundarios son dosis dependientes, aspecto que no está tan claro en el caso del propiltiouracilo (PTU). Tabla 3.

Tabla 3. Efectos secundarios de los antitiroideos

- Rash, prurito, artralgias, intolerancia gástrica (10%)
- Hipertransaminemia transitoria (15 - 30%)
- Agranulocitosis aguda tóxica - alérgica: neutrófilos < 500/mm³
- Hepatitis inmunoalérgica y vasculitis mediada por ANCA (PTU)

La agranulocitosis aguda tóxica - alérgica es la complicación más graves, pero también la menos frecuente. Ocurre en el 0,1 - 0,35% de los pacientes en tratamiento con MTZ, y en el 0,37 - 0,4% de los que siguen tratamiento con PTU. Suele producirse en los primeros 3 meses de tratamiento, aunque se han descrito algunos cuadros más tardíos. En el caso del MTZ parece ser dosis dependiente, por lo que con dosis de 10 mg o menores es más infrecuente. De ahí que el MTZ se considere un fármaco mas seguro.

Ante la presencia de menos de 1.500 neutrófilos se recomiendan suspender el tratamiento con ATS. No olvidar que el propio hipertiroidismo puede producir leucopenia y neutropenia, por lo que es importante conocer de qué valor de neutrófilos partimos al iniciar el tratamiento.

No esta claro si es mejor hacer hemogramas durante el tratamiento para un diagnóstico precoz de la agranulocitosis, o si es suficiente con dar indicaciones al paciente sobre su sospecha clínica, y como actuar en ese caso. La mayoría de los autores consideran que tiene mas valor indicar al paciente que ante fiebre o dolor de garganta, suspenda el antitiroideo y acuda a un servicio de urgencias donde se le realice un hemograma, que realizar hemogramas de repetición en el seguimiento.

Dosis recomendada del antitiroideo:

Los ATS inhiben la oxidación y la organificación del yodo, bloqueando así la síntesis de hormonas tiroideas. A mayor dosis más rápido se produce el bloqueo. El PTU tiene la ventaja de que altera la conversión de T4 en T3 en los tejidos periféricos, lo que aumenta su eficacia. Esto es muy útil en los casos de hipertiroidismos graves.

La dosis debe ser individualizada. Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis de metimazol o carbimazol de 10 - 40 mg/día (en enfermedad moderada: 20 mg/día, en enfermedad severa: 40 - 60 mg/día). Se pueden dar repartidos en 3 tomas, que es lo más habitual, o en una sola dosis, ya que su concentración intratiroidea es elevada. Si utilizamos PTU la dosis inicial será de 100 - 450 mg/día repartida en 3 tomas (en enfermedad moderada: 150 mg/día, en enfermedad severa: 300 - 450 mg/día).

La dosis se reduce inicialmente a las 3 - 4 semanas, en espera del primer control analítico de TSH/T4I, y posteriormente, y si la evolución lo permite, progresivamente, hasta alcanzar la menor dosis efectiva.

En algunos casos, con dosis muy bajas de antitiroideos se produce un hipotiroidismo yatrogénico, y es necesario asociar levotiroxina para alcanzar el eutiroidismo. Esto se denomina tratamiento *bloqueo - sustitución*.

Periódicamente se deben realizar determinaciones de hormonas tiroideas. Se aconseja que sean cada 4 - 8 semanas hasta

que el paciente este eutiroideo, y posteriormente puede reducirse la frecuencia, aunque habrá que individualizar en cada caso.

Así mismo, se puede solicitar un hemograma para comprobar la evolución de la neutropenia, y niveles de TSI. No todos los autores consideran necesaria la determinación de TSI periódica ya que aunque se ha hablado del posible papel inmunosupresor de los antitiroideos, en la actualidad se considera que lo que mejora la inmunidad, y con ello reduce el nivel de TSI, es el tiempo que el paciente permanece eutiroideo. A mayor tiempo mejor. Pero no debemos olvidar que el nivel de TSI nos dará información sobre la actividad de la enfermedad, antes de retirar el tratamiento.

El tratamiento se mantiene entre 12 y 24 meses, con una tasa de recidivas a los 4 años del 38% en los casos que mantienen el tratamiento más de 18 meses.

Tratamiento de la recidiva de la Enfermedad de Graves Basedow:

En el caso de recidiva se debe plantear tratamiento definitivo con I¹³¹, o con cirugía.

Normalmente es una decisión consensuada con el paciente, que deberá en lo posible entender lo que suponen ambos tratamientos, y sus posibles complicaciones.

- Tratamiento con Yodo radiactivo (I¹³¹):

El I¹³¹ es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Se considera cómodo, eficaz, y seguro.

Se alcanza el eutiroidismo a las 4 - 6 semanas de recibir la dosis de yodo, y su efecto dura hasta 6 meses.

Su principal complicación es que produce un 20% de casos de hipotiroidismo primario permanente durante el primer año, con un riesgo acumulado del 3 - 5% por cada año que pasa. Por eso el paciente que ha recibido I¹³¹ deberá realizarse una determinación de TSH anual de por vida.

Otros posibles efectos secundarios del tratamiento con I¹³¹ son dolor local, náuseas, crisis tirotóxica, y empeoramiento de la oftalmopatía.

La presencia de oftalmopatía tiroidea puede ser una contraindicación para el tratamiento con I¹³¹. En los casos en que presentando exoftalmos al paciente se le indique tratamiento con I¹³¹ se aconseja pautar corticoides previo, y durante el mes siguiente a haber recibido el yodo para evitar el empeoramiento, a dosis de prednisona 0,3 - 0,5 mg/kg/día en pauta descendente.

El tratamiento con ATS antes del tratamiento con I¹³¹ no es imprescindible. Se aconseja en pacientes con hipertiroidismo severo, ancianos y cardiopatas para evitar el desarrollo de una crisis tirotóxica, o de complicaciones cardíacas.

El I¹³¹ esta contraindicado en la gestación y la lactancia. Así mismo, se desaconsejará la gestación en los 6 meses siguientes al tratamiento.

Tabla 4. Indicaciones de cirugía en la enfermedad de Graves Basedow

- Gran bocio con síntomas compresivos.
- Nódulo sospechoso de malignidad.
- Deseo de gestación en poco tiempo.
- Preferencia por parte del paciente.
- Embarazo o lactancia.
- ¿Jóvenes, varones?

- Tratamiento quirúrgico:

La cirugía como tratamiento curativo de la Enfermedad de Graves es una tiroidectomía total, y se indica en los casos recogidos en la Tabla 4.

En los casos en que el paciente se remita a cirugía, como es evidente será preciso realizar previamente tratamiento con ATS para alcanzar el eutiroidismo.

Tratamiento del hipertiroidismo primario por adenoma tiroideo tóxico (ATT) y bocio multinodular tóxico (BMN tóxico):

La evolución natural de esta enfermedad nodular es el aumento progresivo del tamaño del bocio nodular y el agravamiento de la hiperfunción.

La evaluación de los nódulos es similar a la que se debe realizar en la enfermedad nodular tiroidea única o múltiple normofuncional o con hipotiroidismo. (Ver el apartado: Aproximación diagnóstica del paciente con enfermedad tiroidea nodular).

Desde el diagnóstico se debe plantear un tratamiento definitivo con I^{131} o cirugía. Mientras se realiza el estudio que permita establecer cual es la mejor opción terapéutica se iniciará tratamiento con ATS que permitirá alcanzar el eutiroidismo, y preparar al paciente.

La cirugía se reserva para pacientes jóvenes con bocio grande, síntomas compresivos, nódulos mayores de 4 cm, ante la presencia de un nódulo sospechoso, por preferencia del paciente, y para aquellos casos que han recibido varias dosis de I^{131} sin éxito.

Crisis tirotóxica

Es un cuadro clínico grave, pero poco frecuente, llamado también "tormenta tiroidea". Supone la máxima expresión de la tioroxicosis, con una manifestación exagerada de todos los síntomas, y que llega a desencadenar disfunción orgánica cerebral, cardiovascular y hepática. Presenta un signo común: la fiebre no explicada por otras causas.

El paciente suele tener una enfermedad de Graves Basedow no diagnosticada, y con frecuencia existe un proceso desencadenante, como una cirugía, una infección, etc, de base.

Hipertiroidismo subclínico

A la presencia de TSH baja, con T4I normal se le denomina, de forma un tanto confusa, hipertiroidismo primario subclínico. La

Tabla 5. Causas de hipertiroidismo primario subclínico**Exógeno:**

- Sobredosificación de hormona tiroidea.

Endógeno:

- Bocio multinodular pretóxico.
- Adenoma tiroideo pretóxico.
- 1ª fases de tiroiditis (subaguda, silente o postparto).
- Enfermedad de Graves incipiente.

Tabla 6. Clasificación clínica de las tiroiditis**Con dolor**

- Tiroiditis aguda infecciosa.
- Tiroiditis subaguda (Tiroiditis de Quervain).
- Tiroiditis post - radiación.
- Tiroiditis por trauma.

Sin dolor

- Tiroiditis silente.
- Tiroiditis postparto.
- Tiroiditis crónica linfocitaria (Enfermedad de Hashimoto).
- Tiroiditis crónica fibrosa (Riedel).
- Tiroiditis por drogas.

generalización de la determinación de hormonas tiroideas en distintos ámbitos ha llevado a detectar con frecuencia alteraciones analíticas hormonales que no corresponden realmente a alteraciones del funcionamiento del tiroides. Es decir, no siempre la presencia de una TSH baja con una T4I normal es indicativo de una hiperactividad tiroidea subclínica, o de una tioroxicosis subclínica. A veces es debido a que el paciente está en tratamiento con fármacos como los corticoides, o la dobutamina, que disminuyen el nivel de TSH por acción a nivel hipotalámico (TRH), o el paciente es un paciente crítico que está desarrollando un síndrome del eutiroides enfermo (TSH baja, T4I normal o baja, y T3I baja). Para evitar confusiones en el diagnóstico se aconseja no solicitar TSH en pacientes críticos salvo que se sospeche una hipofunción hipofisaria. El eutiroides enfermo no precisa tratamiento y el hipotiroidismo secundario sí. Otras veces son pacientes con cáncer de tiroides en los que el tratamiento con levotiroxina tiene como objetivo lograr la supresión de la TSH.

Por otro lado es frecuente que en población anciana se realicen determinaciones de hormonas tiroideas, y a su vez es frecuente que esta población presente un BMN pretóxico. Este se considera una "enfermedad de ancianos", con una incidencia mayor a partir de los 60 años.

La Asociación Americana de Tiroides recomienda el screening de TSH en ancianos, para anticiparse a la aparición de un hipertiroidismo clínico. La determinación rutinaria en la práctica hospitalaria permite detectar un 1,3% de pacientes con TSH indetectable. La mayoría de estos casos, corresponde a un BMN, y de esos hipertiroidismos subclínico un 5% al año progresarán a un hipertiroidismo clínico, sobretudo si se dan suplementos de yodo o si reciben tratamiento con amiodarona.

Se sabe que cuando la TSH es indetectable ($< 0,1$ mUI/l) el riesgo de fibrilación auricular (FA) es 3,1 veces mayor que si la

Tabla 7. Fases clínicas y analíticas de la tiroiditis subaguda

1º fase (duración de 1/2 - 2 meses):	Hipertiroidismo analítico (TSH baja, T4I alta).
2º fase (duración de 1 - 4 meses):	Hipotiroidismo analítico (T4I baja con TSH alta o con TSH normal).
3º fase de recuperación:	Hormonas normales.

TSH es normal. En cambio una TSH baja pero detectable (0,1 - 0,4 mUI/l) no se asoció a FA. Por otro lado, la normalización de la TSH no parece contribuir a revertir la FA a ritmo sinusal. Por tanto, la razón para tratar el hipertiroidismo subclínico, no solo está en adelantarse al desarrollo de un hipertiroidismo clínico, sino también en prevenir la FA. Además, el tratamiento del hipertiroidismo subclínico parece prevenir la osteoporosis.

A la hora de interpretar una TSH baja, con T4I normal es aconsejable en primer lugar: una **palpación cervical** para descartar la presencia de una enfermedad nodular. Así mismo, se aconseja realizar una **segunda determinación** que sirva de confirmación, junto con la que se podrán realizar niveles de **T3I** (para descartar un hipertiroidismo por T3), **anticuerpos antiTPO**, y **anticuerpos TSI**, que orientarán sobre la etiología.

Por otro lado, se deberá **interrogar al paciente de forma dirigida** sobre: el consumo de sal de mesa yodada, la realización de pruebas diagnósticas con contraste yodado en los últimos 12 meses, si está o ha estado recientemente en tratamiento con corticoides, parto reciente, cuadro de infección de vía respiratoria alta actual o reciente, **antecedentes** de patología autoinmune o patología tiroidea. En la Tabla 5 se recogen las posibles causas.

Con respecto a la actitud terapéutica, si la TSH está levemente baja (0,4 - 0,1 mUI/l) se aconseja seguimiento y control evolutivo; si la TSH está suprimida (< 0,1 mUI/l) y el paciente presenta riesgo de padecer alteraciones cardíacas u óseas se deberá realizar un tratamiento definitivo.

Manejo clínico de los pacientes con tiroiditis

Las tiroiditis son un grupo de enfermedades del tiroides caracterizadas por la presencia de alguna forma de inflamación tiroidea.

Se pueden clasificar según la presencia o no de dolor en la zona tiroidea. Tabla 6.

Tiroiditis aguda infecciosa o piógena

La tiroiditis más grave, con una mortalidad de hasta el 10%, pero la menos frecuente es la tiroiditis aguda infecciosa o piógena.

Es producida por gérmenes que llegan al tiroides por el torrente sanguíneo, o a veces por una fístula a nivel del seno piriforme.

Generalmente el germen causante es un *Staphylococcus aureus*, o un *Streptococcus piógenes*, pero a veces puede ser un gram negativo.

El **cuadro clínico** se caracteriza por la presencia de dolor en la cara anterior del cuello, de aparición súbita (habitualmente unilateral), acompañado de fiebre alta, y alteración del estado general. No se acompaña de síntomas de disfunción tiroidea, ya que las hormonas tiroideas son normales.

En la **exploración física** es frecuente encontrar, no sólo un tiroides aumentado de tamaño, sino lo que parece una masa cervical fluctuante.

La determinación de hormonas tiroideas será normal. Entre las **pruebas complementarias** que se deben solicitar están: un hemograma que detectará leucocitosis con desviación izquierda, hemocultivos, y para llegar al diagnóstico, una ecografía cervical, que detectará un absceso intratiroides. Este debe ser puncionado para poder realizar un cultivo microbiológico de la muestra.

En cuanto se sospecha el cuadro se debe iniciar **antibioterapia empírica**. En algunos casos es preciso la cirugía para su resolución.

Tiroiditis subaguda o de Quervain

La tiroiditis más frecuente, y además la causa más frecuente de dolor tiroideo, es la tiroiditis subaguda o de Quervain.

El cuadro es producido por una infección vírica (adenovirus, enterovirus, coxavirus, sarampión, etc), que dará lugar a una respuesta inmune mediada por linfocitos T que produce la inflamación del tiroides, y la rotura de los folículos tiroideos. Esta respuesta inmune es transitoria.

La clínica característica es la presencia de dolor (96%) en la cara anterior del cuello, que puede estar irradiado a mandíbula u oído, de instauración brusca o progresiva. Si no existe dolor se debe dudar del diagnóstico de una tiroiditis subaguda.

En la anamnesis el paciente refiere el antecedente de una infección del tracto respiratorio superior, con mialgias, malestar, y fiebre. Además, en un 50% de los casos el paciente presentará síntomas de disfunción tiroidea.

En la **exploración física** se detecta un bocio doloroso difuso, a veces focal, y signos de disfunción tiroidea si ésta está presente (taquicardia, temblor, etc).

El cuadro cursa en 3 fases, que se exponen en la tabla 7.

Las **determinaciones analíticas** pueden detectar una de las fases, según el momento de la extracción.

El 95% de los pacientes llega a la tercera fase, es decir, se curan.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial tirotoxicosis

Etiología	Edad	Evolución síntomas	Tiroides	Datos analíticos	Gammagrafía
Enfermedad de Graves Basedow	20 - 40 años	1 - 3 meses	Bocio difuso Thrill - soplo	TSI ++	Hipercaptación difusa
BMN tóxico	> 50 años	Variable	Bocio polilobulado (BMN)	Acs antiTPO -	Captación aumentada, parcheada
Adenoma tóxico	30 - 50 años	Variable	Nódulo tiroideo	Acs antiTPO	Hipercaptación focal
Tiroiditis subaguda	Cualquier edad	Tras viriasis Corta duración	Tiroides doloroso (difuso o nodular)	Acs antiTPO - (10 - 40% +) VSG elevada	Hipocaptación
Tiroiditis postparto o indolora	20 - 40 años	Leves. Postparto	Ligeramente agrandado Anodino	Acs antiTPO ++	Hipocaptación
Inducido por yodo	Cualquier edad	Tras exposición a I ⁻ en área iododeficiente	Inespecífico	BMN de base	Hipocaptación

Los anticuerpos antitiroideos pueden estar ligeramente positivos. La VSG suele estar elevada, apoyando el diagnóstico. Puede haber o no leucocitosis, u otros reactantes de fase aguda (RFA) elevados.

Un 5 - 10% desarrollan un hipotiroidismo permanente, y un 2% recidivarán.

El diagnóstico de confirmación en la fase de hipertiroidismo lo da la gammagrafía tiroidea. De forma característica existe una hipocaptación de todo el tiroides. Se denomina "gammagrafía blanca". Si se realiza en fase de recuperación la captación del trazador puede ser irregular.

El **tratamiento de la tiroiditis subaguda es sintomático**. Ácido acetil salicílico (AAS) a dosis de 500 mg/6 h, o AINES como el ibuprofeno a dosis de 600 mg/6 - 8 h.

Si el dolor es muy intenso, o existe una escasa respuesta a la AAS o AINES, se pueden pautar corticoides, a dosis de prednisona 40 mg/día, durante 7 días, con una reducción progresiva, en las próximas 4 - 6 semanas.

Si el paciente presenta mucha sintomatología de hipertiroidismo se puede pautar propranolol (10 - 40 mg/8 h).

Dado que la mayoría de las veces el diagnóstico es clínico, no se disponen de pruebas de confirmación, y por tanto se inicia tratamiento por la sospecha clínica, si no existe mejoría evidente con el tratamiento en 2 - 3 días se debe poner en duda el diagnóstico de sospecha.

En algunos casos la fase de hipotiroidismo (segunda fase) puede ser muy pronunciada, y prolongada, y requiere iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis de 50 a 100 µg/día. En los casos en que se inicie levotiroxina, se debe realizar un control hormonal a los 2 - 3 meses, para poder establecer si se está recuperando la fase de hipotiroidismo, o si esta situación es permanente. No debemos olvidar que según las series, el 5 -

10% presentarán un hipotiroidismo permanente.

Tiroiditis silente

También llamada tiroiditis linfocitaria subaguda. Se considera una variante de la tiroiditis crónica linfocitaria.

Se caracteriza por un **tiroides ligeramente agrandado, no doloroso, en un paciente con síntomas de hipertiroidismo de intensidad leve - moderada**.

El riesgo de desarrollar este cuadro es mayor si el paciente presentaba anticuerpos antitiroideos positivos, o antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune.

Análíticamente pueden aparecer las 3 fases, al igual que en la tiroiditis subaguda. Tabla 7.

En algunos casos el diagnóstico es casual (sin síntomas).

Es frecuente la recidiva, hasta en el 10% de los casos, y un 50% desarrollarán una enfermedad tiroidea autoinmune.

Tiroiditis postparto

Su etiopatogenia es similar a la de la tiroiditis silente. Se caracteriza por la presencia de un **pequeño bocio difuso sin dolor, acompañado o no de síntomas de disfunción, en una mujer con antecedentes de un parto o aborto en los últimos 6 - 12 meses**.

El riesgo es mayor (25%) si la paciente ha tenido durante la gestación anticuerpos antitiroideos positivos, o si es una mujer con diabetes mellitus tipo 1.

El 20 - 30% tiene el cuadro característico de hipertiroidismo, que puede comenzar de 1 a 6 meses tras el parto, y durar de 2 a 8 semanas. Un 40 - 50% de las pacientes se diagnostican en la fase de hipotiroidismo, que puede durar hasta 6 meses.

Tabla 9. Diagnóstico diferencial entre Tiroiditis de Quervain, Tiroiditis aguda infecciosa, y hemorragia dentro de un nódulo

Tiroiditis subaguda (de Quervain)	Tiroiditis aguda infecciosa	Hemorragia de un nódulo tiroideo
- Bocio doloroso. - Antecedente: infección TRS. - RFA altos. - TSH baja, alta ó normal. - TSI neg, ATAS ±. - Ecografía: hipoeogenicidad focal o difusa, escasa vascularización.	- Bocio doloroso, unilateral, generalmente de instauración súbita, masa fluctuante. - Síntomas de infección: MEG, fiebre. - RFA altos. - TSH normal. TSI -, ATAS -. - Ecografía: área de hipoeogenicidad focal. - PAAF: Diagnóstica.	- Bocio doloroso, unilateral, generalmente de instauración súbita. - No síntomas infecciosos. - RFA normales. - TSH normal. - TSI -, ATAS -. - Ecografía: nódulo tiroideo con componente hemorrágico.

A diferencia de la tiroiditis silente los anticuerpos antitiroideos son muy positivos, y en el 25 - 50% de los casos se desarrollará un hipotiroidismo permanente.

No se debe olvidar que es recurrente en posteriores gestaciones.

Al igual que en la tiroiditis silente estas pacientes no suelen precisar tratamiento ya que normalmente presentan un cuadro leve y transitorio. Si existen síntomas de hipertirodismo, se puede pautar propranolol, y si existe una fase de hipotiroidismo muy pronunciado, y prolongado, se puede iniciar tratamiento con levotiroxina sódica a dosis de 50 a 100 mcg. Recordar que en estos casos se aconseja realizar un control hormonal a los 2-3 meses, para poder establecer si se esta recuperando la fase, o estamos ante un hipotiroidismo permanente.

En todos los pacientes que hayan presentado algún tipo de tiroiditis, aunque el cuadro se haya resuelto, se aconseja realizar una determinación de TSH anual para comprobar la estabilidad de la función tiroidea.

Diagnóstico diferencial de tirotoxicosis

En la práctica clínica debemos ser capaces de diferenciar las distintas causas de tirotoxicosis. Sus principales datos diferenciales se recogen en la Tabla 8.

Diagnóstico diferencial del dolor en cara anterior del cuello

Así mismo debemos conocer las características principales de las 3 causas más frecuentes de dolor en la cara anterior del cuello: la tiroiditis subaguda, que es frecuente y benigna, la tiroiditis aguda piógena, infrecuente pero muy grave, y la hemorragia del nódulo tiroideo. Sus principales datos diferenciales se recogen en la Tabla 9.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es el síndrome clínico que se produce por la falta de hormonas tiroideas en los tejidos.

El hipotiroidismo clínicamente sintomático tiene una prevalencia del 2 - 3,5% en las mujeres, y del 0,2 - 0,6% en los varones. Si incluimos el hipotiroidismo primario subclínico entonces llega a afectar al 11,6% de las mujeres, y al 2,9% de los varones, y en algunas series, hasta al 20% de mujeres mayores de 60 años.

Es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres, en una proporción mayor que en el hipertirodismo: 10 casos por cada varón enfermo.

El 98% de los casos de hipotiroidismo primario es debido a fallo de la glándula, y la causa más frecuente es la tiroiditis crónica linfocitaria, o también llamada tiroiditis crónica autoinmune (Tabla 10).

El hipotiroidismo secundario o central (fallo tiroideo de origen hipofisario o hipotalámico) es mucho más infrecuente, y además raro cuando aparece aisladamente, ya que generalmente cuando se afecta el eje tiroideo ya están afectados el eje gonadal y el eje adrenal. Plantea en un paciente crítico el diagnóstico diferencial con el síndrome del eutiroideo enfermo grave, en el que la TSH y la T4I también pueden estar bajas.

Aproximación diagnóstica del paciente con hipotiroidismo

Cuadro clínico

La clínica del paciente es variable, y dependerá del nivel de hormonas tiroideas, de la edad del paciente y de si el paciente presenta alguna patología de base que pueda empeorar con el hipotiroidismo (Tabla 11).

Pruebas complementarias

Pruebas de laboratorio:

El diagnóstico se realiza con la determinación hormonal de TSH y T4I. (Fig. 2).

Una vez se ha confirmado, son los datos recogidos en la anamnesis con los antecedentes, y alguna otra prueba analítica como la determinación de anticuerpos antitiroideos antiTPO, la que nos podrá dirigir hacia el diagnóstico etiológico.

Tabla 10. Causas del hipotiroidismo primario

- Tiroiditis crónica autoinmune: AntiTPO +.
- Déficit del aporte de yodo.
- Defectos en la síntesis o secreción de las hormonas tiroideas: alteración del transporte, utilización o en la organificación del I₂, déficit en la síntesis de tiroglubulina.
- Otros: cirugía, radioyodo, radioterapia, tiroiditis, enfermedades infiltrativas, litio, amiodarona, agenesia tiroidea, etc.

Tabla 11. Clínica del hipotiroidismo

	Síntomas	Signos
Generales	Astenia Intolerancia al frío Ganancia ponderal	"Facies hipotiroidea": piel gruesa y áspera, edema periorbitario, macroglosia, engrosamiento de mucosas faríngeas y laríngeas (disfonía) Palidez Frialdad cutánea Hipofunción de glándulas sudoríparas y sebáceas Coloración amarillenta Hipercolesterolemia
Digestivo	Estreñimiento	Malabsorción
Respiratorio	Hipoventilación SAOS (macroglosia)	Derrame pleural
Cardiovascular	Disnea de esfuerzo (IC)	Bradicardia Derrame pericárdico
Hematológico		Anemia normocítica normocrómica Anemia macrocítica (déficit Vit. B ₁₂) Adhesión plaquetaria Alteración de la coagulación
Gonadal	Disminución de la libido Anovulación Oligospermia Disfunción erectil	Retraso puberal
Neuromuscular	Falta de memoria Depresión Paranoia Alteración de la visión nocturna Hipoacusia de percepción Mialgias Pérdida de fuerza Calambres Fatigabilidad	Bradilalia Bradipsiaquia Falta de memoria Retraso en la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos Aumento de CK

Pruebas de imagen:

Si se palpa bocio o se sospecha la existencia de nódulos se solicitará una **ecografía tiroidea**.

Tiroiditis crónica autoinmune

Esta enfermedad es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario. Tiene carácter familiar, y es más frecuente en mujeres.

La presencia de anticuerpos antiTPO positivos confirma el diagnóstico de **tiroiditis crónica autoinmune**.

Cuando existe bocio se habla de enfermedad de Hashimoto. El bocio puede ser difuso o un BMN.

En un pequeño porcentaje de pacientes la enfermedad se manifiesta inicialmente con un cuadro de hipertiroidismo clínico y analítico (Hashitoxicosis), con anticuerpos antiTPO muy positivos, y TSI negativos, y una gammagrafía tiroidea con captación irregular. Estos casos normalmente se confunden con una enfermedad de Graves, ya que no solemos disponer de los anticuerpos TSI hasta

pasadas unas semanas. Se debe sospechar si a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con antiroides, el paciente presenta un hipotiroidismo franco o una corrección "excesiva" para el tiempo de tratamiento. Si se sospecha se recomienda reducir la dosis de antiroides, y realizar controles frecuentes, ya que evolucionará espontáneamente a un hipotiroidismo primario.

Aproximación terapéutica del paciente con hipotiroidismo

El tratamiento del hipotiroidismo primario se realiza con levotiroxina sódica, que debe tomarse en ayunas, y cuya dosis, en los casos de hipotiroidismo primario franco, se puede estimar como 1,5 - 1,8 µg/kg/día.

Se sabe que su absorción está disminuida si se toma junto a hierro, soja u omeprazol, de ahí que se aconseje separar de la toma de estos productos un mínimo de 3 horas aproximadamente.

Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis progresivas, salvo en el caso de gestación en curso, o tras la cirugía o el trata-

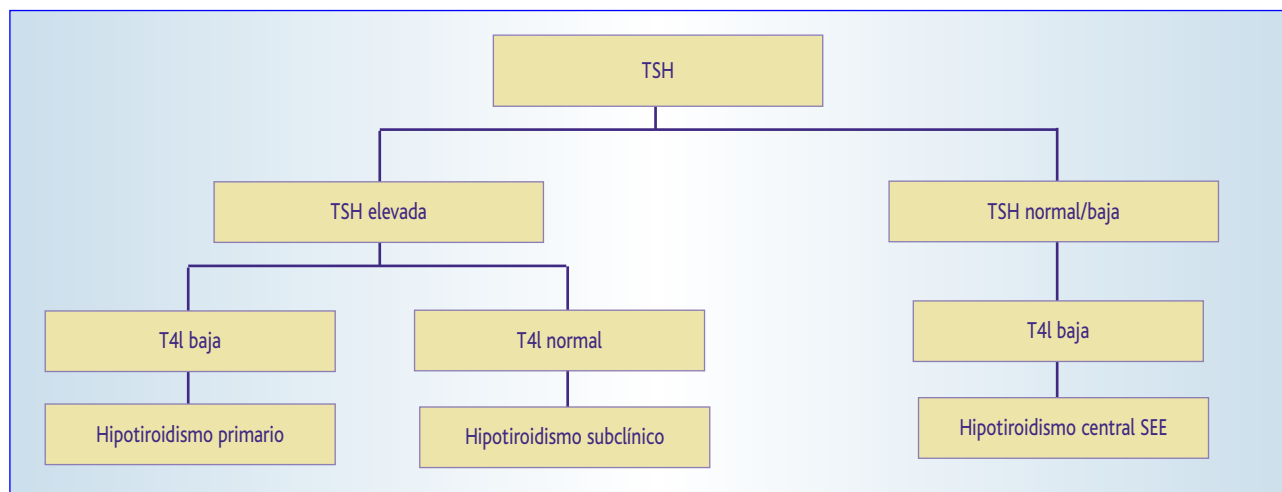


Fig. 2. TSH y T4l en el hipotiroidismo. Diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y primario. SEE: Síndrome del Eutiroides Enfermo.

Tabla 12. Factores de riesgo para la progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo clínico

- Concentraciones de TSH > 10 mU/L.
- Anticuerpos antitiroideos.
- Edad avanzada.
- Bocio.
- Antecedentes de hipertiroidismo tratado con cirugía/I¹³¹ o de tiroidectomía parcial.
- Sexo femenino.
- Fármacos que afectan al metabolismo del yodo/hormonas tiroideas.

miento con I¹³¹ del cáncer de tiroides. Así mismo, es importante recordar que en ancianos o pacientes con cardiopatía, el inicio todavía debe ser con menos dosis (12,5 - 25 µg/día), y con un aumento progresivo más lento para evitar complicaciones, ya que la hormona tiroidea aumenta la demanda de oxígeno por el miocardio.

Hipotiroidismo subclínico

Se habla de hipotiroidismo subclínico cuando la TSH está "ligemente" elevada, con una T4 libre normal. Es más frecuente en ancianos, mujeres y áreas con déficit de yodo.

Presenta escasa o nula sintomatología clínica. Los síntomas más frecuentes referidos, y que normalmente son los que motivan la solicitud de hormonas, son la astenia (83%) y la ganancia de peso (80%).

En un 60% de los casos los anticuerpos antiTPO son positivos.

Existen una serie de **factores de riesgo para desarrollar un hipotiroidismo subclínico** como son: haber tenido un hipertiroidismo que se haya tratado con cirugía parcial (hemitiroidectomía, tiroidectomía subtotal) o con I¹³¹. Haber presentado una tiroiditis postparto, silente, o subaguda. Padeecer otras enfermedades autoinmunes, especialmente diabetes mellitus tipo 1. Haber recibido radioterapia cervical. Y tomar o haber tomado fármacos como amiodarona o litio, que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas, o interferón alfa que estimula la producción de anticuerpos antitiroideos

aumentando el riesgo de desarrollar hipotiroidismo o hipertiroidismo autoinmune.

Así mismo, existen **factores de riesgo para la progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo franco** (Tabla 12). Los principales son la presencia de una TSH mayor de 10 mUI/l, anticuerpos antitiroideos positivos, o el ser un paciente anciano.

En la actualidad existen unas recomendaciones sobre la actitud a seguir ante la detección de TSH elevada con T4l normal, que se exponen en forma de algoritmo de actuación en la Figura 3.

No se debe olvidar realizar una **segunda determinación** siempre, salvo en casos en que la premura del tratamiento prime, como durante la gestación (salvo duda razonable de que sea una determinación errónea). Así mismo, con esa segunda determinación se debe aprovechar para realizar una extracción de **anticuerpos antitiroideos**, ya que es uno de los factores determinantes a la hora de establecer si se iniciará o no el tratamiento.

Por otro lado es muy importante tener en cuenta la **presencia de bocio**, o de **algún síntoma** que pueda relacionarse con la alteración hormonal (anovulación, hipercolesterolemia, etc) y que por tanto marque también la directriz de tratar.

Especial mención merecen los **ancianos**, en los que el tratamiento se realizará sólo si la TSH es mayor de 10 mUI/l de forma mantenida.

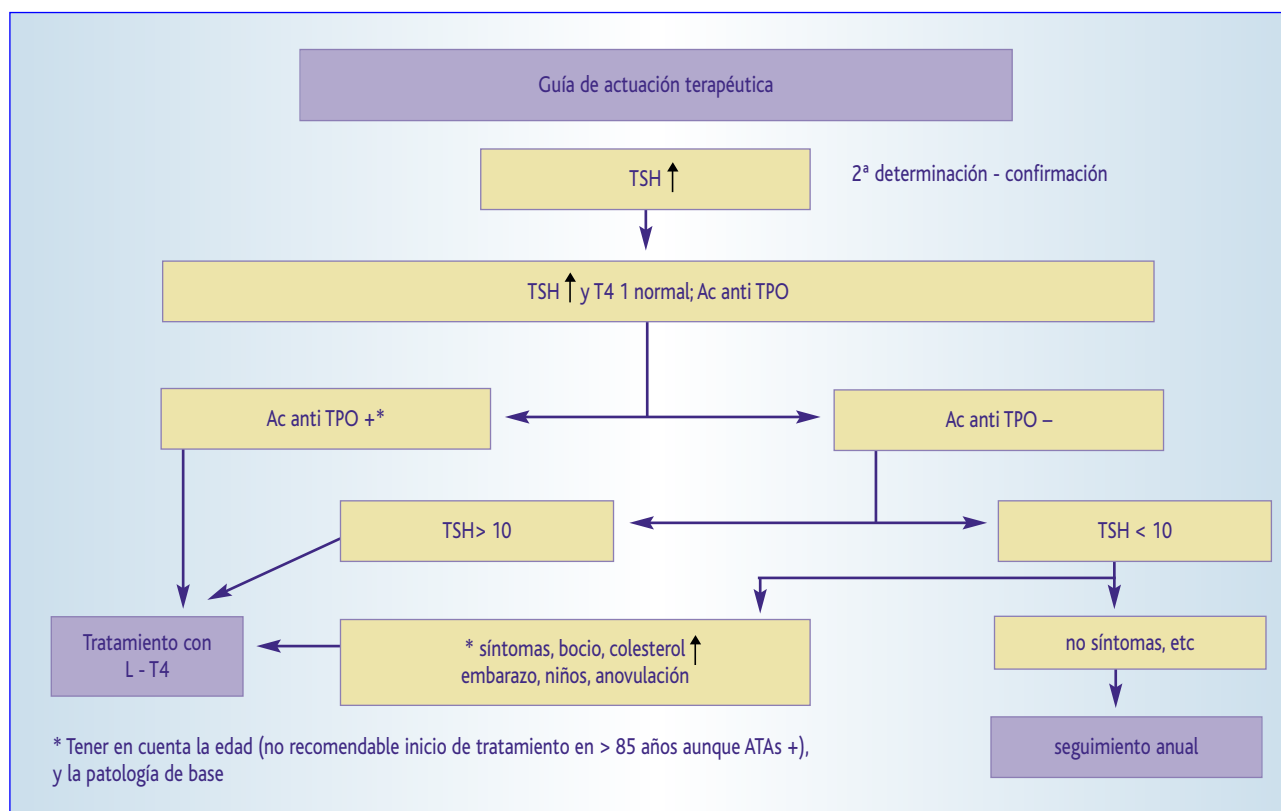


Fig. 3. Guía de actuación diagnóstica y terapéutica en el hipotiroidismo primario subclínico.

El **objetivo de TSH** a alcanzar con el tratamiento va a ser distinto si el paciente es joven o anciano, si es gestante o si presenta una cardiopatía de base.

En general se recomienda mantener un nivel de TSH de 0,5 - 3 mUI/l, en gestantes un nivel de TSH menor de 2,5 mUI/l, y en ancianos de 4 - 6 mUI/l.

La **dosis inicial de levotiroxina** recomendada según el nivel de TSH es: si TSH 5 - 10 mUI/l, pautar 25 - 50 µg/24 h, y si la TSH es mayor de 10 mUI/l, dosis de 50 - 75 µg/24 h. Es importante recordar que en ancianos cuando esté indicado pautar tratamiento, o en pacientes con cardiopatía, independientemente del nivel de TSH, el inicio debe ser con menos dosis (12,5 - 25 µg/día), y progresivamente y de forma lenta ir aumentándola.

Se recomienda realizar determinaciones hormonales cada 2 - 3 meses, hasta que se logre el eutiroidismo, y después cada 6 - 12 meses, salvo en gestantes que el control se debe realizar cada 4 semanas hasta que se logre el eutiroidismo (TSH menor de 2,5 mUI/l), después cada 2 - 3 meses durante toda la gestación, y a las 6 - 8 semanas del parto.

Enfermedad nodular tiroidea

Un nódulo tiroideo es una lesión redondeada que se diferencia del resto de parénquima tiroideo y es diagnosticada por palpación o por ecografía. Esta lesión puede ser la única dentro del tiroides (nódulo solitario) o puede ser la más significativa, por tamaño o características ecográficas, (nódulo dominante) en

un bocio con varios nódulos. Así, definimos el bocio multinodular como un tiroides aumentado de tamaño por la presencia de varios nódulos en su interior.

El riesgo de malignidad no es diferente en los nódulos únicos que en los nódulos múltiples, por este motivo, el estudio necesario en ambas entidades es el mismo.

La aproximación diagnóstica del paciente con nódulo o nódulos tiroideos tiene como objetivo principal localizar los nódulos malignos. También deberemos identificar a los pacientes en los que, a pesar de no tener una neoplasia maligna, los nódulos tiroideos puedan ocasionar problemas importantes por su tamaño y situación como son compresión de la tráquea o el esófago, trastornos éstos mucho menos frecuentes.

La patología nodular tiroidea es un trastorno muy frecuente. En estudios realizados con ecografía en población general se han diagnosticado nódulos tiroideos entre el 20 y 76% de las personas exploradas. Los nódulos tiroideos son más frecuentes en mujeres, zonas con déficit de yodo, exposición a radiaciones y su frecuencia aumenta linealmente con la edad. Afortunadamente, la frecuencia de cáncer tiroideo es baja, siendo malignos aproximadamente un 5% de los nódulos.

La alta frecuencia de esta patología no permite hacer un estudio citológico en cada uno de los nódulos tiroideos diagnosticados, por lo que es necesario diseñar estrategias de evaluación inicial y seguimiento posterior que permitan, en la medida de lo posible, identificar a los pacientes cuyos nódulos sean malignos.

Tabla 13. Resultado citológico de la PAAF y riesgo de malignidad

Diagnóstico citológico	Riesgo de malignidad
- Material insatisfactorio para diagnóstico.	
- Citología negativa para malignidad (70% de los resultados):	1 - 5%
• Nódulo coloide.	
• Tiroiditis crónica linfocitaria.	
• Tiroiditis granulomatosa.	
- Lesión folicular de significado indeterminado:	
• PAAF que no cumplen criterios de una lesión benigna específica, ni de proliferación folicular:	10 - 20%
- Nódulo coloide con celularidad folicular aumentada.	
- Hallazgos citológicos inespecíficos.	
- Proliferación folicular o proliferación de células de Hürthle.	20 - 30%
- Citología sospechosa de malignidad:	50 - 75%
• Sospechoso de carcinoma papilar (50 - 75% variantes foliculares del cáncer papilar).	
• Sospechoso de carcinoma medular.	
• Sospechoso de neoplasia por necrosis (cáncer anaplásico).	
• Otros: linfoma, metástasis.	
- Citología positiva para malignidad :	100%
• Carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, carcinoma pobremente diferenciado, metástasis o linfoma.	

Aproximación diagnóstica del paciente con enfermedad tiroidea nodular

Historia clínica

Como en todo paciente iniciaremos el estudio con una buena anamnesis seguida de una exploración, que en este caso es básicamente una palpación cervical.

- **Anamnesis:** preguntaremos sobre la presencia o no de factores de riesgo de malignidad:

- Edad: mayor riesgo de malignidad si el nódulo aparece en menores de 20 años o mayores de 60 años.
- Varones.
- Rápido crecimiento del nódulo.
- Antecedente de radioterapia en región cervical. El porcentaje de malignidad en estos pacientes es del 20 - 50%.
- Disfonía.
- Diagnóstico previo de hiperparatiroidismo o feocromocitoma (sospecha de carcinoma medular).
- Antecedentes de poliposis familiar del colon, síndrome de Gardner o síndrome de Cowden.

- **Exploración física:** los hallazgos que aumentan la sospecha de malignidad son:

- Nódulo muy duro, pétreo.
- Adherencia del nódulo a planos profundos.
- Presencia de adenopatías.

Pruebas complementarias

Pruebas de laboratorio

La **TSH** debe determinarse en el estudio inicial de todos los pacientes con patología nodular tiroidea. Dependiendo del resultado de la TSH se proseguirá o no el estudio de laboratorio:

- Si **TSH normal**: no es necesario hacer ninguna otra determinación.

- Si **TSH aumentada**: determinar T4 libre y anticuerpos anti-TPO.
- Si **TSH disminuida**: determinar T3 libre y T4 libre para valorar si se trata de un hipertiroidismo subclínico y/o un hipertiroidismo franco. Se solicitarán también anticuerpos TSI para valorar si la hiperfunción es de origen autoinmune.

El único marcador tumoral de utilidad en el diagnóstico del cáncer de tiroides es la **calcitonina**. Este parámetro bioquímico es un buen marcador de cáncer medular de tiroides. Pero, a pesar de ello, es controvertido si es o no necesaria la determinación rutinaria de calcitonina en el estudio de la enfermedad nodular. Algunos grupos recomiendan su estudio en todos los pacientes por su alta sensibilidad para diagnosticar el cáncer medular de tiroides (mayor incluso que la de la PAAF), y porque permite diagnosticar a los pacientes en estadios más precoces de la enfermedad, y por tanto, condiciona un mejor pronóstico clínico. Otros grupos consideran que no es rentable su determinación en la totalidad de pacientes con nódulos tiroideos dada la baja frecuencia del cáncer medular de tiroides (5 - 10 % de todos los cánceres de tiroides y 0,4 - 1,4 % de todos los nódulos tiroideos). En lo que si existe acuerdo es en que se determine calcitonina en todos los pacientes con historia familiar de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

No existen marcadores tumorales de utilidad para el resto de los cánceres de tiroides.

Ecografía tiroidea

Se deberá realizar en todo paciente que haya sido diagnosticado de patología nodular tiroidea.

Es un método sencillo de realizar, barato, rápido e incruento.

La ecografía permite:

- Identificar nódulos no palpables.
- Valorar el número de nódulos y medir el tamaño de los mis-

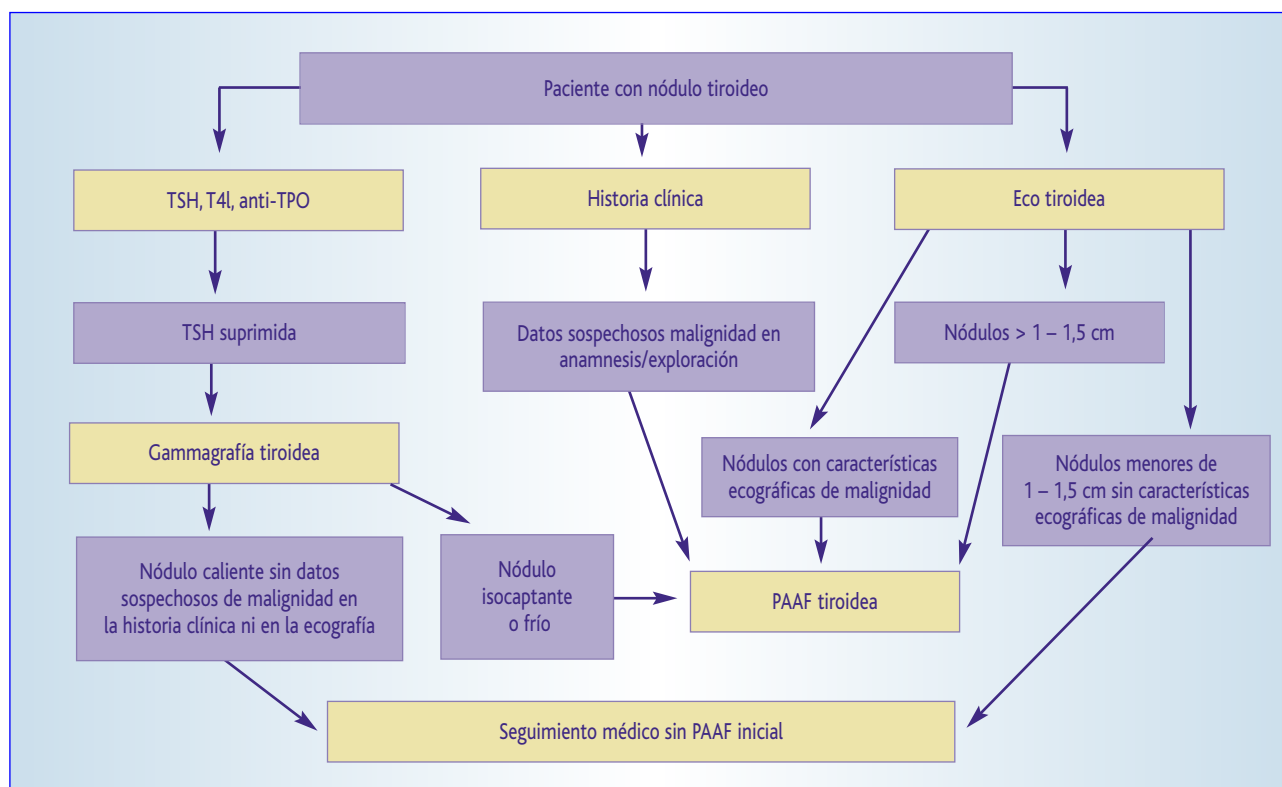


Fig. 4. Valoración del paciente con patología tiroidea nodular.

mos. Permite comparar ecografías seriadas para valorar el crecimiento de los nódulos.

- Diferencia nódulos sólidos de quísticos.
- Permite explorar **cadena ganglionares**. Valora si existen adenopatías, y si éstas poseen **características de malignidad**:

- Pérdida del hilio central.
- Forma redondeada.
- Cambio cístico.
- Microcalcificaciones.
- Hipervascularización.

- Valorar **características de malignidad en el nódulo tiroideo**:

- Microcalcificaciones.
- Hipoecogenicidad.
- Ausencia de halo periférico.
- Bordes irregulares.
- Diámetro anteroposterior mayor que transversal.
- Vascularización central.

Ninguna de las características que son sospechosas de malignidad son específicas de tumores malignos, pudiendo aparecer también en nódulos benignos. Sin embargo, la especificidad de la combinación de varios de estos signos es muy buena. Nódulos sin halo periférico, con microcalcificaciones y vascularización central son malignos en un 97% de los casos. Sin embargo la sensibilidad es muy baja; estas características solo están presentes en aproximadamente un 17% de los carcinomas.

Gammagrafía tiroidea

Sólo de utilidad en pacientes con TSH suprimida y nódulo único. Si el nódulo fuera hipercaptante (caliente) y en la eco-

grafía no tuviera características ecográficas de malignidad, se podría evitar realizar una PAAF, dado que los nódulos calientes son muy raramente malignos. Por el contrario nódulos fríos no indican malignidad, de hecho, dependiendo de las series el porcentaje de malignidad entre nódulos que no captan es entre un 5 y 15%.

Otras técnicas de imagen

Como la Tomografía axial computerizada (TAC), Resonancia magnética (RMN), o PET (Tomografía por emisión de positrones): no son de uso rutinario porque son técnicas caras, sin claras ventajas sobre la ecografía.

El TAC es de utilidad en bocios intratorácicos para evidenciar si existe compresión de la tráquea y en que cuantía esta comprometida la luz de éste órgano. Permite además valorar la extensión del bocio intratorácico, y puede ayudar en la elección de la vía de abordaje de la cirugía.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Es la prueba diagnóstica de mayor rentabilidad para determinar la malignidad de un nódulo. Permite establecer el diagnóstico en el 85% de los casos.

En pacientes con bocio multinodular se puncionará el o los nódulos que presenten características ecográficas sugerentes de malignidad. Es decir, si el nódulo presenta varias características ecográficas de malignidad se debe intentar puncionar, independientemente de su tamaño. La rentabilidad diagnóstica será inversamente proporcional al tamaño del nódulo. Cuanto menor sea su tamaño, más difícil será realizar la PAAF.

Tabla 14. Manejo según resultado de la PAAF

Resultado de la PAAF	Plan de actuación
PAAF insatisfactoria (insuficiente)	- Repetir la punción (realizarse hasta un máximo de 3 punciones). - Si 3 PAAF insatisfactorias se debe considerar tratamiento quirúrgico en los nódulos sólidos. - Si no desea cirugía, y no existe ningún dato de malignidad, se puede considerar seguimiento estrecho.
PAAF resultado benigno (1 - 5% de falsos negativos)	- Seguimiento con ecografía y analítica de función tiroidea cada 6 - 18 meses. - Repetir la PAAF: • si el nódulo presenta características ecográficas sospechosas de malignidad, • si se evidencia crecimiento del nódulo (aumento de al menos un 20% del diámetro o 2 mm en al menos dos dimensiones), • si aparecen características ecográficas sugerentes de malignidad, • si aparecen otros nódulos que requieran PAAF por tamaño o características ecográficas. - Si no existe crecimiento del nódulo se pueden espaciar las revisiones, incluso cada 3 - 5 años (no está establecido el tiempo que deben ser seguidos).
PAAF sospechosa de malignidad o positiva para malignidad de cáncer de tiroides	- Tratamiento quirúrgico: hemitiroidectomía o tiroidectomía total según el caso.
PAAF sugerente de metástasis de otros tumores o de linfoma	- Tratamiento inicial condicionada por el pronóstico y el tratamiento del tumor de base.
PAAF indeterminada	No existe acuerdo sobre la mejor actitud con estos pacientes: - Si existen varias características ecográficas de malignidad lo más adecuado es tratamiento quirúrgico. - Si no existen características ecográficas de malignidad algunos grupos prefieren remitir a estos pacientes a cirugía, mientras que otros grupos aconsejan repetir la PAAF en un plazo de 3 - 6 meses (en el 50% de los casos la segunda PAAF aporta un diagnóstico citológico). Si la segunda PAAF sigue siendo indeterminada debe ser remitido a cirugía. Si el riesgo quirúrgico fuera alto, y/o el paciente no deseara cirugía se optará por seguimiento clínico muy estrecho. Volver a valorar remitir a cirugía si el nódulo crece o aparecen características ecográficas de malignidad.
PAAF de proliferación folicular o proliferación de células de Hürtle	- Tratamiento quirúrgico: hemitiroidectomía o tiroidectomía total según el caso. (La PAAF no permite diferenciar los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares, ni los adenomas de células de Hürtle de los carcinomas de células de Hürtle).

Sin embargo, en manos experimentadas, se pueden realizar PAAF de nódulos de pocos milímetros.

Si ningún nódulo presentara éstas características se optará por puncionar el nódulo de mayor tamaño, siempre que éste sea mayor de 1 - 1,5 cm. En cuanto a la indicación de PAAF en nódulos sin criterios ecográficos de malignidad, todos los nódulos únicos mayores de 1,5 cm, o el nódulo de mayor tamaño en un bocio multinodular si es mayor de 1,5 cm (siempre y cuando no exista otro nódulo con características ecográficas de malignidad) deben ser puncionados. La mayoría de las sociedades científicas bajan el límite de tamaño a 1 cm para realizar la PAAF. La frecuencia de malignidad no es mayor en nódulos de 1,5 cm que en nódulos de 1 cm, o incluso menores. El límite de tamaño para realizar PAAF se establecerá en cada centro dependiendo de los recursos de que se disponga: cuanto menor sea el tamaño establecido para realizar la PAAF, mayor será el número de estas peticiones y mayor la lista de espera.

La PAAF estará indicada en todo paciente con:

- Nódulos mayores de 1 - 1,5 cm.
- Nódulos de cualquier tamaño pero con características ecográficas sugerentes de malignidad.
- En pacientes con BMN se hará PAAF si:
 - Algún nódulo presenta características ecográficas sugerentes de malignidad.
 - Si ningún nódulo tuviera en la ecografía características sospechosas de malignidad se hará PAAF del nódulo de mayor tamaño, siempre que el nódulo fuera mayor de 1 - 1,5 cm.

La PAAF se realizará por:

- Palpación: sólo en lesiones fácilmente palpables.
- Guiada por ecografía:
 - Lesiones no palpables.
 - PAAF previa insuficiente.
 - Nódulos quísticos o mixtos, aunque sean palpables, porque permite vaciar el contenido del nódulo y realizar la PAAF del polo sólido restante.

Con la PAAF obtendremos un diagnóstico citológico. En la Tabla 13 se exponen los posibles diagnósticos y su riesgo de malignidad.

En la Figura 4 se desarrolla un algoritmo que resume la valoración inicial del paciente con patología tiroidea nodular.

Manejo clínico de los pacientes con enfermedad nodular tiroidea

El manejo clínico de estos pacientes se basará en una combinación de los resultados obtenidos por la historia clínica y por las pruebas complementarias anteriormente descritas, siendo la PAAF la de mayor relevancia.

- Pacientes en los que no existe indicación de PAAF: Pacientes sin factores de riesgo de malignidad, nódulos menores de 1 - 1,5 cm, nódulos sin datos ecográficos sospechosos. Se hará seguimiento clínico con analítica con función tiroidea y ecografía cada 6 - 12 meses.

El **Manejo de los pacientes en los que se realiza PAAF** se recoge en la Tabla 14.

Tratamiento del paciente con patología nodular tiroidea

Tratamiento médico

En pacientes en los que no existe datos de malignidad, normofunción tiroidea y sin clínica compresiva no se pautará ningún tratamiento.

Clásicamente en estos pacientes se indicaba tratamiento supresor con hormona tiroidea. Sin embargo, el bajo porcentaje de pacientes que reducen el tamaño de los nódulos con este tratamiento y la aparición de efectos secundarios, sobretodo pérdida de masa ósea y mayor riesgo de fibrilación auricular, hacen que no se recomiende de forma rutinaria. Algunas sociedades científicas como la Asociación Americana del Tiroides aconsejan considerar este tratamiento en pacientes jóvenes, con nódulos pequeños de reciente aparición y en regiones pobres en yodo. Estos pacientes son los que presentan una mejor respuesta con menor número de complicaciones. Sin embargo, en la mayoría de los centros no se utiliza en ningún caso.

Tratamiento quirúrgico

Se indicará cirugía en los siguientes casos:

- Pacientes sin datos de malignidad pero con *bocios grandes con clínica compresiva* (disfagia, disnea o disfonía); se indicará tiroidectomía total.
- *Nódulos de más de 4 cm*, a pesar de PAAF benigna, precisan tratamiento quirúrgico. En principio el tratamiento indicado será una hemitiroidectomía salvo que se trate de un bocio multinodular con nódulos en ambos lóbulos, en cuyo caso se indicará una tiroidectomía total.
- Pacientes con *PAAF indeterminada o PAAF sospechosa de malignidad* se realizará una hemitiroidectomía e istmectomía. Completándose en un segundo tiempo la tiroidectomía total si el estudio anatómico - patológico de la pieza quirúrgica demostrara malignidad.

- En el caso de *PAAF cuyo diagnóstico sea de malignidad* se realizará una tiroidectomía total.
- Pacientes con *adenomas tóxicos (hiperfunción tiroidea) que no deseen tratamiento* con I^{131} serán intervenidos realizándose una hemitiroidectomía e istmectomía.
- En el caso de bocio multinodular tóxico (hiperfunción tiroidea) en el que el paciente no desee tratamiento con I^{131} se realizará una tiroidectomía total.

Tratamiento con Yodo radiactivo (I^{131}):

Se utiliza el tratamiento con I^{131} en los siguientes casos:

- En pacientes con *bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico* para normalizar la función tiroidea, cuando se haya excluido malignidad.
- En *bocios multinodulares de gran tamaño en los que la cirugía esta contraindicada o es rechazada por el paciente*, para disminuir el tamaño del tiroides, cuando se haya excluido malignidad. Con este tratamiento se puede conseguir disminuir el tamaño del tiroides hasta un 35% a los 3 meses y un 45% a los dos años. Si el bocio produce compromiso traqueal, la inflamación inicial tras el tratamiento con I^{131} puede agravar la compresión traqueal, por lo que en estos casos se prefiere el tratamiento quirúrgico, pero en pacientes con contraindicación para la cirugía se podría optar por este tratamiento pautando esteroides como antiinflamatorio.

Bibliografía

- Abraham P, Avenell A, Park CHM, Watson WA, Bevans JS. A systematic review of drug therapy for Graves hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:489-98.
- Arbelle JE, Porath A. Practice guidelines for detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations. *Clin endocrinol*. 1999;51:11-8.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905-17.
- Shrier DK, Burman KD. Subclinical hyperthyroidism: Controversies in management. *Am Fam Physician*. 2002;65: 431-38.
- Cooper S, Doherty G, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19,11:1167.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:76-131.
- Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:595-615.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:581-5.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. Current concepts. *N Engl J Med*. 2003;348:2646-55.
- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:707-735.
- Layfield JL, Abrams J, et al. Post-thyroid FNA testing and treatment options: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration state of the science conference. *Diagn. Cytopathol*. 2008;36:442-448.
- Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *The Oncologist* 2008;13:105-112.
- Layfield LJ, Cibas ES, et al. Thyroid aspiration Cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59: 99-110.

Actitud diagnóstica y terapéutica en las enfermedades de las glándulas suprarrenales

J. Ruiz - Ruiz

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

Las glándulas suprarrenales son dos órganos endocrinos, localizadas cada una de ellas en el polo superior de cada riñón, de unos 3 cm de diámetro mayor y con forma piramidal.

Anatómicamente están compuestas por dos estructuras de origen embriológico diferente:

- **Corteza.** Constituye el 80% de la glándula. A su vez, muestra tres estratos: zona glomerular, zona fasciculada y zona reticular. Por el tipo de hormonas que segrega puede considerarse esencial para la vida.
- **Médula.** Es la región central de la glándula.

Funcionalmente, cada región se encarga de un tipo de secreción hormonal:

- **Corteza**
 - Zona glomerular: mineralocorticoides (ej.: aldosterona).
 - Zona fascicular: glucocorticoides (ej.: cortisol).
 - Zona reticular: glucocorticoides y andrógenos.
- **Médula**
 - Catecolaminas.

Las enfermedades de la glándula suprarrenal son numerosas, pero las que más interesan al internista por su frecuencia o trascendencia son el incidentaloma suprarrenal, la enfermedad de Addison, la enfermedad de Cushing, el feocromocitoma y el hiperaldosteronismo primario.

En este capítulo se abordarán esencialmente los aspectos diagnósticos y terapéuticos de estos procesos.

Incidentaloma suprarrenal

Se considera como incidentaloma la lesión tumoral de al menos 1 cm de diámetro que se descubre en la glándula suprarrenal de forma incidental en una exploración radiológica efectuada con otra intención diagnóstica. En este sentido, se puede hablar de una "enfermedad de la tecnología".

La prevalencia es variable según las series, pero alrededor del 4% de las TC abdominales van a mostrar un incidentaloma, que será bilateral en el 10 - 15% de los casos.

Respecto a ellos, estamos obligados a determinar de forma constante:

- Su actividad hormonal: hiper, normo o hipofuncionante.
- Su benignidad o malignidad histológica.

Lo más habitual es que sean normofuncionantes y benignos.

Etiología del incidentaloma suprarrenal

Los tumores que podemos encontrarnos incidentalmente en la glándula suprarrenal son diferentes según su origen anatómico:

En la médula suprarrenal

- Feocromocitoma.
- Ganglioneuroma.

En la corteza suprarrenal

- Adenoma adrenocortical.
- Carcinoma suprarrenal.
- Hiperplasia nodular.

Miscelánea

- Metástasis (50% de los casos en algunas series).
- Mielolipoma.
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Hemorragia.
- Quiste.

Actitud diagnóstica con un incidentaloma suprarrenal

Establecer actividad hormonal

Determinaremos cortisol, catecolaminas y, si hay hipertensión arterial e hipokaliemia, aldosterona y actividad de renina plasmática.

Como puede padecerse un síndrome de Cushing de forma subclínico con más frecuencia que de forma abierta, se sugiere para tal caso la realización de una prueba de supresión nocturna con dexametasona. Según la sospecha clínico - radiológica, se valorará realizar niveles de dehidroepiandrosterona y de 11 - desoxicortisol para estudio de carcinoma suprarrenal (DHEA). Los tumores virilizantes suprarrenales son muy raros.

Nos podemos encontrar:

- Hiperfuncionamiento: Síndrome de Cushing.
- Hipofuncionamiento: Enfermedad de Addison. Es más infrecuente.
- Hiperaldosteronismo.
- Niveles altos de DHEA y de 11 - desoxicortisol, derivados de la actividad de un CARCINOMA SUPRARRENAL.

- Niveles de catecolaminas elevados en el caso de un FEOCROMOCITOMA.

Al respecto, los resultados que se mencionan, según las series, son:

- Entre el 70 y el 85% de los incidentalomas no son hipersecretores.
- Aproximadamente el 10% son secretores de cortisol y originan un síndrome de Cushing clínico o subclínico.
- Un 4 - 5% serán feocromocitomas.
- No más del 2% serán aldosteronomas, originando hiperaldosteronismo.

Determinar si el incidentaloma es maligno

Por ejemplo: carcinoma suprarrenal, metástasis, feocromocitoma maligno.

La malignidad se sospecha generalmente basándose en criterios radiológicos, siendo más inusual el tener que recurrir a PAAF de la lesión para valoración histológica.

En los pacientes que tienen un diagnóstico previo de cáncer, la mayoría de las masas suprarrenales serán metastásicas. Sin tumor primario conocido, generalmente el incidentaloma será un adenoma.

Criterios de sospecha de malignidad de un incidentaloma por TC

- Contornos irregulares.
- Tamaño > 4 cm (indicación de exéresis quirúrgica).
- Densidad heterogénea, que suele deberse a necrosis, hemorragia, calcificaciones.
- Densidad de 10 UH y realce con contraste (indica una alta vascularización).
- Unilateralidad: indica mayor probabilidad de que se trate de carcinoma suprarrenal.
- Bilateralidad: debe sugerir la presencia de metástasis.
- Crecimiento > 2 cm anuales.

Criterios de sospecha de malignidad por RM

- Hiperintensidad en T2.
- Captación intensa de contraste y eliminación lenta (alta vascularización).

Criterios a favor de benignidad

- Normalmente benignas si no presentan las alteraciones citadas, particularmente:
 - < 3 cm.
 - Densidad grasa (mielolipomas) u homogénea.
 - Estructura quística.
 - Presentación unilateral.
 - Densidad igual que hígado en T1 y T2 de RM.

Estudio histológico del incidentaloma

- **Cirugía:** Está indicada la exéresis si el tumor mide más de 4 cm, tanto con intención diagnóstica si no se tiene filiada su naturaleza, como con intención terapéutica.
- **PAAF (Punción aspiración con Aguja Fina)**
 - Es importante saber que no siempre es fácil distinguir adenoma de carcinoma con una citología.
 - La punción es más útil para diferenciar si la lesión es una metástasis o un carcinoma suprarrenal primario.

- La indicación más clásica de PAAF es la de estadiar un tumor, determinando si tiene metástasis a distancia, en este caso en las suprarrenales.
- No conviene realizar PAAF si hay sospecha de feocromocitoma, ya que existe un alto riesgo de hemorragia y de crisis hipertensiva. Evaluaremos bioquímicamente esta posibilidad con anterioridad a la PAAF.

Tratamiento del incidentaloma suprarrenal

Se considerará la extirpación si el tumor es mayor de 4 cm, como se dijo antes, y además:

- Cuando es secretor, incluso en el caso de enfermedad de Cushing subclínica.
- Si se trata de un feocromocitoma.
- En pacientes jóvenes.
- Si el tumor crece más de 1 - 2 cm anuales.

Si el tumor no cumple estas condiciones, en lugar de exéresis se hará seguimiento hormonal y radiológico.

Seguimiento del incidentaloma suprarrenal

Se pueden repetir *estudios de imagen* para comprobar crecimiento y aspecto tumoral:

- A los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico.
- A los 3 meses si hay datos sospechosos.

Se programarán *estudios hormonales* anuales al menos durante 4 años en los casos en que fueron normales inicialmente. Si tras 4 años de seguimiento no se evidencia hipersecreción hormonal, puede suspenderse el seguimiento.

Insuficiencia suprarrenal primaria (Enfermedad de Addison)

Recuerdo fisiopatológico

La insuficiencia suprarrenal primaria producirá deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos adrenales, en tanto que la de origen hipofisario sólo dará lugar a déficit de corticoides. Los efectos bioquímicos esperables que nos pondrán en la pista del diagnóstico de esta entidad, serán los siguientes:

Por déficit de mineralocorticoide

- Disminución de la concentración sérica de sodio y aumento de la de potasio.
- Pérdida renal de sodio y retención de potasio.
- Hiponatremia e hiperkaliemia, con cociente $\text{Na}^+/\text{K}^+ < 30/1$ en suero.
- Incapacidad para concentrar orina.
- Deshidratación e insuficiencia renal.
- Acidosis (con anión gap normal).

Por déficit de glucocorticoide

- Alteraciones en el metabolismo glucídico, graso y proteico.
- Producción insuficiente de glúcidos a partir de las proteínas.
- Hipoglucemia en ayunas y disminución del glucógeno hepático.
- Aumento de secreción de ACTH hipofisiaria.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico inicial descansa en hechos clínicos, porque los valores de cortisol suelen tardar un tiempo en recibirse del laboratorio. Extremaremos el nivel de sospecha ante *síntomas* y *signos* como los siguientes, que se derivan de las alteraciones fisiopatológicas mencionadas anteriormente:

- Hipovolemia, astenia, hipotensión y colapso circulatorio (puede haber HTA pre - existente).
- El paciente presenta astenia y debilidad, además, por la hipoglucemia y el consiguiente déficit nutricional muscular.
- Otra causa de debilidad e hipotensión es la reducción del gasto cardíaco, porque el problema nutricional también afecta al miocardio y compromete su contractilidad.
- Labilidad frente a estrés, infecciones y traumatismos.
- Hiperpigmentación cutánea y de encías. Por retroalimentación, ante la carencia de glucocorticoides, la hipófisis aumenta la secreción de ACTH, con el consiguiente incremento de los niveles de β - lipotropina, que estimula la producción de melanina. Obviamente, este dato no está presente en la insuficiencia suprarrenal de origen central.
- Confusión.
- Dolor abdominal.

Diagnóstico hormonal

- **Determinación del cortisol plasmático basal** (8.00 a.m.)
 - Inferior a 3 $\mu\text{g/dl}$: asegura el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.
 - Menor de 10 $\mu\text{g/dl}$: sospechoso de insuficiencia.
 - En este caso, está indicada una prueba de estimulación con ACTH (v. Infra).
 - Superior a 11 $\mu\text{g/dl}$: la insuficiencia es improbable.
- **Cortisol en saliva** (8.00 a.m.)
 - Mayor de 5,8 ng/ml: Excluye insuficiencia suprarrenal.
 - Menor de 1,8 ng/ml: La insuficiencia es altamente probable.
- **Cortisol libre en orina de 24 h**
 - No resulta útil: puede haber valores normales - bajos aun con insuficiencia grave.
- **ACTH**: elevada
- **Prueba de estimulación con ACTH**
 - Se reserva para el caso de valores normales o intermedios de cortisol que, por las circunstancias clínicas, no permitan descartar plenamente la insuficiencia suprarrenal.
 - Se administra una dosis de 250 μg iv de ACTH sintética por la mañana.
 - Se mide el cortisol plasmático a los 0 y 30 min de la inyección.
 - Tendremos una respuesta adecuada si se consigue:
 - Elevación de cortisol por encima de 18 - 20 $\mu\text{g/dl}$
 - Elevación de aldosterona.
 - Valores normales no excluyen una insuficiencia suprarrenal secundaria.
 - La prueba puede diagnosticar tanto una insuficiencia suprarrenal primaria como central, ya que el déficit de ACTH produce atrofia adrenal e incapacidad para responder a la administración de ACTH.

Diagnóstico etiológico

El origen de la insuficiencia suprarrenal es mayoritariamente autoinmune (75 - 80%).

- Los anticuerpos antiadrenales se encuentran en gran parte de los casos idiopáticos, que de esta forma pasan a considerarse autoinmunes, descartándose una infección tuberculosa, o de otra naturaleza, como etiología.
- Puede tratarse de una afección exclusivamente suprarrenal o encuadrarse en un síndrome poliglandular autoinmune, que siempre hay que considerar.

Otras posibilidades etiológicas son las infecciones (tuberculosis, VIH, citomegalovirus, MAI, criptococo, hongos), los procesos hemorrágicos (ej.: en pacientes anticoagulados), los eventos isquémicos, una meningococemia, una infiltración tumoral, o fármacos (etomidato, rifampicina, fenitoína, ketoconazol...).

Evidentemente, habrán de realizarse las pruebas analíticas y de imagen tendentes a investigar las posibilidades etiológicas indicadas.

Tratamiento

Como medida general se permitirá al paciente una ingesta generosa hidrosalina. Retiraremos los diuréticos si el paciente los tomaba por algún motivo, para no agravar la pérdida de sodio.

Los **tratamientos farmacológicos** tienen como objetivo la sustitución específica de los déficits hormonales.

Sustitución con glucocorticoide

Se administrará con pautas de dosificación que imiten el ritmo circadiano natural. En general se manejan los siguientes paradados:

- Hidrocortisona
 - Tiene vida media corta.
 - Si se administra en dos dosis: 20 mg en desayuno + 10 mg en merienda.
 - Puede darse en 3 dosis: 10 mg (desayuno) + 5 mg (comida) + 2,5 mg (cena).
- Prednisona, dexametasona.
 - Tienen una vida media más larga, con actividad más uniforme y sin pico - valle.
 - Prednisona: 5 - 7,5 mg diarios.
 - Dexametasona: 0,25 - 0,75 mg diarios.

Sustitución con mineralocorticoide

No todos los pacientes van a tener necesidad de ello. El efecto mineralocorticoide que aporta la hidrocortisona puede ser suficiente. En caso necesario, se dispone de fludrocortisona (*Astonin* 0,1 mg), que se administra a dosis de 0,05 a 0,2 mg diarios.

Sustitución con andrógenos

La utilidad de esta medida es polémica. Puede plantearse el empleo de testosterona si después de la sustitución hormonal ya indicada no mejoran la astenia o la libido.

Tratamiento ante procesos clínicos intercurrentes

Si el paciente presenta una enfermedad leve, será suficiente aumentar la dosis oral al triple de lo que se tenía prescrito, durante 3 días.

Si la enfermedad intercurrente es grave, se precisarán dosis altas de hidrocortisona intravenosa (ejemplo, 50 - 100 mg *iv*/12 - 8 horas según gravedad) durante varios días, con disminución progresiva en función de la evolución; y siempre, obviamente, junto con los demás tratamientos propios de la enfermedad concomitante.

Tratamiento en situaciones especiales

En todos los procesos graves o en los procedimientos quirúrgicos se produce un estrés que el paciente con insuficiencia suprarrenal no puede compensar por no tener cortisol endógeno. Hay que aumentar el aporte de glucocorticoide, no existiendo pautas "matemáticas" para ello, y pudiendo resultar orientativas las siguientes:

Embarazo

En caso de hiperemesis, que puede dar lugar a que no se ingiera la dosis apropiada de medicación oral, se pautará dexametasona 1 mg *im*/día.

En el tercer trimestre conviene subir ligeramente la dosis del glucocorticoide.

En el momento del parto se pasará a hidrocortisona intravenosa:

- 25 mg *iv* cada 6 horas durante el período de dilatación.
- 100 mg *iv* cada 6 horas durante el expulsivo.
- Retorno a la dosis habitual en 2 - 3 días.

Cirugía

- Intervenciones menores: 25 - 50 mg *iv* de hidrocortisona antes de la intervención, y seguir luego con la dosis habitual.
- Cirugía vascular, ortopédica, colecistectomía. Administrar 75 - 100 mg *iv*/día en dosis divididas x 1 - 2 días desde el día de la intervención (primera dosis, inmediatamente anterior al acto quirúrgico). Seguir después con la dosis habitual del paciente.
- Cirugía mayor o cardíaca: se pueden administrar 150 mg *iv*/día en dosis divididas durante 2 - 3 días, comenzando con 100 mg *iv* previos a la intervención. Tras este período, seguiremos con la pauta que tuviera previamente el paciente.

Tratamiento de la crisis addisoniana

Se trata de una verdadera emergencia médica, pues en su expresión más completa supone riesgo vital: el paciente aparecerá en *shock* y con hipoglucemia.

El tratamiento se emprenderá urgentemente, sin esperar confirmación diagnóstica basada en valores hormonales, de los que no se dispondrá de forma inmediata. Canalizaremos vía venosa para extraer analítica que incluya cortisol y ACTH, y comenzaremos a administrar:

Sueros

Puede recurrirse a suero salino fisiológico en infusión inicial muy rápida hasta estabilización, continuando con 2 - 3 litros de suero salino fisiológico, con o sin suero glucosado 5%, cada 12 - 24 horas, o la cantidad que se precise para la corrección adecuada de la hipovolemia y de la hipoglucemia.

Medicación

- Pacientes sin diagnóstico previo: dexametasona 4 mg *iv* (no interfiere determinaciones).
- Pacientes con diagnóstico previo: *bolus* inicial de dexametasona 4 mg *iv* o hidrocortisona 100 mg *iv*, continuando con hidrocortisona 100 mg *iv* cada 6 horas, disminuyendo la dosis poco a poco. Se puede añadir fludrocortisona al ir bajando el ritmo de infusión de los sueros o si la dosis de hidrocortisona ya está por debajo de 100 mg/día.

Síndrome de Cushing de origen suprarrenal

El síndrome de Cushing está constituido por un conjunto de hallazgos clínicos derivados de un exceso de cortisol. Muchas veces este hipercortisolismo depende de su administración exógena como tratamiento de diversas enfermedades. El exeso endógeno se debe en la gran mayoría de los casos (80%) a una neoplasia hipofisaria que produce ACTH. Alrededor del 10% de los hipercortisolismos dependen de una tumoración propiamente suprarrenal, independiente de la secreción de ACTH, y un porcentaje aún menor forma parte de un síndrome de secreción ectópica de ACTH como cuadro paratumoral.

Una vez confirmado analíticamente el diagnóstico de hipercortisolismo, se debe emprender el estudio analítico y de imagen que nos oriente sobre su origen anatómico.

Diagnóstico clínico

Existe un morfotipo característico del paciente con enfermedad de Cushing, aunque de presentación no siempre completa:

- Obesidad.
- Cara de luna llena.
- Plétora facial.
- Giba grasa cervicodorsal.
- Estrías cutáneas por atrofia.
- Hirsutismo.

Además, algunas condiciones también se ven con frecuencia en este proceso:

- Facilidad para hematomas.
- Cicatrización lenta de heridas.
- Debilidad muscular proximal.
- Alteraciones mentales.
- Menstruaciones irregulares.
- Disminución de la libido.
- Hipertensión arterial.
- Hiperglucemia.
- Osteoporosis.
- Incidentalomas suprarrenales.

Diagnóstico bioquímico

Cortisol libre en orina de 24 h

- Es la mejor técnica de cribado para el síndrome de Cushing. El valor oscila entre 80 - 120 μ g/día
- Se considera como muy probable el síndrome Cushing si los valores superan los 250 μ g/d:
 - Elevaciones importantes también aparecen en pacientes con depresión.

Cortisol nocturno (23 h)

- Plasmático
 - < 1,8 µg/dl: se descarta Síndrome de Cushing.
 - > 7,5 µg/dl en 2 - 3 ocasiones: Se puede confirmar síndrome de Cushing.
- En saliva: valor diagnóstico similar. Los intervalos de normalidad varían según laboratorio.

Pruebas de supresión con Dexametasona

- Se realizan cuando los valores plasmáticos resultan equívocos para el diagnóstico.
- También puede realizarse como prueba de cribado diagnóstico, pero si es positivo debería medirse el Cortisol en orina de 24 h a continuación.
- Se administra 1 mg de dexametasona al paciente al acostarse por la noche, y si el cortisol basal plasmático al día siguiente es > 1,8 µg/dl el diagnóstico de síndrome de Cushing es muy probable.

ACTH: Se encuentra inhibida (< 5 pg/ml), al contrario que en el síndrome de Cushing hipofisario.

Alcalosis hipokaliémica**Tratamiento**

Cualquier procedimiento tiene como objetivo la supresión de la producción de cortisol. Se puede recurrir a la adrenalectomía química o a la quirúrgica. En cualquier caso, es preciso hacer un seguimiento del cortisol urinario para hacer terapia sustitutiva con prednisona (ej.: 5 mg diarios) o dexametasona (0,5 mg diarios), cuando éste comience a disminuir.

Adrenalectomía química

Siempre que sea factible es de elección.

Se recurre al mitotano, que no afecta la zona glomerulosa, productora de aldosterona. A veces sólo consigue una supresión parcial o incompleta de la síntesis de cortisol, y esto produce recurrencias.

Se requieren varios meses de tratamiento a dosis progresivamente mayores (hasta alcanzar 1 ó 2 gramos diarios).

Si no se consigue el objetivo, o el fármaco no se tolera, se planteará una adrenalectomía quirúrgica.

Adrenalectomía quirúrgica

Se realizaría extirpación del tumor uni o bilateral. Es el único tratamiento definitivo y de control rápido y completo de la enfermedad.

Un pequeño porcentaje de los pacientes tendrán al cabo de los años, como efecto colateral de la suprarrenalectomía, un *Síndrome de Nelson*, consistente en aumento de tamaño de la hipófisis anterior con hipersecreción de ACTH e hiperpigmentación. Su resolución precisa de cirugía o radioterapia sobre la hipófisis.

Inhibidores de la síntesis de cortisol

Cuando no hay posibilidad de realizar adrenalectomía puede recurrirse a un bloqueo de la síntesis de cortisol con diversos fármacos.

Su inconveniente es que tienen, para dicho objetivo, una acción débil (es preferible utilizar una combinación de, al menos, dos de ellos) y que muchas veces el bloqueo que consiguen es incompleto, llegando al plasma pequeñas cantidades de cortisol que estimulan la secreción de ACTH. Finalmente ésta puede conseguir estimular la suprarrenal y aumentar también la de cortisol a niveles inadecuados.

Se dispone de ketoconazol (antifúngico que también inhibe la ACTH) a dosis de 200 - 400 mg/12 - 8 h, y de aminoglutetimida (Orimeten) y metirapona, menos efectivos y con más efectos indeseables.

Feocromocitoma suprarrenal

El feocromocitoma suprarrenal es una tumoración que surge de las células enterocromafines de la médula adrenal. Produce un exceso de catecolaminas, fundamentalmente de noradrenalina, y resulta eventualmente mortal por los efectos hemodinámicos (arritmias, miocardiopatía, HTAI severa), derivados de la actividad de dichas sustancias. Además, también tiene potencial de malignización.

El feocromocitoma es una causa infrecuente de HTA (0,1 - 1% de los casos), pero se asocia a HTA en más del 90% de los casos, no siempre en forma de paroxismos.

Sospecharemos clínicamente un feocromocitoma en niños con HTA, en los casos de hipertensión refractaria o que curse con paroxismos, cuando el paciente presente (con crisis hipertensiva o sin ella) cuadros graves de vegetativismo (sudoración, taquicardia, palidez, temblor, cefalea...), o si la crisis hipertensiva se produce durante procedimientos como endoscopias o cirugía. Episodios de Flushing no son habituales.

Puede presentarse con otras alteraciones o enfermedades, como MEN - 2, neurofibromatosis, síndrome de von Hippel-Lindau...

El diagnóstico diferencial del feocromocitoma podría comprender:

- Hipertiroidismo.
- Mastocitosis.
- Hipoglucemia.
- Porfiria aguda.
- Ansiedad/Ataques de pánico.
- Ingesta de tóxicos y psicotrópicos.
- Menopausia.

Diagnóstico hormonal

Se basa en el hallazgo de *niveles elevados de catecolaminas* en orina o en sangre. Lo habitual es la determinación (en orina de 24 horas) de los niveles de adrenalina, noradrenalina, dopamina, metanefrina, normetanefrina y ácido vanilmandélico. En general la especificidad de estas pruebas es alta (en torno al 95%), siendo algo más baja la sensibilidad, variable de una hormona a otra.

La rentabilidad diagnóstica es mayor si la determinación se realiza en un paroxismo clínico o lo más cercana en el tiempo al mismo, y disminuye fuera de esas condiciones porque la secreción del feocromocitoma puede ser episódica. Este inconveniente parece ser soslayado por la determinación de meta-

nefrinas en plasma, que se liberan de forma constante a partir del tumor. Los valores normales en este caso excluyen casi con total seguridad un feocromocitoma, pero es una técnica generalmente no accesible.

El uso de algunos fármacos o la ingesta de ciertos alimentos pueden inducir falsos positivos en los resultados bioquímicos, según la técnica empleada. Se suele recomendar evitar en los días previos (de 3 días en caso de alimentos a 14 en el de fármacos):

- Psicotropos: antidepresivos tricíclicos, IMAO... (No ISRS).
- Levodopa.
- Descongestionantes nasales.
- Teofilina.
- Anfetaminas.
- Paracetamol (según tipo de prueba).
- Nitroglicerina.
- Algunos antibióticos: eritromicina, tetraciclina.
- Café, té, cacao, chocolate, plátano, cítricos, vainilla, pimienta, alcohol.

Prueba de la clonidina

Si la sospecha clínica es alta y los resultados de las pruebas anteriores no son diagnósticos, se puede administrar clonidina oral (0,3 mg/70 kg de peso), siendo indicativa de feocromocitoma la no disminución de la adrenalina a menos del 50% del valor inicial, o a menos de 500 pg/ml, 3 horas después de la toma.

Diagnóstico por imagen

Una vez diagnosticado el tumor es preciso conocer su localización anatómica.

Radiología

Lo habitual es realizar, si no se ha hecho antes, una TC o una RM potenciada en T2. Ambas tienen una rentabilidad semejante. La TC proporciona mayor radiación que la RM, pero es una opción más económica.

Medicina nuclear

La prueba isotópica con yodo - metil - bencil - guanidina (IMBG) emplea un compuesto con igual comportamiento que la noradrenalina, que se fija en el tejido adrenal o extraadrenal productor de la misma. Se puede efectuar si los datos clínicos o bioquímicos son positivos pero las pruebas radiológicas son normales, para la detección de feocromocitomas extraadrenales. Si el tumor mide más de 10 cm tiene un elevado riesgo de ser maligno y esta prueba isotópica podría ser útil para detectar eventuales metástasis.

Tratamiento

Sin tratamiento radical, el feocromocitoma tiene una alta mortalidad.

- **Resección quirúrgica**, que resultará curativa en casos de feocromocitoma benigno y al menos citorreductora o para control sintomático si es maligno. Es el tratamiento de elección.

La manipulación intraoperatoria sobre el tumor puede inducir una crisis hipertensiva, y se aconseja el bloqueo alfa y betaadrenérgico previo con fármacos si la tensión arterial no está suficientemente bien controlada. Además,

el paciente con feocromocitoma suele estar hipovolémico en términos reales, por lo que debe recibir una adecuada fluidoterapia perioperatoria.

- Si la resección no puede ser completa o curativa, se valorará administrar **quimioterapia** adyuvante. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que las recurrencias postquirúrgicas no son infrecuentes, y que es preciso hacer controles periódicos de catecolaminas urinarias y realizar la prueba isotópica con IMBG para detectar recidivas.

Hiperaldosteronismo primario

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se produce por un exceso de aldosterona, bien por un adenoma suprarrenal (2/3 de los casos) o por una hiperplasia. Mucho más raramente la causa es un carcinoma suprarrenal o una variante familiar que se trata con corticosteroides.

Como consecuencia, el paciente sufre hipertensión arterial (10 - 15% de los pacientes hipertensos tiene un hiperaldosteronismo primario), junto con hipopotasemia. Esta conjunción debe hacernos sospechar siempre hiperaldosteronismo primario; aunque no pocos de tales casos muestran potasio plasmático normal.

El HAP no muestra datos clínicos específicos. Derivados de las alteraciones bioquímicas puede haber astenia, debilidad muscular, calambres, parestesias, poliuria, polidipsia...

¿Cuándo iniciar el diagnóstico de un hiperaldosteronismo primario?

Se aconseja hacerlo en los siguientes casos:

- En pacientes hipertensos con hipopotasemia espontánea o por bajas dosis de diuréticos:
 - HTA grave (TAS mayor de 160 o TAD superior a 100 mmHg).
 - HTA refractaria a tratamiento.
 - HTA con detección de incidentaloma suprarrenal.
 - HTA con antecedentes familiares de HTA o de ictus en menores de 40 años.
 - HTA con familiares en primer grado con hiperaldosteronismo primario.

Diagnóstico bioquímico general

Encontramos como datos generales:

- Hipopotasemia.
- Hipernatremia.
- Hipercloremia.
- Alcalosis metabólica.

Diagnóstico hormonal

- Resulta característico de HAP:
 - Concentración plasmática aldosterona (CPA) elevada superior a 15 ng/dl.
 - Actividad de renina plasmática (ARP) disminuida.
- **Cociente CPA/ARP**: Es la prueba más sensible y específica.
 - Por encima de 20: alta sospecha de hiperaldosteronismo.
 - Si es mayor de 70, virtualmente diagnóstica.
 - Para hacerla, hay que retirar la medicación antihipertensiva, salvo doxazosina y diltiazem, cuyo uso no interfiere con la misma.

- **Pruebas de confirmación tras CPA/ARP**
 - Aldosterona en orina de 24 h tras dieta con sal y potasio durante 3 días.
 - El diagnóstico estará claro si el valor es superior a 12 µg/día.
 - Aldosterona plasmática tras 2.000 ml de suero salino en 6 horas.
 - Si no se suprime (15 ng/dl) y la renina está baja: HAP.

Diagnóstico por imagen

Una vez hecho el diagnóstico de laboratorio, se realiza una TC de alta resolución para comprobar la existencia de un adenoma (lo más frecuente) o de una hiperplasia suprarrenal bilateral. Más inusual será encontrar un carcinoma.

En el caso de que haya datos bioquímicos positivos pero no hallazgos en la TC, se pueden tomar muestras de sangre de las venas adrenales de ambos lados para medir la aldosterona y detectar el origen de su hipersecreción.

Tratamiento

- **Adenoma suprarrenal o hiperplasia suprarrenal:** Se intentará resección quirúrgica. Si no fuera posible, se tratará con espironolactona.
- **Hiperplasia suprarrenal:**
 - Espironolactona a dosis de 25 - 400 mg/día.
 - Amiloride alternativamente.
 - En caso de HTA no controlada, pueden añadirse inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, eplerenona, antagonistas del receptor de angiotensina y calcioantagonistas.

Bibliografía

Incidentaloma suprarrenal

- Terzolo M, Bovio S, Pia A et al. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:233-243.
- Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls and pitfalls. *RadioGraphics* 2009;29:1333-1351.
- WF Young. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-10.
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass. *Ann Intern Med* 2003;138:424-429.

Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:335-342.

Enfermedad de Addison suprarrenal

- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1059.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:134.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-734.
- Ten S, New M, McLaren N. Clinical review 130 Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-2922.
- Oeldkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
- Salem M, Tainsh RE, Bromberg J et al. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994;219:416.

Enfermedad de Cushing suprarrenal

- Nieman LK, Biller BM, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526.
- Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA et al. Midnight salivary Cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3345.
- Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:729.
- Invitti, Pecori, Giraldi F et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440.
- Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:791:803.

Feocromocitoma

- Sholz T, Eisenhofer G, Pacak K et al. Clinical Review: current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1217-1225.
- Bravo EL. What is the best diagnostic approach when pheochromocytoma is suspected? *Cleve Clin J Med* 2002;69:257-258.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-1434.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315.

Hiperaldosteronismo primario

- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3623-3630.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-3281. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-3281.

Fracaso renal agudo: diagnóstico diferencial y tratamiento

J.A. Herrero, N. Ridao

Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

El fracaso renal agudo (FRA) es un síndrome clínico secundario al deterioro rápido de la función renal, cuyo marcador habitual es el incremento de los productos nitrogenados en sangre. Puede cursar con anuria (diuresis inferior a 100 ml/24 h), oliguria (diuresis inferior a 400 ml/24 h) o con diuresis conservada.

En España su incidencia es de 209 casos por millón de población y año (pmp). Ocurre entre el 2 y el 5% de los pacientes hospitalizados y la mortalidad media es cercana al 50%. Sus causas son diversas, en ocasiones se produce la asociación de varias y hasta el 50% puede ser yatrogénico.

Etiología y formas clínicas

Para el funcionamiento adecuado de los riñones se precisan una serie de requisitos cuyo fallo provoca el FRA, que son:

- Aporte adecuado de sangre. Su fallo provoca el FRA prerrenal o funcional.
- Integridad anatómica de las estructuras renales: Glomérulos, vasos, túbulos e intersticio. Su daño provoca el FRA parenquimatoso. La afectación de los vasos renales, tanto grandes como pequeños, produce un tipo de FRA que comparte características prerrenales y parenquimatosas.
- Permeabilidad de la vía urinaria. Su fallo provoca el FRA postrenal u obstructivo.

Así, desde el punto de vista fisiopatológico el FRA se puede clasificar en 3 grandes grupos, según se representa de forma esquemática en la Figura 1.

FRA prerrenal

Se produce como consecuencia de un déficit de la perfusión renal que se traduce en un descenso de la presión de filtración glomerular. También llamado funcional porque en esta forma de FRA las estructuras renales están indemnes, y las alteraciones son reversibles al corregir la causa. Se observa en situaciones que cursan con disminución del volumen circulante eficaz (depleción de volumen, insuficiencia cardíaca, redistribución hídrica, vasodilatación periférica) y/o alteración de la hemodinámica glomerular (Tabla 1).

En respuesta al descenso de la perfusión renal se establecen una serie de mecanismos compensadores que intentan mantener la presión de filtración glomerular, como son la vasoconstricción de la arteriola eferente angiotensina II dependiente, y la vasodilatación de la arteriola aferente dependiente de las prostaglandinas. Por eso, determinados fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y los inhibidores o bloqueantes del sistema renina - angiotensina pueden exacerbar un FRA.

La hipoperfusión renal conduce al intento de ahorro de agua y sal por el riñón que produce un patrón típico de orina "concentrada" que se caracteriza por sodio bajo, excreción fraccional de sodio (EFNa) reducida, osmolalidad superior a la del plasma, y cocientes de urea y creatinina en orina respecto del plasma elevados (Tabla 2). Dado que el mecanismo contracorriente permanece intacto y que la urea excretada por el glomérulo se reabsorbe en parte por él, las concentraciones de urea en sangre son desproporcionadamente más elevadas que las de creatinina, que se filtra pero no tiene reabsorción tubular.

El FRA causado por depleción de volumen por diuréticos constituye una excepción al patrón urinario típico prerrenal, ya que no cursa con sodio en orina bajo. Por otro lado, la administración de diuréticos, con el consiguiente aumento de la natriuria, puede alterar el patrón urinario en un cuadro de FRA prerrenal de cualquier causa y llevar a confusión. Es interesante señalar también que en presencia de una insuficiencia renal crónica previa, donde la capacidad de concentración urinaria está disminuida, el deterioro de la función renal de origen prerrenal puede no cursar con sodio bajo en orina.

Como se ha comentado, el FRA prerrenal es habitualmente reversible cuando se resuelve el origen del mismo. Si la causa persiste puede llegar a causar una necrosis tubular aguda (NTA).

Hay una serie de factores predisponentes para el desarrollo de FRA (Tabla 3):

- *Edad avanzada*: Los ancianos, por un lado, tienen fisiológicamente reducida la reserva renal funcional. Por otro lado, pierden con frecuencia el reflejo de la sed, o por sus características tienen limitado el acceso al agua. Estas situaciones se dan más en pacientes con algún tipo de demencia, o que presenten algún proceso intercurrente, por ejemplo, una infección, que altere su estilo de vida.

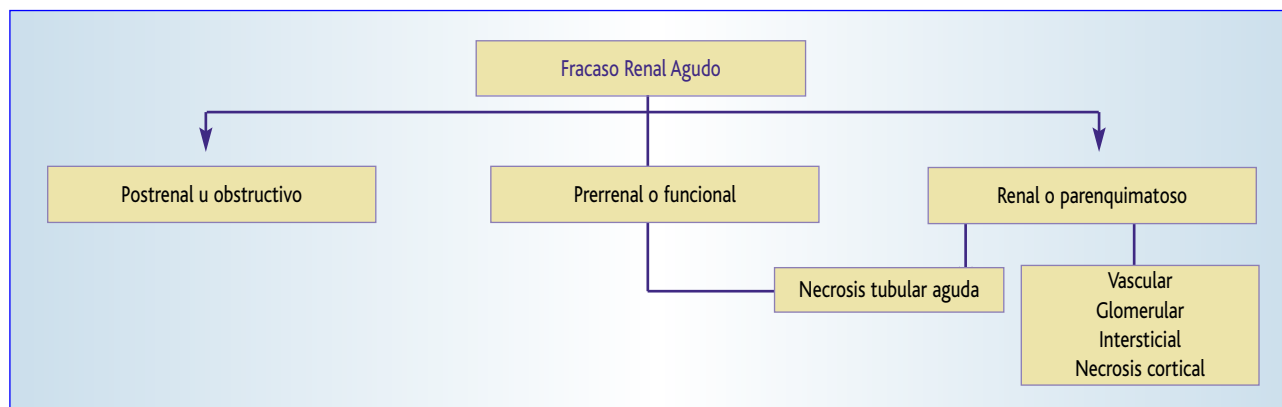


Fig. 1. Representación esquemática de la etiología del FRA.

- Pacientes en tratamiento diurético. El efecto deletéreo de todas las situaciones que causan depleción de volumen se incrementa en los pacientes que han estado y continúan con diuréticos.
- Pacientes con insuficiencia renal previa, nefropatía diabética y mieloma múltiple son especialmente sensibles a cualquier agresión tanto isquémica como tóxica.

El síndrome hepatorenal (SHR) es un cuadro severo de FRA oligúrico, que aparece en pacientes con enfermedad hepática avanzada, en ausencia de otras causas identificables que pudieran llevar al deterioro de la función renal. Son pacientes con descompensación hídrica en los que la ascitis es constante, si bien la ictericia y la encefalopatía son variables.

El SHR es de origen funcional, en el que juegan un papel predominante la vasodilatación periférica, con aumento del espacio intravascular y disminución del volumen circulante efectivo, y la vasoconstricción renal de predominio cortical. Por tanto, es una situación de volemia efectiva severamente disminuida, con liberación de diversas sustancias vasoactivas que contribuyen a la vasoconstricción intrarrenal extrema. El riñón retiene grandes cantidades de sodio y agua, que en lugar de rellenar el volumen efectivo se desplaza hacia la circulación esplácnica y la cavidad peritoneal por la hipertensión portal. Hay dos hechos que constatan su origen funcional. Por un lado, que estos riñones pueden trasplantarse con éxito a un receptor sin hepatopatía, y, por otro, que el síndrome hepatorenal puede solucionarse con un trasplante hepático.

Cursa con sodio en orina bajo, y con hiponatremia en grado variable. El patrón urinario es indistinguible del FRA prerenal reversible, sin embargo, el pronóstico es muy grave con una mortalidad superior al 90%.

El comienzo brusco de oliguria en un paciente con hepatopatía avanzada y descompensación hídrica no implica necesariamente la presencia de SHR, y lo primero habrá que corregir las causas prerrenales previsibles (hipovolemia, fallo cardíaco). Deben evitarse factores desencadenantes como los AINE, lactulosa, dosis excesivas de diuréticos o la realización de paracentesis masivas. Con frecuencia es tan difícil distinguir el SHR de una situación prerenal por hipovolemia que puede intentarse la expansión con suero o coloides previa monitorización de la presión venosa central. El uso de agentes vasoconstric-

tores como la terlipresina en el tratamiento de pacientes con SHR, constituye una opción terapéutica dirigida a corregir la disfunción circulatoria que conduce a la vasoconstricción renal en los pacientes con cirrosis hepática avanzada.

La diálisis se aplicaría en casos de duda con NTA, que podría ser potencialmente reversible, y en el período de espera a un trasplante hepático, en el caso que estuviera indicado. En esta última situación, y en función del estado del enfermo podría estar indicado el tratamiento de soporte hepático con las técnicas MARS o PROMETHEUS.

Fracaso renal agudo parenquimatoso

Se produce por un daño estructural renal a cualquier nivel: Glomerular, túbulo - intersticial o vascular (Tabla 4). La NTA es la forma de FRA parenquimatoso más frecuente.

Necrosis tubular aguda

Supone más del 90% de todos los FRA parenquimatosos. Se produce básicamente por tres mecanismos: isquémico (tras un fracaso renal agudo prerenal) que supone aproximadamente el 50% de las NTA, tóxico que origina en torno al 30% de los casos y por pigmentos (Tabla 4).

A diferencia del FRA prerenal, en la NTA aparecen daños estructurales. Así, a nivel histológico se observan áreas focales con la membrana basal denudada, áreas focales de vacuolización, túbulos distales dilatados ocupados por cilindros de células necrosadas, proteínas de Tamm - Horsfall y pigmentos. El edema intersticial produce distanciamiento de los túmulos y característicamente están presentes fenómenos regenerativos como son el núcleo hiperromático y la presencia de mitosis celulares.

En la NTA se produce una alteración del transporte tubular, obstrucción intratubular, retrofiltración del ultrafiltrado tubular, y aparición del llamado reflejo túbulo - glomerular, con descenso de la perfusión cortical renal, que resulta en descenso del filtrado glomerular, y la consiguiente uremia progresiva, y alteración del balance hídrico.

El diagnóstico de la NTA es clínico, por exclusión, una vez descartadas todas las otras causas posibles de FRA, por tanto, el diagnóstico no precisa ni debe sustentarse en la biopsia renal.

Tabla 1. Causas de FRA prerrenal

Disminución del volumen circulante efectivo	
Por pérdidas reales:	Por redistribución del volumen vascular:
Hemorragias	Hepatopatías con ascitis y/o edemas
Vómitos	Síndrome nefrótico con edemas
Diarrea	Obstrucción intestinal
Quemaduras	Peritonitis: ascitis
Diuréticos	Pancreatitis: líquido o sangre peripancreático, ascitis
	Malnutrición: edemas, ascitis
Disminución del gasto cardíaco	
Insuficiencia cardíaca congestiva	Miocarditis
Infarto agudo de miocardio	Shock cardiogénico
Valvulopatías	Taponamiento cardíaco
Arritmias	Tromboembolismo pulmonar
Vasodilatación periférica	
Hipotensores	
Sepsis	
Shock anafiláctico	
Vasodilatación arteriolar eferente	
IECA, ARA II, inhibidor directo de la renina	
Vasoconstricción renal	
Sepsis	Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: antiinflamatorios no esteroideos.
Síndrome hepatorenal	Agonistas alfa - adrenérgicos
Hipercalcemia	

En esta situación el patrón urinario difiere al del FRA prerrenal, con sodio en orina mayor de 40 mEq/l, EFNa e IFR mayor del 2% y cocientes de urea y creatinina en orina respecto al plasma menores (Tabla 2).

En la actualidad sólo 2/3 partes de las NTA son oligúricas. En la NTA se identifican clínicamente tres estadios:

- I. *Inicial*: Desde el insulto renal hasta la instauración de la oliguria.
- II. *Mantenimiento*: Desde la instauración de la oliguria al inicio de la recuperación de la diuresis.
- III. *Resolución*: Desde que la diuresis reaparece, pasando generalmente por un período de poliuria, hasta que la función renal se recupera.

En las formas no oligúricas la diuresis no marca las fases sino los momentos de aumento, meseta y descenso del nivel de productos nitrogenados.

También, a diferencia del FRA prerrenal, la supresión de la causa no se sigue a muy corto plazo de la resolución del FRA, sino que se precisa la mejoría histológica, lo que ocurre en la mayoría de los casos, si bien, en períodos variables de tiempo. La duración media de la NTA es de 12 - 14 días, aunque algunos enfermos pueden tardar hasta 3 meses en recuperar la función renal.

Los tipos más frecuentes de NTA, no de origen isquémico, en la práctica clínica se describen a continuación:

Contrastes iodados: Producen con frecuencia NTA, especialmente si el paciente tiene alguno de los factores predisponentes mencionados (Tabla 3). Pueden ser FRA no oligúricos. La oliguria y/o la elevación de los productos nitrogenados se producen en las 24 - 48 horas siguientes a la exploración radiológica. Posteriormente, los productos nitrogenados pueden continuar ascendiendo otros 3 - 5 días más, a partir de los cuales se produce una estabilización y posterior recuperación que se suele alcanzar de manera completa a los 10 - 14 días. El pronóstico es bueno. Los contrastes iodados no iónicos de baja osmolaridad son menos nefrotóxicos, si bien, también pueden ocasionar NTA.

En presencia de factores predisponentes deben reducirse al máximo las exploraciones radiológicas con contrastes iodados, y si se realizan establecer medidas preventivas especialmente expansión con suero salino 8 - 12 horas antes y 8 - 12 horas después de la exploración, y con eficacia menos probada la administración de N - acetilcisteína.

Aminoglucósidos: Son habitualmente no oligúricos y la elevación de los productos nitrogenados suele aparecer a los 7-14 días de iniciado el tratamiento, por lo que pueden pasar inadvertidos o retrasarse el diagnóstico si no se hacen determinaciones analíticas periódicas. Los factores predisponentes mencionados, las dosis elevadas y la exposición concomitante a otras nefrotoxinas aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. Todos los aminoglucósidos son nefrotóxicos. La monitorización de los niveles plasmáticos reduce el riesgo pero no lo evita del todo.

Tabla 2. Índices urinarios en el FRA prerrenal y en la necrosis tubular aguda (NTA)

	FRA prerrenal	NTA
Osm _u (mOsm/kg)	> 400	< 350
Na _u (mmol/l)	< 20	> 40
IFR	< 1	> 2
EFNa	< 1	> 2
U _u /U _{pl}	> 10	< 10
Cr _u /Cr _{pl}	> 20	< 15

Osm_u: Osmolalidad en orina. IFR: Índice de fallo renal. EFNa: Excreción fraccional de sodio. U_u: Concentración de urea en orina y U_{pl} en plasma.
 Cr_u: Concentración de creatinina en orina y Cr_{pl} en plasma.
 $IFR = (Na_u \times Cr_{pl}) / Cr_u$. $EFNa = [(Na_u \times Cr_{pl}) / (Na_{pl} \times Cr_u)] \times 100$

Anfotericina B. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Pueden aparecer también alteraciones producidas por daño en la nefrona distal como poliuria, diabetes insípida nefrogénica, hipokaliemia, hipomagnesemia, y acidosis tubular renal. Los compuestos lipídicos de la anfotericina son menos nefrotóxicos, pero su empleo no excluye esa posibilidad. Los derivados azólicos y los nuevos antifúngicos equinocandinas y alilaminas no presentan este efecto secundario.

Rabdomiólisis: Las posibles causas se expresan en la Tabla 4. Clínicamente puede aparecer dolor muscular. El plasma y la orina son sonrosados, y es característica la positividad de las tiras reactivas en orina a sangre, sin hematíes en el sedimento, por la presencia de mioglobina (PM 17.000 daltons). Se trata de una NTA que cursa con hipercatabolismo con gran aumento del potasio, del fósforo, del ácido úrico y acidosis con anión gap elevado. En las fases tempranas aparece hipocalcemia por depósito de calcio en el tejido necrosado, seguida de hipercalcemia en la recuperación por la liberación del calcio desde los depósitos. Es característica la elevación en sangre de la creatin fosfoquinasa (CPK) y otras enzimas musculares como la mioglobina, así como presencia de mioglobinuria.

La lesión renal puede prevenirse con expansión de volumen y alcalinización de la orina con suero bicarbonatado. Lo ideal es conseguir una diuresis superior a 100 ml/h y un pH en orina mayor de 6,5. La expansión se interrumpirá si el paciente continúa en oligoanuria. La alcalinización puede provocar un descenso más acusado del calcio iónico. No obstante, la hipocalcemia no debe ser corregida hasta que el paciente esté sintomático por el riesgo de hipercalcemia en la fase de recuperación.

Depósitos intratubulares

Algunos autores lo incluyen dentro del FRA obstructivo (obstrucción de las luces tubulares), y otros en la NTA. El más frecuente es el de ácido úrico. El mecanismo patogénico es la producción de depósitos intratubulares de cristales de ácido úrico, que aparece durante la quimioterapia de enfermedades tumorales con elevado recambio celular como leucemias, linfomas agresivos y sarcomas, aunque en ocasiones también ocurre espontáneamente, lo que es un signo de enfermedad diseminada muy severa.

En este cuadro no hay dilatación pielocalicial ni del resto de la vía urinaria, por lo que las técnicas de imagen no la detectan.

Tabla 3. Factores predisponentes para el FRA

Edad avanzada
 Insuficiencia cardíaca
 Insuficiencia renal previa
 Depleción de volumen
 Diabetes mellitus
 Mieloma múltiple
 Uso de diuréticos

La hidratación adecuada, la alcalinización y el alopurinol previenen el FRA. El alopurinol debe iniciarse varios días antes de la quimioterapia y mantenerse durante la misma. El tratamiento es similar a la profilaxis mediante expansión de volumen con suero bicarbonatado que provoca diuresis forzada, la cual evita nuevas precipitaciones de ácido úrico, y alcalinización de la orina, que favorece la disolución de ácido úrico.

Han sido descritos casos de FRA por cristales depositados en la luz de los túbulos en el seno del tratamiento con altas dosis de antivirales como aciclovir e indinavir. Los derivados sulfamídicos también pueden producir FRA por depósitos intratubulares. Su tratamiento es similar al ocasionado por ácido úrico.

Glomerulonefritis agudas y vasculitis

Los procesos más frecuentes se expresan en la Tabla 4. Son de progresión rápida y pueden llevar al paciente a la anuria en días. Frecuentemente cursan con hipertensión. Debemos sospecharlas si el paciente presenta antecedentes de enfermedad sistémica previa (LES, vasculitis, etc.), un síndrome pulmón - riñón (hemoptisis con FRA), lesiones cutáneas purpúricas, manifestaciones articulares, y/o hematuria. El sedimento urinario es clave en el diagnóstico con aparición de microhematuria y cilindros eritrocitarios. La proteinuria es también sugestiva de un proceso glomerular. En cuadros muy agudos y severos el patrón bioquímico urinario puede cursar con sodio en orina bajo, de manera similar al FRA prerrenal. Según el proceso de que se trate, en la analítica de sangre puede haber aumento de la velocidad de sedimentación globular, hipocomplementemia, autoanticuerpos que incluyen anti DNA, anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y otros. El diagnóstico final se establece por la biopsia renal y se aplicará el tratamiento específico de cada proceso.

Tabla 4. Causas de FRA parenquimatoso

Necrosis tubular aguda**Isquémica:**

Prerenal (Tabla 1)
Cirugía cardiovascular

Tóxica:

Antimicrobianos (Aminoglicósidos y otros)
Contrastes iodados
Quimioterápicos (Cisplatino)
Opiáceos
Venenos
Hierbas chinas

Pesticidas
Solventes orgánicos
Metales pesados (mercurio, cobre, plomo)
Extasis
Radiación

Depósito intratubular:

Nefropatía úrica aguda
Mieloma
Hipercalcemia severa

Sulfamidas
Anestésicos fluorados
Aciclovir

Pigmentos orgánicos:**I. Mioglobina - rabdiomiolisis:**

Traumatismos musculares
Infecciones
Convulsiones
Ejercicio extenuante
Miodistrofias
Hipertermia maligna
Drogas (cocaína)
Opiáceos
Anfetaminas
Tóxicos
Etanol o etilenglicol
Hipolipemiantes (fibratos, estatinas)

Alteraciones metabólicas
Coma hiperosmolar
Cetoacidosis diabética
Hipokaliemia severa
Hiper o hiponatremia
Hipofosfatemia
Hipotiroidismo severo
Enfermedad de McArdle
Déficit de carnitina
Enfermedades hereditarias
Dermatopolimiositis

II. Hemoglobinuria

Malaria
Hemólisis mecánica
Circulación extracorpórea
Prótesis metálicas
Reacciones transfusionales
Quemaduras, golpes de calor
Déficit glucosa - 6 - fosfato dehidrogenasa
Hemoglobinuria paroxística nocturna

Agentes químicos
Anilina
Quinina
Glicerol
Benceno
Fenol
Hidralazina
Venenos de insectos

Glomerulonefritis

Aguda postinfecciosa (postestreptocócica, asociada a shunt, endocarditis u otras)
Membranoproliferativa
Mesangial IgA

Enfermedades sistémicas (Lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta esencial, etc.)
Anticuerpos antimembrana basal

Nefritis intersticial aguda inmunoalérgica

Antimicrobianos
Antiinflamatorios no esteroideos

Diuréticos
Otros

Enfermedad vascular**Gran vaso**

Trombosis o embolia arterial renal bilateral
Trombosis venosa renal bilateral

Pequeño vaso

Enfermedad ateroembólica
SHU - PTT
FRA postparto
Síndrome antifosfolípido
Coagulación intravascular diseminada

Crisis esclerodérmica
HTA maligna
Nefritis por radiación
Vasculitis

Necrosis cortical

Abruptio placentae
Aborto séptico

Coagulación intravascular diseminada

SHU: Síndrome hemolítico - urémico; PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica

Tabla 5. Causas de FRA postrenal

Anomalías congénitas	
Ureteroceles	Vejiga neurógena
Valvas uretrales	Espina bífida
Divertículos vesicales	
Uropatías adquiridas	
Hipertrofia prostática benigna	Necrosis papilar
Litiasis	
Fibrosis retroperitoneal	
Radiación	Idiopática
Metisergida	
Enfermedades malignas	
Prostáticas	Compresión extrínseca: colónicas, metástasis, retroperitoneales, ginecológicas
Vesicales	
Uretrales	
Ginecológica no neoplásica	
Asociada a embarazo	Prolapso uterino
Endometriosis	
Infecciosas	
Cistitis bacteriana	Esquistosomiasis
Tuberculosis	Candidiasis
Aspergilosis	Actinomicosis
Obstrucción intratubular (Ver Tabla 4)	

Nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica (NTIA)

Generalmente se produce tras la exposición a un fármaco (Tabla 4). Los fármacos causantes más frecuentes son los antibióticos β -lactámicos y los AINE particularmente los derivados del ácido propiónico: ibuprofeno y naproxeno. No depende de la dosis sino de la idiosincrasia del enfermo. El FRA puede aparecer en cualquier momento de la utilización del fármaco: inmediatamente tras la primera dosis, después de reinstaurar un fármaco que se había tolerado con anterioridad, o al cabo de semanas o meses de administración.

La tríada clínica de fiebre (85 - 100%), erupción cutánea (25 - 50%) y eosinofilia (80%) en el curso de un FRA deben hacer sospechar una NTIA. También puede aparecer artralgias y dolor lumbar. En orina hay microhematuria (95%), leucocituria estéril (eosinofilia) y proteinuria que normalmente es menor de 1,5 g/24 h, pero que puede alcanzar rango nefrótico en las NTIA por AINE. La eosinofilia, hallazgo frecuente, suele ser transitoria, mientras que la eosinofilia (presencia en orina de más de 1% de eosinófilos en el recuento total de leucocitos), no es un dato patognomónico (sensibilidad 60 - 90%, especificidad mayor del 85%) ya que puede aparecer en otras situaciones como ateroembolismo, pielonefritis crónica, uropatía obstructiva, prostatitis, carcinoma de vejiga y otros. La visualización de los eosinófilos en orina se puede hacer mediante la tinción clásica de Wright y la de Hansel, cinco veces más sensible que la primera. Los índices de FRA son de escaso valor.

La biopsia renal proporciona el diagnóstico definitivo. Los hallazgos histológicos consisten en infiltración intersticial de linfocitos y células plasmáticas, que puede ser difusa o parcheada. También pueden aparecer neutrófilos, eosinófilos, células gigantes y granulomas. Otros hallazgos son el edema intersticial, fenómenos de tubulitis, con hinchazón celular, descamación, necrosis, mitosis y aplanamiento de las células tubulares. En las NTIA por AINE la afectación intersticial se puede asociar a una glomerulonefritis por cambios mínimos. En estos casos cursa con proteinuria que puede ser en rango nefrótico.

El tratamiento pasa por la suspensión del fármaco, a pesar de lo cual hasta un 35% de los pacientes que desarrollan FRA van a precisar diálisis. Las recomendaciones terapéuticas son:

1. Los pacientes con escaso deterioro de la función renal, y, por tanto, con diuresis conservada, que inician la recuperación en breve espacio de tiempo no precisan ninguna medida especial, además de la retirada del fármaco.
2. En los pacientes con FRA importante debe instaurarse tratamiento con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día. Los enfermos con formas graves pueden beneficiarse de pulsos *iv* de metil - prednisolona (0,5 - 1 g durante tres días). La duración completa del tratamiento es de 2 a 3 meses, con una reducción gradual de los esteroides en el momento que la creatinina sérica alcance niveles similares a los basales.

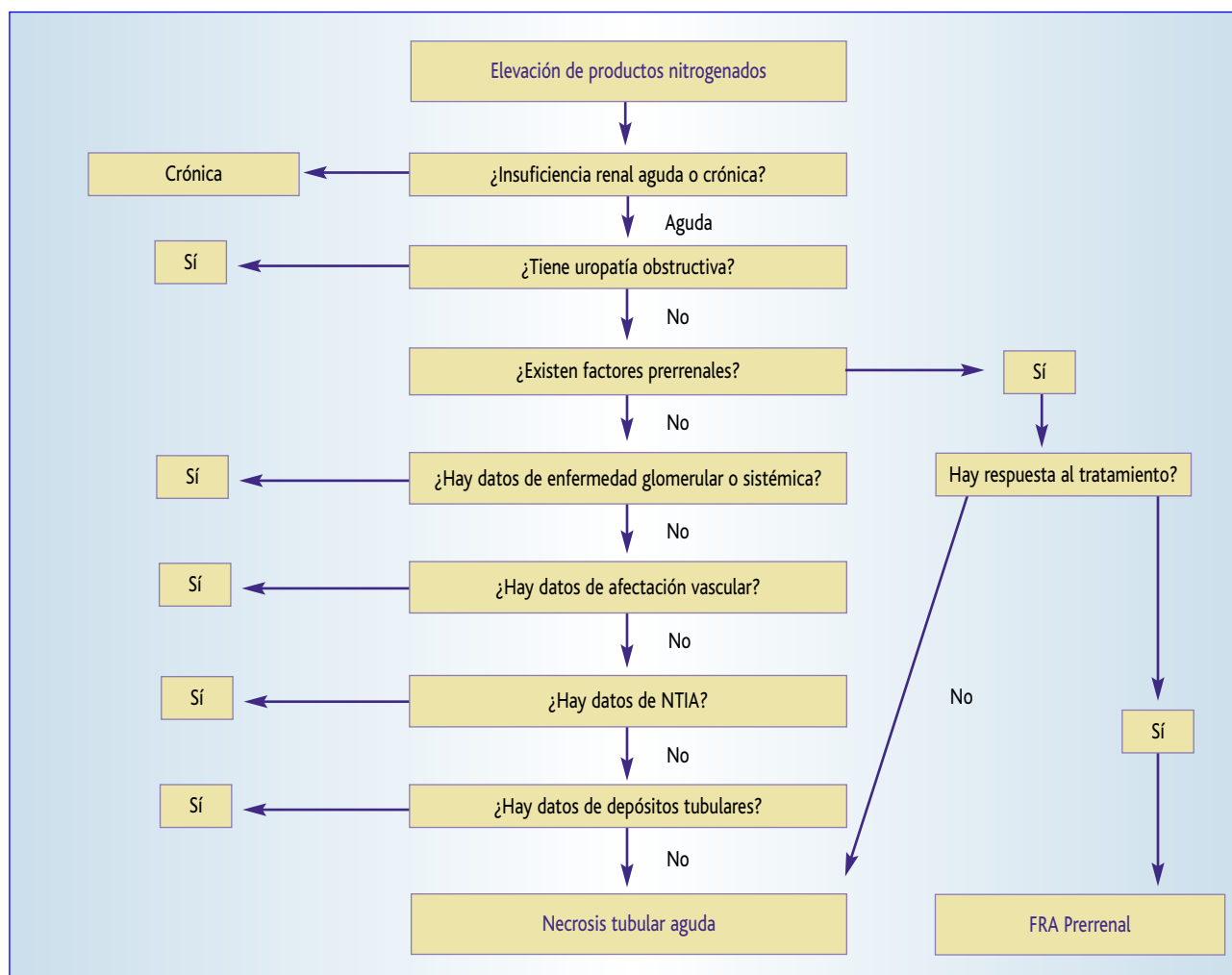


Fig. 2. Proceso diagnóstico del FRA.

- Si tras 4 ó 6 semanas de tratamiento con esteroides no se produce mejoría de la función renal, algunos grupos recomiendan tratamiento con ciclofosfamida, sin embargo, no hay evidencias claras de su eficacia.

La mayoría de los pacientes recuperan la función renal de forma completa, aunque no siempre de forma inmediata, pudiendo retrasarse dicha recuperación hasta pasado un año. En algunos pacientes la recuperación puede no ser completa y persistir cierto deterioro de la función renal, para lo cual, son signos de mal pronóstico el infiltrado intersticial difuso, la edad y la duración del FRA superior a tres semanas.

FRA de origen vascular

Puede producirse por lesiones de gran vaso y pequeño vaso (Tabla 4). El FRA por lesión de gran vaso supone menos del 1% de todos los FRA, y se distinguen tres formas clínicas: la enfermedad tromboembólica, la enfermedad ateroembólica y la trombosis de venas renales.

La enfermedad tromboembólica se da fundamentalmente en el anciano. La forma embólica aparece como consecuencia de enfermedades embólicas cardíacas. La forma trombótica se produce en un lecho arteriosclerótico a nivel de la aorta y/o de las

arterias renales. Por último, se puede producir isquemia renal por disección de un aneurisma aórtico que englobe las arterias renales. Para que se produzca FRA es necesario que la obstrucción arterial sea bilateral (15 - 30% de las embolias renales son bilaterales) o que ocurra en un riñón único funcional.

Clinicamente aparece dolor lumbar fijo o cólico, con frecuencia acompañado de náuseas y vómitos. En ocasiones el dolor es abdominal difuso, o localizado en mesogastrio y/o flancos. Puede asociarse fiebre, hematuria y leucocitosis. Como consecuencia del infarto renal puede haber aumentos plasmáticos de LDH, GOT y fosfatasa alcalina. En los primeros momentos puede recogerse una pequeña muestra de orina, en la que las concentraciones de iones, urea y creatinina, así como la osmolalidad son similares a la del plasma, que junto con una EFNa igual o superior al 80% son características de la oclusión arterial renal aguda. A continuación el paciente se queda en anuria. La ecografía Doppler muestra ausencia de flujo arterial bilateral. El diagnóstico definitivo es por arteriografía. El pronóstico es grave, con una mortalidad cercana al 30%, y la mitad de los que sobreviven precisan diálisis periódicas.

El tratamiento de las trombosis agudas es quirúrgico mediante endarterectomía seguida de anticoagulación, o bien la

creación de un cortocircuito de la zona ocluida con vasos propios (arteria esplénica o vena safena) o mediante material protésico. El tratamiento de las formas embólicas es la fibrinólisis sistémica o local con uroquinasa.

La enfermedad ateroembólica se produce por suelta espontánea de microémbolos de colesterol por rotura de placas de ateroma en aorta, o bien, como consecuencia de un procedimiento endovascular quirúrgico o radiológico. El deterioro de la función renal suele aparecer a partir de los 7 - 10 días, aunque puede ser tardío (hasta 90 días). Generalmente aparece hipertensión arterial, o acentuación de la previa. A nivel cutáneo es característica la aparición de *livedo reticularis*, y microinfartos en las zonas acras. Se suele acompañar de microhematuria y/o leucocituria. También puede aparecer eosinofilia e hipocomplementemia. La observación de cristales de colesterol en las arterias retinianas o la observación en una biopsia cutánea o renal de cristales de colesterol es definitiva para el diagnóstico.

La trombosis venosa renal deberá sospecharse en pacientes con el diagnóstico concomitante o antecedentes previos de trombosis venosa profunda, en sujetos con glomerulonefritis crónica que cursen con síndrome nefrótico, y estados previos de hipercoagulabilidad como pueden ser el embarazo, el empleo de anticonceptivos orales o la presencia de carcinomas. También se pueden producir por compresiones extrínsecas de las venas renales y de la cava. En la ecografía hay renomegalia. El diagnóstico se hace con ecografía Doppler o con venografía cavo - renal. El tratamiento se basa en la anticoagulación prolongada.

Respecto al FRA de origen vascular, señalar por último que la microangiopatía trombótica debe sospecharse cuando el FRA es acompañado de trombocitopenia, hemólisis intravascular, fiebre con o sin síntomas neurológicos.

Necrosis cortical

Es una forma muy severa de FRA, en la que como su nombre indica hay zonas de necrosis en la corteza renal de extensión variable. En la mayoría de los casos se produce como consecuencia de un proceso de coagulación intravascular en el curso de un accidente obstétrico, como un *abruptio placentae*, o un aborto séptico, u otros procesos sépticos como la meningitis meningocócica. Su incidencia es escasa. Suele haber anuria y precisar diálisis. En algunos casos la necrosis es parcelar, y típicamente se produce la recuperación parcial de la función renal que suele ser temporal, para posteriormente evolucionar a la insuficiencia renal terminal. De esta manera, la inmensa mayoría de los pacientes precisan diálisis crónica. Si la necrosis cortical es total, el patrón urinario es similar al de la trombosis completa de las arterias renales, y si es parcelar al de la NTA. El diagnóstico es histológico, aunque si la necrosis es parcelar, puede que en la biopsia se obtenga una zona no dañada, por lo que la histología no descarta completamente el diagnóstico. La ausencia de irrigación cortical en la arteriografía es diagnóstica.

Además de la necrosis cortical, en el embarazo puede aparecer NTA secundaria a hemorragia, sepsis o nefrotóxicos utilizados con fines abortivos. De manera muy infrecuente, también puede aparecer la microangiopatía trombótica que caracteriza el FRA idiopático postparto, y otros procesos que llevan al FRA

como la preeclampsia/eclampsia, el síndrome de *helly* (*hemolysis, elevated liver function test results and low platelet count*), y otros cuadros obstétricos.

Fracaso renal agudo obstructivo

El FRA postrenal u obstructivo se produce por una obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía urinaria, que puede obedecer a múltiples etiologías según se expresa en la Tabla 5. Anatómicamente la obstrucción debe localizarse a nivel de la uretra, vejiga o retroperitoneo con afectación de ambos uréteres. También se produce FRA en el caso de la obstrucción ureteral unilateral de un riñón único funcionante. Las alteraciones del sistema nervioso autónomo, con más frecuencia en diabéticos, o el uso de drogas anticolinérgicas, pueden producir retención aguda de orina.

En el curso de un FRA obstructivo se identifican dos fases:

- Primera. Es transitoria y está mediada por las prostaglandinas que producen vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo renal. Con ello el riñón intenta vencer la presión hidrostática del espacio urinario, aumentada como consecuencia de la obstrucción. Si no lo consigue aparece pronto la segunda fase.
- Segunda. Se caracteriza por el descenso del flujo sanguíneo renal, con aumento del índice de resistencia de las arterias renales, como consecuencia del efecto vasoconstrictor del tromboxano A2 y de la angiotensina II, que resulta en un descenso del filtrado glomerular.

Los datos clínicos son muy variables en función de la causa, y van desde el dolor lumbar con o sin cólico renal, expulsión de cálculos, hematuria con o sin coágulos, dolor o sensación de peso a nivel de hipogastrio, clínica compatible con síndrome prostático en varones, disuria y otros. Puede haber formas parciales con diuresis conservada, e incluso con poliuria en las formas más crónicas.

La exploración física es importante pudiendo encontrar globo vesical, aumento de tamaño prostático en los varones, o palpación de masas tumorales rectales o ginecológicas. En el caso de obstrucción parcial el patrón urinario es variable, en la primera fase es similar al del FRA prerrenal, sin embargo, al cabo de un tiempo el sodio aumenta y la orina se hace isostenúrica. La presencia de globo vesical indica el sondaje vesical de manera inmediata. La ecografía es la técnica diagnóstica de elección.

Diagnóstico diferencial

Tras la constatación de la elevación de productos nitrogenados y/o disminución de la diuresis ha de iniciarse un proceso diagnóstico que permita filiar el tipo de insuficiencia renal y su origen. Este proceso se basa en la historia clínica y la utilización secuencial de exploraciones complementarias. Los procedimientos diagnósticos deben escalonarse en función de su eficacia e inocuidad para el paciente. El diagnóstico etiológico es a veces difícil, y en muchas ocasiones multifactorial. Hay que considerar que los factores prerrenales pueden causar una NTA, y más tarde una necrosis cortical si no se establecen las medidas oportunas. El volumen urinario tiene escasa impor-

tancia en el diagnóstico diferencial del FRA por su baja especificidad, dado que, por un lado, casi todos los FRA pueden cursar con oliguria en función de las características etiológicas y el tiempo de evolución, y, por otro, que hasta un 40% de los FRA son no oligúricos. No obstante, la anuria total es infrecuente, y debe hacer sospechar una uropatía obstructiva u oclusión completa de las arterias renales.

Proceso diagnóstico

Incluye una serie de pasos, que de forma estructurada y escalonada intentarán dar respuesta de manera sucesiva a una serie de interrogantes cuya respuesta deberá conducir al diagnóstico etiológico (Fig. 2):

1ª. ¿FRA, insuficiencia renal crónica (IRC) o IRC reagudizada?

El conocimiento de un valor previo de productos nitrogenados en sangre es definitivo, tanto, cuanto más cercano en el tiempo sea. Respecto al curso del proceso que se está evaluando (horas - días), hay que tener en consideración que en la IRC los productos nitrogenados permanecen estables, mientras que en el FRA o la IRC reagudizada la creatinina aumenta generalmente al menos 0,5 mg/dl al día.

La presencia de síndrome urémico (poliuria, polidipsia, nicturia, astenia, anorexia, náuseas, calambres) de larga evolución apuntan a una IRC. La presencia de anemia, hipocalcemia, hiperfosforemia, acidosis hiperclorémica e hiperpotasemia no discriminan el FRA de la IRC, salvo que se tenga constancia de alguno de esos hallazgos tiempo atrás y sin causa justificada que sugiera IRC.

El hallazgo de riñones pequeños en la ecografía, así como algunos datos de cronicidad como es el adelgazamiento de la cortical y la pérdida de la diferenciación córtico - medular, son propios de la IRC. Los riñones de tamaño normal son más frecuentes en el FRA, aunque no implican un diagnóstico seguro, dado que algunas entidades como la nefropatía diabética y la amiloidosis renal pueden cursar con riñones de tamaño normal.

2ª. ¿Se trata de un FRA obstructivo?

Establecido que se trata de un FRA o una IRC reagudizada el siguiente escalón diagnóstico es investigar la existencia de una obstrucción de la vía urinaria. La historia clínica, la exploración física y la ecografía son claves diagnósticas.

3ª. ¿Es un FRA prerrenal o parenquimatoso?

Descartada la obstrucción, el paso siguiente es averiguar si se trata de un FRA prerrenal o parenquimatoso. Para ello la historia clínica y la exploración física son esenciales.

El antecedente de pérdidas extracorporales (hemorragia, vómitos, diarrea, diuréticos), redistribución del líquido extracelular (ascitis, edemas, íleo intestinal) o clínica de hipoperfusión renal (insuficiencia cardíaca, shock) sugieren inicialmente un origen prerrenal (Tabla 1). Con la exploración constataremos el estado hídrico del paciente, así como otros datos indicativos de los diferentes procesos.

Las determinaciones analíticas en sangre y orina, que incluyen los índices urinarios nos ayudan en el diagnóstico diferencial (Tabla 2). Valores intermedios a los señalados deben valorar-

se en función de los datos clínicos. Estos valores intermedios probablemente representan estadios de transición o formas menos severas de NTA. Como se ha comentado anteriormente, hay que tener en cuenta las excepciones, como es el empleo previo de diuréticos, o la IRC reagudizada, en los que en ambos puede haber sodio en orina mayor de 20 mEq/l y EFNa mayor de 1 y tratarse de un FRA prerrenal.

Por su carácter funcional el FRA prerrenal mejora cuando se corrige la causa. Por este motivo, cuando se sospeche una depleción hidrosalina pura, hay que intentar mejorar la perfusión renal con expansión de volumen con sueroterapia, a un ritmo adecuado a la situación cardiológica y la edad del paciente. En las otras situaciones se tratará de manera específica según la causa. La recuperación de la diuresis y la mejoría de los datos analíticos tras la instauración del tratamiento etiológico establece el diagnóstico definitivo de FRA prerrenal.

4ª. ¿Cuál es la causa de FRA parenquimatoso?

Descartado el origen obstructivo y el estadio prerrenal puro del FRA, la atención del médico debe dirigirse al establecimiento del tipo de lesión parenquimatososa renal, o a la existencia de depósitos intratubulares (Fig. 2). En los distintos epígrafes se han señalado las características que llevan al diagnóstico de cada uno de ellos. Por otro lado, el mantenimiento de los factores hemodinámicos prerrenales lleva a la transformación del patrón analítico, que junto con la no respuesta al tratamiento conduce al diagnóstico de NTA.

Biopsia renal

La biopsia renal no es una práctica habitual en el FRA. El diagnóstico de NTA es por exclusión y no precisa de estudio anatómopatológico. La biopsia renal está indicada cuando se sospeche un proceso glomerular, túbulo intersticial agudo (NTIA), y enfermedad de pequeño vaso. La biopsia también está indicada si el FRA dura más de tres semanas, dado que para entonces la mayoría de las NTA están resueltas y podríamos estar retrasando el tratamiento de otras formas de FRA. En el caso de necrosis corticales parcelares, esta característica hace que la lesión pueda existir sin que se confirme histológicamente. La biopsia cutánea o en otros territorios puede ser suficiente en la enfermedad ateroembólica y algunas otras enfermedades sistémicas.

Tratamiento

Se deben considerar siempre cinco aspectos en el siguiente orden: 1) urgencias vitales, 2) medidas generales y tratamiento sintomático, 3) el tratamiento de la enfermedad de base, 4) el tratamiento de las complicaciones, y 5) la diálisis.

Urgencias vitales

Las más frecuentes son hiperpotasemia y edema agudo de pulmón.

Hiperpotasemia. Puede aparecer en cualquier FRA, y es más frecuente en las formas oligúricas. La rabdomiólisis, la sepsis y las transfusiones favorecen su aparición. Los bloqueantes o inhibidores del sistema renina - angiotensina - aldosterona (IECA, ARA II, Aliskiren), y los diuréticos antialdosterónicos son factores predisponentes o desencadenantes.

La hemodiálisis de urgencia es obligada en enfermos con oligoanuria y siempre que el electrocardiograma muestre aplanamiento de la onda P y ensanchamiento del complejo QRS. Si el enfermo mantiene diuresis y el trastorno electrocardiográfico se limita a un aumento de la onda T, podría administrarse un tratamiento conservador, siempre que la cifra de potasio sérico sea inferior a 6,5 mEq/l. Hasta que se realiza la hemodiálisis se deben instaurar medidas conservadoras que consisten en gluconato cálcico *iv*, suero glucosado con insulina, salbutamol y bicarbonato *iv*, según se trata en otro capítulo del libro.

Edema agudo de pulmón. El tratamiento más eficaz y rápido es la ultrafiltración con la máquina de hemodiálisis. Una vez conectado el paciente a la máquina se debe iniciar una tasa de ultrafiltración rápida de 1.000 - 1.200 ml/hora, para posteriormente reducir progresivamente la velocidad y completar el volumen deseado. La pérdida de agua puede ser aislada (ultrafiltración pura) o combinarse con diálisis, opción que es obligada en presencia de hiperpotasemia. Mientras se prepara la máquina hay que monitorizar al enfermo, y mantenerlo incorporado con mascarilla de oxígeno. Hay que evitar en lo posible el decúbito en el momento de canalizar un acceso vascular adecuado para la ultrafiltración. Se puede administrar 1 mg de cloruro mórfico subcutáneo que facilita la sedación y la vasodilatación con redistribución del líquido intravascular. Si no hay hipotensión otra opción es la administración de nitroglicerina *iv*. Puede intentarse también una dosis de 250 mg de furosemida *iv*. Si la disnea y la hipoxemia se agravan rápidamente, es conveniente trasladar al paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos e intubarlo antes de coger un catéter central y proceder a la ultrafiltración.

En ambas urgencias es preciso tener preparado un equipo de reanimación cardiopulmonar básico.

Medidas generales y tratamiento sindrómico

Trastornos hidroelectrolíticos y acidosis

Es la parte del tratamiento más importante en el paciente con FRA. Respecto al agua corporal total el objetivo es mantener normohidratado al enfermo. Hay que considerar la situación previa, las necesidades actuales y las pérdidas, para lo cual hay que hacer un balance hídrico estricto. El peso diario es muy importante si la situación clínica lo permite. Para cuantificar la diuresis en casos graves (estado confusional, coma o shock), o sospecha de obstrucción de la vía urinaria baja conviene sondar al paciente. El sondaje vesical es una fuente potencial de infección, por lo que no se realizará fuera de esas indicaciones.

Exceptuando las situaciones de depleción de volumen, e incluso en éstas una vez corregido el trastorno, deberemos siempre ajustar el aporte hidrosalino a las pérdidas diarias (diuresis, pérdidas insensibles, drenajes y otros). En los enfermos normohidratados debemos aportar, en líneas generales, un volumen de agua diaria similar a la diuresis más el de las pérdidas insensibles (alrededor de 800 - 1.000 ml/día). Hay que recordar que los enfermos hipercatabólicos generan alrededor de 500 ml/día de agua procedente del metabolismo endógeno, volumen que hay que detraer de los aportes estimados. En el balance hídrico habrá que tener en consideración el volumen aportado para la administración de la medicación. En los FRA

oligoanúricos la medicación *iv* se administrará a la mínima dilución posible. Hay que recordar que los enfermos con FRA severo precisan con frecuencia el uso de nutrición enteral o parenteral cuyo volumen se incluirá en el balance hídrico del paciente.

La corrección de cada una de las alteraciones electrolíticas posibles y de la acidosis se trata en otro capítulo de este libro.

Empleo de diuréticos

Los diuréticos están proscritos cuando hay depleción de volumen, pues pueden agravar el cuadro. Estarán indicados en las situaciones con aumento del líquido corporal total y disminución del volumen circulante efectivo como la insuficiencia cardíaca, las hepatopatías y el síndrome nefrótico. El empleo de diuréticos en ocasiones transforma algunas NTA oligúricas en no oligúricas. No hay evidencia que con ello mejore el pronóstico, si bien, facilita el manejo del paciente, y puede disminuir la necesidad de diálisis. Pueden emplearse a dosis moderadas o altas, 100 - 250 mg de furosemida *iv* diluidos en 100 ml de suero isotónico a pasar en 30 - 60 minutos, cada 4 a 6 horas, o en perfusión continua a la tasa de 1 g en 24 h. Si no hay respuesta diurética no repetir la administración intermitente o suspender la continua por el riesgo de ototoxicidad. El manitol se emplea muy poco por el riesgo que tiene de aumentar bruscamente el volumen circulante, y desencadenar episodios de insuficiencia cardíaca.

Ocasionalmente, en situaciones de redistribución del volumen vascular o insuficiencia cardíaca refractarias, con respuesta no óptima a la monoterapia con furosemida, es útil la asociación de varios diuréticos con acción en diferentes lugares del túbulo renal. Una asociación diurética podría ser furosemida 100 - 250 mg *iv* cada 6 horas, clortalidona 50 - 100 mg vía oral cada 8 - 12 horas y/o acetazolamida 250 mg vía oral cada 12 - 24 horas, teniendo en cuenta que la acetazolamida no se debe emplear en situación de acidosis metabólica. Si hay respuesta hay que ajustar rápidamente las dosis, pues las asociaciones pueden conseguir volúmenes importantes de diuresis, causar hipoperfusión renal, con el consiguiente deterioro "paradójico". Ningún paciente debe ser dado de alta con esas asociaciones diuréticas, ya que pueden ocasionar depleciones y trastornos iónicos severos. En el FRA se evitarán los diuréticos ahorradores de potasio.

Fracaso renal agudo prerrenal

Se distinguen 4 situaciones:

a) *FRA con pérdida del líquido extracelular.* Se ha de rehidratar al paciente lo antes posible. Se realizará la corrección de las pérdidas con infusión *iv* de líquidos, fundamentalmente cristaloides (soluciones salinas, bicarbonatadas o Ringer lactato), complementadas con soluciones glucosadas y, a veces, con sangre o derivados, dependiendo de la causa de la depleción, y de los datos analíticos.

La velocidad de la reposición dependerá del grado de deshidratación y del estado circulatorio. Se actuará con prudencia en los pacientes ancianos y con cardiopatía. Habitualmente se infundirá la mitad del déficit estimado de agua y electrolitos en las primeras 24 horas. En ocasiones, la administración de 500 cc de suero salino fisiológico en 2 horas, puede utilizarse para rehidratar al paciente de forma precoz y valorar a su vez de

forma rápida la respuesta diurética al tratamiento. Cuando sea preciso hacerlo más rápidamente (*shock*) y existan factores de riesgo circulatorio se recomienda utilizar un catéter tipo Swan - Ganz, o en su defecto registrar la presión venosa central.

Las medidas anteriores solucionan los FRA de esta etiología que están en fase prerrenal, y, por tanto, evitan la aparición de NTA, si bien esto depende de la severidad del cuadro, del tiempo de evolución y de la existencia de factores predisponentes (Tabla 3).

b) *FRA con redistribución del volumen vascular*, propias de las hepatopatías con descompensación hídrica, y del síndrome nefrótico. Además de tratar la enfermedad de base, y la restricción de agua y la sal, deberemos forzar el paso del agua hacia el espacio intravascular para mejorar la perfusión renal y, por tanto, la diuresis. Se emplearán de manera cuidadosa expansores de volumen y diuréticos, solos (preferentemente furosemida) o en asociaciones.

c) *FRA en situaciones de shock*. En primer lugar se realizará expansión de volumen. Una vez asegurado este objetivo comenzaremos a utilizar drogas vasopresoras. De ellas la dopamina es de elección. Hasta 3 - 4 µg/kg/min, la dopamina tiene un efecto vasodilatador renal y diurético, y a partir de esas cifras un efecto presor sistémico. Si no hay respuesta hay que asociar noradrenalina. El uso de diuréticos es de escasa utilidad si no mejora la situación hemodinámica del paciente y, en especial, la presión de perfusión renal, para lo cual la presión arterial media no debe ser inferior a 70 - 80 mmHg. Se debe realizar monitorización hemodinámica central y registro horario de la diuresis.

d) *FRA por disminución del gasto cardíaco*. El tratamiento será la restricción hídrica, los diuréticos y en función de la situación del paciente drogas presoras. En los casos de *shock* cardiogénico se empleará dobutamina en vez de noradrenalina.

Necrosis tubular aguda

Se realizará un balance hídrico estricto y control de las alteraciones electrolíticas, que si no se logra con las medidas anteriores habrá que recurrir a las técnicas de diálisis cuyas características e indicaciones se señalarán más adelante.

FRA obstructivo

En la actualidad diferentes procedimientos intervencionistas, respaldados por técnicas radiológicas y endoscópicas permiten lograr la desobstrucción en casi todos los pacientes. La obstrucción uretral o del cuello de la vejiga se resuelve, temporalmente, con la colocación de una sonda vesical transuretral o suprapúbica. La obstrucción ureteral se trata con la cateterización ureteral retrógrada o mediante nefrostomía. Sólo en aquellos casos en los que la desobstrucción sea imposible o las alteraciones clínicas del paciente fueran una amenaza para la vida, estaría indicada la utilización de medidas de apoyo temporales, básicamente la diálisis, mientras se soluciona el proceso obstructivo.

Poliuria postobstructiva o tras NTA

En la fase poliúrica de la NTA y en la poliuria desobstructiva, el exceso de diuresis no debidamente repuesto puede provocar un nuevo deterioro funcional. La poliurias postobstructi-

vas pueden llegar a ser de más de 10 l en 24 h. En un principio nos guiaremos por el volumen y composición de la orina de la primera hora tras la desobstrucción, para hacer el cálculo aproximado de la cantidad y composición del volumen de reposición en 24 horas, haciendo ajustes cada 4 - 6 horas en función de la diuresis. Por otro lado, tampoco conviene perpetuar la poliuria con grandes aportes de volumen, por lo que en esta fase es buena práctica administrar un volumen diario igual a la diuresis del día previo sin reponer otras pérdidas. La hipokaliemia y la hiponatremia por pérdidas renales pueden aparecer en la fase poliuria, por lo que se monitorizará la pérdida de electrolitos por orina, así como los valores plasmáticos. La administración de potasio debe ser cuidadosa.

Tratamiento de las complicaciones

Las más frecuentes y graves son la infecciosas. Aparecen en un 30 - 70% de los pacientes y pueden ser la causa de muerte. Entre los factores de riesgo destacan las infecciones asociadas al paciente crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos, los catéteres centrales, incluidos los de diálisis, que son puertas de entrada para la bacteriemia, y el sondaje vesical. El manejo de los catéteres se realizará con la máxima asepsia, y las sondas urinarias se retirarán lo antes posible.

Los pacientes con FRA tienen un alto riesgo de hemorragia digestiva alta, tanto por la situación de estrés que suele acompañar a este tipo de procesos, como por la propia uremia que favorece la gastritis erosiva. Se realizará profilaxis con antagonistas de los receptores H2 en dosis ajustadas a la función renal.

En el FRA es muy importante asegurar un aporte nutricional adecuado por el riesgo de desnutrición, la cual a su vez puede complicar la evolución y la recuperación posterior. Para ello se emplearán si es preciso suplementos tanto enterales como parenterales.

Diálisis en el FRA

Es necesario emplear tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis en el 30 - 40% de los pacientes con FRA. En los casos que está indicado, el tratamiento dialítico persigue: 1) Corregir la hiperpotasemia y otras alteraciones electrolíticas. 2) Controlar la sobrecarga hídrica. 3) Corregir la acidosis. 4) Disminuir la concentración de productos nitrogenados en sangre y 5) Eliminar la presencia de otros tóxicos exógenos hidrosolubles.

Las indicaciones de diálisis urgente en el FRA son:

- Hiperpotasemia severa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva rebelde al tratamiento conservador.
- Acidosis metabólica severa.
- Pericarditis urémica.
- En los pacientes urémicos oligúricos que necesitan aportes de volúmenes importantes (nutrición parenteral) o con catabolismo exagerado (postoperatorios, tratamiento quimioterápico con elevada lisis tumoral), debe valorarse la conveniencia de diálisis precoz, para facilitar su manejo y nutrición.

Las técnicas actualmente empleadas son la hemodiálisis convencional intermitente y las técnicas de depuración extracorpórea continua (hemofiltración o bien hemodiafiltración continua), estas últimas cada vez más extendidas en Unidades de Cuidados Intensivos. El tratamiento debe individualizarse dependiendo de las necesidades del enfermo. En general las técnicas continuas han ido desplazando a la hemodiálisis intermitente, especialmente en pacientes con inestabilidad hemodinámica y/o que requieran abundante reposición líquida (nutrición parenteral, sangre, plasma, etc.). En pacientes estables, que se prevea pronta recuperación y sin problemas de manejo de volumen, se puede recurrir a la hemodiálisis intermitente. La diálisis peritoneal está indicada en el neonato y lactante.

Bibliografía

- Guías SEN de Actuación en el Fracaso Renal Agudo. *Nefrología* 2007;27(Supl 3).
- Avilés B, Ridaó N, Herrero JA. Fracaso renal agudo. En: Guía Terapéutica para Residentes. Portolés A, Estrada V, Calvo E, Marco F (Eds.). Editorial Hospital Clínico San Carlos. Madrid, 2009;pp:441-452.
- Liaño F, Tenorio MT. Fracaso renal agudo: Conceptos y epidemiología. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp 733-738.
- Ortiz A, Tejedor A, Rodríguez Puyol D. Fisiopatología del fracaso renal agudo. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009; pp:739-747.
- Ponte B, Candela A, Pascual J, Liaño F. Diagnóstico diferencial. Biomarcadores e indicadores de riesgo. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp:748-761.
- Pascual J, Ponte B, Liaño F. Fracaso renal agudo prerrenal. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp:762-764.
- Pascual J, Tenorio MT, Liaño F. Fracaso renal agudo parenquimatoso. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp:765-774.
- Tenorio MT, Felipe C, Rodríguez JR, Pascual J, Liaño F. Pronóstico del fracaso renal agudo. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp:775-781.
- Rodríguez Puyol D, de Sequera P. Tratamiento del fracaso renal agudo en unidades médicas. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp:783-793.
- Gainza FJ, Herrera M. Tratamiento del fracaso renal agudo en unidades de cuidados intensivos. En: *Nefrología Clínica* (3ª Edición). Hernando Avendaño L (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2009;pp:794-798.
- Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576-584.

Manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas comunes

N. Ridao, J.A. Herrero

Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

Las alteraciones hidroelectrolíticas se encuentran entre las más frecuentes de la práctica clínica, que tienen un espectro de manifestaciones y gravedad muy variable, desde los trastornos leves hasta aquellos que pueden desembocar en consecuencias fatales. En su manejo proponemos una actitud general, que es como sigue:

- No pretender modificar en minutos lo que llevó días para alterarse.
- Lo contrario: no fallar cuando es indispensable que algo cambie en poco tiempo.
- Saber cuándo un dato analítico es crítico en términos vitales. La instauración rápida resulta más grave.
- No se trata de corregir hasta valores normales sino valores seguros.
- Hay que considerar la normalidad de los datos de laboratorio de forma relativa. Así, hay valores cuya anormalidad consiste en ser normales cuando deberían haberse modificado adaptativamente.
- Son la expresión de una causa subyacente que hay que tratar.
- Son procesos dinámicos que requieren una evaluación continuada.

Valoración del volumen extracelular (VEC) y la osmolalidad (Osm)

El VEC depende principalmente del sodio (Na) y el agua. El déficit (depleción de volumen) o el exceso (estados edematosos) de VEC es debido a alteraciones combinadas de Na y agua mucho más frecuentes que cambios aislados de cada uno de ellos. Son indicadores de depleción de volumen, la disminución de la turgencia cutánea (signo de pliegue), sequedad de la mucosa bucal, disminución de la sudoración y del tono ocular (presionando con el dedo sobre el globo ocular con el párpado cerrado), sensación de sed, hipotensión (ortostática/decúbite), taquicardia, oliguria y *shock*. El hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas están aumentados (importante saber los valores basales), la concentración plasmática de Na ($Na_{(pl)}$) puede estar aumentada, normal o disminuida, y la urea tiende a elevarse proporcionalmente más que la creatinina plasmática (azotemia prerrenal). Por el contrario, indican exceso de volumen la presencia de edemas, ascitis, datos de insuficiencia cardíaca y elevación de la presión venosa.

Las Osm es el determinante de la distribución del agua corporal. Es igual en todos los compartimentos corporales por lo que los cambios en la concentración de solutos en un compartimento provocan movimientos de agua en sentido contrario. Se mantiene dentro de márgenes estrechos (280 - 295 mOsm/kg) y viene determinada por los principales solutos del plasma que son glucosa, urea y Na, siendo éste último el más importante con lo que podemos considerar que el Na es representativo de la Osm plasmática ($Osm_{(pl)}$) (ej., Hiponatremia = hipoosmolalidad) si no existen en plasma otros osmoles eficaces (ej., Hiperglucemia, moléculas no fisiológicas como el manitol, glicerol...). La fórmula para calcular la Osm es la siguiente:

$$Osm \text{ (mOsm/kg)} = 2 \text{ (Na+K)} + \text{Urea}/5,6 + \text{Glucosa}/18$$

Necesidades y manejo de agua y electrolitos

Agua

El aporte de agua debe permitir una diuresis de 1 - 1,5 litros/día y reponer las pérdidas insensibles (en condiciones normales entre 500 - 800 ml/día), y dependerá del estado del VEC.

Sodio

Las necesidades son variables, ya que el funcionamiento renal ajusta la excreción de Na al aporte. En general el aporte medio es de 70 - 140 mEq/día (4 - 8 g) (de sal. 1 g = 17 mEq de Na), lo que garantiza las pérdidas extrarrenales de Na y una excreción urinaria de Na normal (80 - 200 mEq/día dependiendo de la ingesta).

Potasio

Las necesidades basales oscilan entre 40 - 60 mEq/día que equilibra la excreción urinaria obligada (20 - 40 mEq/día) y las pérdidas extrarrenales.

Glucosa

El aporte de 150 - 200 g/día de glucosa disminuye el catabolismo. A partir del 5º - 7º día debe iniciarse el aporte de otros nutrientes.

Tabla 1. Hiponatremia con hipoosmolalidad

Déficit de agua mayor déficit de Na (hipovolemia)

- Pérdidas renales ($\text{Na}_{(o)} > 20 \text{ mEq/l}$)
 - Enfermedad renal: fase poliúrica de la IRA, diuresis postobstructiva, nefropatía pierde sal
 - Diuréticos (tiazidas, de asa)
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Diuresis osmótica (glucosa, manitol, etc.)
- Pérdidas extrarrenales ($\text{Na}_{(o)} < 20 \text{ mEq/l}$)
 - Digestivas (vómitos, diarrea, aspiración GI, fístulas)
 - Quemaduras
 - Tercer espacio (íleo paralítico, pancreatitis, peritonitis, destrucción muscular)

Exceso de agua (euvolemia). ($\text{Na}_{(o)}$ variable)

- Hipersecreción/hiperactividad de la ADH (ver Tabla 2)
- Polidipsia psicótica

Exceso de Na y mayor exceso de agua (hipervolemia)

- VEC bajo ($\text{Na}_{(o)} < 20 \text{ mEq/l}$)
 - Insuficiencia cardíaca
 - Cirrosis hepática
 - Síndrome nefrótico
- VEC alto ($\text{Na}_{(o)} > 20 \text{ mEq/l}$)
 - IRA e IRC

IRA: Insuficiencia renal aguda. IRC: Insuficiencia renal crónica. $\text{Na}_{(o)}$: Sodio en orina

Para establecer las necesidades hidroelectrolíticas de un paciente son fundamentales varios aspectos: 1) valorar el estado del VEC con la anamnesis y la exploración física completa "desde la cabeza a los pies", ya que se pueden cometer errores sobre todo con pacientes ancianos que presentan con frecuencia mala distribución del VEC con signo de pliegue positivo y edemas en piernas; 2) conocer el contenido en electrolitos de los fluidos corporales (sudor, heces, vómitos...) y los sueros; 3) monitorización del balance hídrico mediante el peso y la diuresis diarios, y de los electrolitos (sin olvidar una gasometría venosa para valorar el equilibrio ácido - base) para ajustar aportes.

Hiponatremia ($\text{Na}_{(pl)}$ inferior a 135 mEq/l)

Constituye la alteración hidroelectrolítica más frecuente en la población hospitalizada (14 - 38%) y su presencia aumenta la morbi - mortalidad de los pacientes incluso años después del alta hospitalaria. Para comprender las disnatremias es importante tener claro que el $\text{Na}_{(pl)}$ es el principal determinante de la $\text{Osm}_{(pl)}$, mientras que el Na corporal total determina la volemia. Por tanto, se puede clasificar la hiponatremia de la siguiente manera:

Hiponatremia con osmolalidad normal (pseudohiponatremia)

Es causada por elevaciones severas de lípidos o proteínas que ocupan volumen sin elevar la $\text{Osm}_{(pl)}$. El $\text{Na}_{(pl)}$ en realidad es normal y actualmente con los electrodos específicos para medición de $\text{Na}_{(pl)}$, este problema se ha resuelto.

Hiponatremia con osmolalidad elevada

En el espacio extracelular se acumulan sustancias con activi-

dad osmótica distintas al Na (glucosa, manitol, glicerol), que arrastran agua desde otros compartimentos, con lo que disminuye el Na pl con elevación de la Osm pl. En el caso de la hiperglucemia, el Na disminuye 1,6 mEq/l por cada 100 mg/dl que aumenta la glucemia. El tratamiento es la corrección de la hiperglucemia.

Hiponatremia con osmolalidad baja (Tabla 1)

Es la situación habitual. Las más frecuentes son las secundarias a diuréticos sobre todo tiazidas. Se pueden clasificar según el estado del VEC:

Hiponatremia con hipovolemia

Se produce por pérdida de Na y agua (en mayor cantidad de Na) o por pérdidas de volumen en las que sólo se repone agua y otros solutos pero no Na. Para desarrollar hiponatremia es necesario, además, que haya una incapacidad para excretar agua libre por el riñón. La hipovolemia estimula la sed y la secreción de hormona antidiurética (ADH), generándose agua libre a través del riñón, perpetuando así la hiponatremia. La disminución del filtrado glomerular por la azoemia prerrenal también dificulta la eliminación de agua libre. La concentración de Na en orina ($\text{Na}_{(o)}$) es útil para diferenciar si la pérdida de VEC es de origen extrarrenal ($\text{Na}_{(o)}$ inferior a 20 mEq/l) o renal ($\text{Na}_{(o)}$ superior a 20 mEq/l).

Hiponatremia con hipervolemia

Son los estados edematosos, como la insuficiencia cardíaca, cirrosis y síndrome nefrótico. Producido por un exceso de Na y agua (en mayor cantidad de agua) que coexiste con una disminución del volumen circulante eficaz (por disminución del gasto cardíaco o del secuestro de líquido fuera de la circulación central). Con esto, la hiponatremia se produce por mecanis-

Tabla 2. Causas de hiponatremia con VEC normal

- **SIADH***: patología neurológica (ACV, neoplasias, infecciones), fármacos (ciclofosfamida, carbamacepina, amitriptilina, IMAO), patología pulmonar (tuberculosis, neumonías, insuficiencia respiratoria), postoperatorios, idiopática.
- **Producción ectópica de ADH (tumores)**
- Efecto potenciado de ADH en túbulo: carbamacepina, clorpropamida, tolbutamida, administración exógena de ADH u oxitocina, hipotiroidismo, déficit de glucocorticoides, potomanía, estrés y dolor.
- **Polidipsia psicótica**

*Los criterios diagnósticos de SIADH se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de SIADH

- Hiponatremia con hipoosmolalidad sérica
- Euvolemia
- $\text{Osm}_{(o)} > 100 \text{ mOsm/Kg}$
- $\text{Na}_{(o)} > 20 \text{ mEq/l}$
- Función renal, tiroidea y suprarrenal normales
- Ausencia de tratamiento diurético
- Buena respuesta a la restricción hídrica

Tabla 4. Factores que producen hiponatremia en pacientes postoperados

- **Aumento de ADH**: depleción de VEC, náuseas, estimulación quirúrgica y dolor.
- **Disminución de la excreción de agua**: ↓ filtrado glomerular, ↑ reabsorción proximal, depleción de volumen e hipotensión.
- **Uso excesivo de líquidos hipotónicos**
- **Drogas**: anestésicos y diuréticos.

mos similares a los de la depleción de volumen disminuyendo la perfusión tisular, estimulándose la ADH y la sed, disminuyendo el filtrado glomerular, reteniéndose así agua libre. El $\text{Na}_{(o)}$ está bajo. En la insuficiencia renal el volumen circulante está aumentado y el $\text{Na}_{(o)}$ es mayor de 20 mEq/l por la incapacidad del riñón para concentrar la orina.

Hiponatremia con VEC normal

Existe un exceso de agua corporal total y, por tanto, no hay datos de depleción de volumen ni edemas. Las causas se exponen en la Tabla 2. La principal causa es el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), cuyos criterios diagnósticos se describen en la Tabla 3.

Una causa de hiponatremia que merece una mención especial es la que ocurre en los pacientes postoperados, en los que tiene lugar una mayor retención acuosa que las retenciones correspondientes de Na (Tabla 4). Sin embargo, para producirse hiponatremia debe haber un aporte excesivo de volúmenes de agua libre (ej., suero glucosado, agua por sonda nasogástrica).

Sintomatología

Debido al edema cerebral por el paso de agua al interior de la célula al descender la Osm_{pl} : anorexia, náuseas, vómitos, calambres musculares, debilidad, desorientación, conducta inapropiada, alucinaciones, convulsiones, hiporreflexia tendinosa, pupilas dilatadas y fijas, hipotermia, bradicardia, hiperventilación/paro respiratorio, letargia y coma.

Tratamiento

Dependerá de la enfermedad de base, de la importancia y la rapidez de instauración de la hiponatremia y de la repercusión clínica. Es fundamental evitar iatrogenia con la corrección excesivamente rápida de la hiponatremia (síndrome de desmielinización osmótica), sobre todo en pacientes ancianos, alcohólicos o con enfermedad hepática.

Tratamiento general

Si la hiponatremia no es grave ($\text{Na}_{(pl)}$ superior 120 - 125 mEq/l) y es asintomática, no es necesario infundir suero salino hipertónico y será suficiente con tratar la enfermedad de base. Si es importante ($\text{Na}_{(pl)}$ inferior a 115 - 120 mEq/l), aguda (menor de 48 h) o sintomática, hay que administrar suero salino hipertónico (se puede utilizar suero salino 0,9% y añadir ampollas de NaCl de 10 ml al 10 - 20% consiguiendo así un suero hipertónico a medida), hasta llegar a cifras de $\text{Na}_{(pl)}$ más seguras (mayor de 120 - 125 mEq/l). La cantidad de Na a administrar inicialmente se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$\text{Na a administrar (mEq)} = 0,5 \text{ (mujeres) o } 0,6 \text{ (hombres)} \times \text{peso (kg)} \times (\text{Na deseado (120 mEq/l)} - \text{Na actual}).$

La mitad de la cantidad calculada debe administrarse en las primeras 12 horas. El ritmo de incremento del $\text{Na}_{(pl)}$ no debe ser superior a 0,5 - 1 mEq/l/h. En los casos de hiponatremia crónica sin síntomas neurológicos evidentes, no existe ninguna urgencia en corregir el $\text{Na}_{(pl)}$ y en ocasiones, como en enfermos crónicos o terminales, si es bien tolerada no debe ser modificada.

Tratamiento etiológico

- **Si existe disminución del VEC**, hay que reponer la volemia con suero salino evitando los sueros hipo - osmolares (suero glucosado, glucosalino).
- **Si existe aumento del VEC**, el tratamiento es la restricción de agua asociando diuréticos de asa (no los tiazídicos) para aumentar el aclaramiento de agua libre. En los casos de insuficiencia cardíaca también se pueden añadir IECAs que también aumentan la eliminación de agua libre. Si es preciso infundir Na, se utilizarán ampollas hipertónicas de NaCl en el menor volumen posible de suero salino.
- **En los casos de euvolemia es prioritaria la restricción hídrica**. Una restricción adecuada de agua es

Tabla 5. Causas de hipernatremia

Déficit de Na mayor déficit de agua (hipovolemia)

- Pérdidas renales ($\text{Na}_{(o)} > 20 \text{ mEq/l}$, $\text{Osm}_{(o)} \leq \text{Osm pl}$)
 - FRA no oligúrico
 - Recuperación FRA
 - Diuresis osmótica (manitol, glucosa)
- Pérdidas extrarrenales ($\text{Na}_{(o)} < 20 \text{ mEq/l}$, $\text{Osm}_{(o)} \uparrow$)
 - Vómitos, diarrea
 - Sudoración excesiva

Pérdidas de agua (euvolemia)

- Pérdidas extrarrenales (Volumen urinario mínimo y $\text{Osm}_{(o)}$ máxima)
 - Vía respiratoria
 - Pérdidas cutáneas
- Pérdidas renales (Volumen urinario no mínimo y $\text{Osm}_{(o)}$ no máxima)
 - Diabetes insípida (DI).
 - ¿Sube la $\text{Osm}_{(o)}$ tras deshidratación o ADH?:
 - Sí $\rightarrow$ DI central
 - No $\rightarrow$ DI Nefrogénica
 - Hipodipsia

Exceso de Na (hipervolemia)

- Nutrición parenteral
- Bicarbonato 1 M en paradas cardiorrespiratorias
- Diálisis contra un baño hipertónico
- Salino hipertónico en abortos terapéuticos
- Hiperaldosteronismos

aquella que limita el aporte a cantidades inferiores a las eliminadas por la orina y las pérdidas insensible. Por ejemplo, si la diuresis es de 1.000 ml/día y las pérdidas insensibles habituales son de 500 ml/día, el aporte de líquido debería ser de aproximadamente 800 - 1.000 ml/día dependiendo del grado de hiponatremia. En los casos raros de SIADH crónico que no responden adecuadamente a la restricción hídrica, dieta rica en sal y diuréticos de asa (dosis bajas), se pueden utilizar antagonistas de la acción de la ADH: 1) demeclociclina, dosis inicial de 1.200 mg/día que se debe disminuir al mínimo necesario para mantener niveles adecuados de Na pl, en general entre 300 - 900 mg/día. Cuidados con los pacientes con insuficiencia hepática, ya que el fármaco se acumula y puede producir nefrotoxicidad; 2) litio, dosis de 900 - 1.200 mg/día con un margen terapéutico muy estrecho que limita su uso; 3) antagonistas de los receptores de la ADH en túbulo renal que no están comercializados en España.

Hipernatremia ($\text{Na}_{(pl)}$ mayor de 145 mEq/l)

Siempre que existe hipernatremia, existe hiperosmolalidad. Sin embargo, puede haber hiperosmolalidad sin hipernatremia cuando se produce un aumento de solutos osmóticamente activos (glucosa, urea).

El aumento de la $\text{Osm}_{(pl)}$ estimula la secreción de ADH y el mecanismo de la sed que produce retención de agua y normalización de la natremia. Esto explica que en la mayoría de los casos, la hipernatremia se deba a un balance negativo de agua. La sed es el principal mecanismo de defensa contra la hiperna-

Tabla 6. Causas de hipopotasemia

Falta de aporte (raro)

- Dieta absoluta, malnutrición (anorexia, coma)

Pérdidas extrarrenales ($\text{K}_{(o)} < 15 \text{ mEq/día}$ o $< 20 \text{ mEq/l}$)

- Vómitos: alcalosis metabólica.
- Pérdidas intestinales (diarrea, laxantes, drenajes, fistulas) $\rightarrow$ acidosis metabólica
- Pérdidas cutáneas (sudoración profusa, quemaduras extensas)

Pérdidas renales ($\text{K}_{(o)} > 15 \text{ mEq/día}$ o $> 20 \text{ mEq/l}$)

- Con TA normal
 - Diuréticos
 - Vómitos o aspiración nasogástrica
 - Hipomagnesemia
 - Aniones no reabsorbibles (penicilina)
 - Trastornos tubulares que favorecen la excreción de K:
 - acidosis tubular renal Tipo I y II
 - síndrome de Bartter: alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo hiperreninémico
 - aminoglucósidos, cisplatino y anfotericina
 - Cetoacidosis diabética
 - Poliuria
- Con HTA e hiperactividad mineralocorticoidea
 - Renina baja:
 - aldosterona alta: hiperaldosteronismo primario
 - aldosterona baja: síndrome de Cushing, tratamiento esteroideo, regaliz y carbenoxolona
 - Renina alta/normal: estenosis de arteria renal, HTA maligna y tumor secretor de renina
- Con HTA y sin hiperactividad mineralocorticoidea
 - Síndrome de Liddle: alcalosis metabólica, aldosterona normal

Redistribución

- Alcalosis metabólica
- Insulina
- Estimulación β_2 - adrenérgica:
 - estrés: infarto agudo de miocardio, delirium tremens, postoperatorios
 - empleo de β_2 -adrenérgicos en asmáticos
- Parálisis periódica hipopotasémica
- Proliferación celular en leucemias y linfoma de Burkitt y durante el tratamiento de la anemia megaloblástica
- Intoxicación por bario, tolueno, teofilina
- Tratamiento de la intoxicación digitalica con digibind (anticuerpo frente a la digoxina)

tremia, incluso sin ADH, por lo que los individuos más predispuestos a presentarla son los lactantes y adultos con disminución del nivel de conciencia, que no pueden responder a la sed mediante la ingestión voluntaria de líquidos, y ancianos cuyo mecanismo de la sed es menos eficaz.

Las causas más frecuentes se exponen en la Tabla 5 y las podemos agrupar según el estado del VEC:

Hipernatremia con VEC bajo

Es la situación más frecuente. Se produce por pérdida de Na y agua, en mayor medida de agua. Cuando la causa es extrarre-

Tabla 7. Causas de hiperpotasemia

Pseudohiperpotasemia

- Muestra hemolizada, leucocitosis o trombocitosis intensa

Sobrealporte

- Es excepcional si no existe insuficiencia renal. Soluciones iv, concentrados de hematies

Disminución de la eliminación renal

- Insuficiencia renal aguda o crónica, enfermedad de Addison (y otros hipoadosteronismos), acidosis tubular renal tipo IV (ej., nefropatía diabética), Fármacos (IECA, diuréticos ahorradores de potasio (espirolactona, triamtereno y amilorida), AINE, trimetoprima y pentamidina, ciclosporina y tacrolimus, heparina), disfunción tubular distal (mieloma, amiloidosis, lupus)

Redistribución (paso de potasio al líquido extracelular)

- Acidosis, lisis celular (hemólisis, rabdomiolisis, traumatismos externos, lisis tumoral, quemaduras), hiperglucemia grave, fármacos (β -bloqueantes, intoxicación digitalica, succinilcolina (anestesia), arginina (en nutrición parenteral))

nal el $\text{Na}_{(o)}$ es inferior a 20 mEq/l y la Osm en orina ($\text{Osm}_{(o)}$) está aumentada y cuando es por pérdidas renales, el $\text{Na}_{(o)}$ es superior a 20 mEq/l y la $\text{Osm}_{(o)}$ está por debajo de la esperada (por incapacidad del riñón de concentrar la orina).

Hipernatremia con VEC alto

Es una alteración poco frecuente de causa principalmente yatrogénica.

Hipernatremia con VEC normal

Se debe a una pérdida solamente de agua libre. Es también poco frecuente y la causa principal es la diabetes insípida (DI) que se produce por ausencia (DI central) o falta de acción (DI nefrogénica) de la ADH. Los pacientes con DI que conservan la conciencia mantienen generalmente hipernatremias leves, a pesar de las masivas pérdidas renales de agua (incluso mayor de 15 litros), gracias a que incrementan adecuadamente la ingestión de líquidos por el estímulo de la sed.

Sintomatología

Debido a la deshidratación cerebral por la salida de agua del interior de la célula al aumentar la $\text{Osm}_{(pl)}$. Los síntomas son principalmente neurológicos (letargia, hiperreflexia, espasticidad, convulsiones y coma) y la gravedad se relaciona más con la velocidad de instauración que con los valores del $\text{Na}_{(pl)}$.

Tratamiento

Consiste en la administración de agua por vía oral o con suero principalmente glucosado al 5%. En los casos de hipernatremia con hipovolemia la reposición deberá hacerse con suero salino 0,9% y glucosado 5%.

El cálculo de los requerimientos de agua se puede hacer por la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de agua} = [0,6 \times \text{Peso (Kg)} \times \text{Na}_{(pl)} \text{ actual}] - [0,6 \times \text{Peso (Kg)}] / \text{Na}_{(pl)} \text{ deseado (140)}.$$

A este volumen hay que añadirle las pérdidas insensibles.

La hipernatremia debe corregirse lentamente para evitar el edema cerebral. En las primeras 24 horas debe reponerse no más de la mitad del déficit de agua calculado y el $\text{Na}_{(pl)}$ no debe descender más de 15 mEq/l cada 10 horas.

Hipopotasemia (inferior a 3,5 mEq/l)

Tiene lugar por tres mecanismos: pérdidas extrarrenales (principalmente digestivas), pérdidas renales o redistribución de potasio al interior de la célula (Tabla 6). Las causas más frecuentes son los vómitos, el uso de diuréticos y la diarrea. La hipopotasemia por bajo aporte en la ingesta es muy raro ya que el riñón es capaz de compensarlo disminuyendo la eliminación urinaria a menos de 15 mEq/día. Para establecer el diagnóstico es imprescindible determinar el potasio en orina, gasometría venosa, tensión arterial y valores plasmáticos de renina y aldosterona (Tabla 6).

Sintomatología

Los síntomas aparecen con hipopotasemias severas (menor de 3 mEq/l) y son:

Musculares

Astenia, calambres, parestesias y rabdomiolisis. Puede producir parálisis respiratoria.

Cardíacas

Favorece intoxicación digitalica, onda U, aplanamiento onda T, prolongación del QT y PR, arritmias auriculares y ventriculares (incluso fibrilación ventricular).

Digestivas

Íleo paralítico.

Neurológicas

Hiporreflexia, letargia, irritabilidad y síntomas psicóticos. Favorece la encefalopatía hepática.

Renales

Poliuria y polidipsia.

Metabólicas

Descenso de insulina (intolerancia hidrocarbonada) y alcalosis metabólica.

Tratamiento

Para calcular el potasio que debemos reponer es importante remarcar que cada mEq/l de disminución de potasio plasmático indica un déficit de 200 - 400 mEq. Cuando la potasemia es menor de 2 mEq/l, el déficit total puede ser superior a 1.000 mEq. En hipopotasemias moderadas (2,5 - 3 mEq/l) la vía de administración será la oral mientras que en casos graves (inferior a 2,5 mEq/l) será la endovenosa. Como aporte oral existen diversos preparados con indicaciones distintas:

- Hipopotasemia con alcalosis metabólica $\rightarrow$ CIK (Potasión 600® = 8 mEq). Mala tolerancia gastrointestinal

Tabla 8. Tratamiento de la hiperpotasemia

Mecanismo	Agente	Dosis*	Inicio de acción
Antagonizar cardiotoxicidad	Cluconato cálcico al 10%	- 1 ampolla iv diluida en 50 cc, pasar en 5 min. Repetir la misma dosis si persiste bradicardia. - Luego se puede dejar una perfusión	Inmediato
Desplazar el potasio al interior de la célula	- Salbutamol (Ventolin®) - Bicarbonato sódico (sólo si acidosis metabólica) - Glucosa + insulina rápida	- 1/2 ampolla sc en cada deltoides - Solución 1 M, 40 - 130 mEq (Primera hora), o 1/6 M 250 cc en 30 min 500 cc 10% + 10U insulina en perfusión	- 15 - 30 min - 30 min - 15 - 30 min
Eliminar el potasio fuera del organismo	- Resincalcio/sorbisterit - Hemodiálisis	- 2-3 cucharadas/6 - 8 h y/o enema con 50-100 g en 250 cc de agua - 3 - 4 h	- 1 - 2 h - minutos

- Hipopotasemia con acidosis metabólica → sales alcalinas (BOI - K[®] = 10 mEq, BOI - K aspártico[®] = 25 mEq, Potasión[®] = 8 mEq).

Cuando la administración tiene que ser endovenosa deben seguirse unas normas: no superar los 50 mEq/l de suero, a un ritmo inferior a 20 mEq/h y no superar los 200 mEq/día. Además es preferible utilizar venas grandes para evitar el riesgo de flebitis, si se usa una vía central en lo posible no deben progresar hasta el interior de la aurícula para disminuir el riesgo de arritmias y se debe monitorizar el potasio frecuentemente.

La administración de diuréticos ahorradores de potasio y sales de potasio no es recomendable ya que puede producir hiperpotasemia incluso con función renal normal.

Hiperpotasemia

Se define como un potasio plasmático superior a 5 mEq/l. Es la alteración electrolítica más grave, ya que puede producir arritmias ventriculares fatales con lo que **se trata de una urgencia vital**. Las causas más frecuentes se exponen en la Tabla 7. En la mayoría de los casos confluyen varios factores, fundamentalmente insuficiencia renal y fármacos (IECA y diuréticos ahorradores de potasio). En la insuficiencia renal la capacidad de excretar potasio se mantiene hasta fases avanzadas (aclaramiento de creatinina inferior a 15 - 10 ml/min) si no intervienen otras causas de hiperpotasemia.

Sintomatología

La correlación entre el potasio plasmático y su toxicidad no es lineal, depende fundamentalmente de la susceptibilidad individual (pacientes con cardiopatía previa, sobre todo trastornos en la conducción) y de la velocidad con la que se produzca la hiperpotasemia. Sin embargo, podemos considerar hiperpotasemia grave cuando el potasio plasmático es mayor o igual a 7 mEq/l. Destacan los síntomas neuromusculares (astenia, parestias, paresia, íleo paralítico, disartria, etc.) y cardiacos que son progresivos a medida que va aumentando el potasio plasmático (ondas T altas y picudas, depresión del ST, ensanchamiento del QRS, alargamiento del PR, alargamiento del QT, parada auricular, bloqueo de la conducción AV, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular). *Se debe sospechar hiperpotasemia*

severa en un paciente en diálisis que acude a urgencias por debilidad en piernas y parestias.

Tratamiento

La presencia de hiperpotasemia con alteraciones electrocardiográficas severas es una urgencia vital, ya que un desenlace fatal puede ser inminente. Por tanto, la actuación terapéutica va a depender de la toxicidad cardiaca más que de los valores de potasio plasmático. El tratamiento tiene tres objetivos con el siguiente orden de actuación: 1º) antagonizar la toxicidad cardiaca del potasio, 2º) promover la entrada de potasio al interior de la célula y 3º) eliminarlo del organismo (Tabla 8). Además se tratará la causa subyacente.

Bibliografía

- Juan C. Ayús. Diagnóstico y manejo de las disnatremias. En Victor Lorenzo Sellares (eds.). Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. 259-269. Harcourt Brace. Madrid, 1998.
- Juan C Ayús, Carlos Guido Musso. Trastornos de la osmolaridad de los líquidos orgánicos: alteraciones del sodio. En Hernando Avedaño (eds.). Nefrología clínica. 46-60. Médica Panamericana, 3ª ed. Madrid, 2009.
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *AM J Med* 2009 Sep;122(9):857-65.
- Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010 Feb 8;170(3):294-302.
- Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009 Oct; 63(10):1494-508.
- Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010 Mar;9(2):259-73.
- Smith SM. Thiazide diuretics. *N Engl J Med* 2010 Feb 18;362(7): 659-60.
- Herrod PJ, Awad S, Redfern A, Morgan L, Lobo DN. Hypo- and hypernatraemia in surgical patients: is there room for improvement? *World J Surg* 2010 Mar;34(3):495-9.
- Burton D Rose. Overview of the treatment of hyponatremia. In Richard H Sterns and Theodore W Post (eds.). Uptodate online 17.3: September 2009.

Burton D Rose. Causes of hypernatremia. In Richard H Sterns and Theodore W Post (eds.). Uptodate online 17.3: September 2009.

Jesús Montoliu Durán. Trastornos del potasio. En Víctor Lorenzo Sellares (eds.). Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. 271-289. Harcourt Brace. Madrid, 1998.

Patricia Sequera Ortiz, Diego Rodríguez Pujol. Alteraciones del metabolismo del potasio. En Hernando Avedaño (eds.).

Nefrología clínica. 61-71. Médica Panamericana, 3ª ed. Madrid, 2009.

Burton D Rose. Causes of hypokalemia. In Richard H Sterns and Theodore W Post (eds.). Uptodate online 17.3: September 2009.

Burton D Rose. Causes of hyperkalemia. In Richard H Sterns and Theodore W Post (eds.). Uptodate online 17.3: September 2009.

Aproximación práctica al paciente con una alteración del equilibrio ácido - base

A. Tejedor

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Los trastornos del equilibrio ácido - base requieren con frecuencia un diagnóstico, valoración de gravedad y orientación terapéutica sumamente rápidos, para evitar consecuencias de mayor severidad. Para ello, es conveniente tener en cuenta una serie de datos que facilitan y ordenan el cumplimiento de los objetivos mencionados.

- *Historia clínica*: recoger datos de enfermedades condicionantes de alteración ácido - base, como uremia, diabetes, isquemia, hipotensión, diarrea o vómitos. Es importante establecer el origen, velocidad de instauración y progresión del cuadro, datos cruciales para valorar el funcionamiento de los mecanismos de compensación y planificar el tratamiento.
- *Exploración física*: requiere reconocer los patrones respiratorios de la acidosis: éstos pueden confundirse a primera vista con cuadros diarreicos de otro origen, como el edema agudo de pulmón o la patología infecciosa. En la cetoacidosis, es importante valorar el grado de deshidratación acompañante, que puede explicar la presencia de cuadros complejos de acidosis de doble componente, como cetoacidosis + acidosis láctica. En la acidosis láctica, es fundamental la identificación de áreas isquémicas en extremidades o posibles cuadros sépticos o de catástrofe abdominal no detectados. Además, en individuos inconscientes, el hallazgo de restos de vómitos o diarrea, o zonas de hipoperfusión o decúbito pueden servir de forma relevante a la interpretación diagnóstica.
- *Datos analíticos*: El panel analítico básico de una alteración ácido - base debe incluir una bioquímica de rutina de electrolitos, glucosa y productos nitrogenados, una gasometría y una determinación de electrolitos urinarios.

Determinación de la gasometría sanguínea

Si no hay datos de trastorno respiratorio relevante, la gasometría debe ser venosa y no arterial. Las gasometrías arteriales no aportan muchas veces ninguna información que conduzca a modificaciones sustanciales de la actitud diagnóstica o terapéutica, aumentan la sobrecarga de trabajo del personal de enfermería y auxiliar y son fuente de molestia y/o posibles complicaciones yatrogénicas para el paciente.

Cuando el aparato de gases recibe una muestra de sangre, la fragmenta en tres micromuestras. Las dos primeras son satu-

radas con dos mezclas de gases (CO_2/O_2), con dos concentraciones de CO_2 (pCO_2) diferentes pero conocidas. En las micromuestras así saturadas se mide el pH correspondiente. Como en el rango fisiológico existe una relación lineal directa entre el pH y el $\log[\text{CO}_2]$, basta con medir el pH de la tercera micromuestra para poder extrapolar su pCO_2 . Conocidos el pH y la pCO_2 de la muestra, se calcula mediante la ecuación de Henderson - Hasselbach el bicarbonato plasmático. Los aparatos de gases siguen ofreciendo además parámetros clásicos ya mencionados y actualmente en desuso, como el bicarbonato estándar, el contenido total de CO_2 o el exceso de bases, que se calculan a partir de nomogramas.

Tras su extracción, la sangre debe mantenerse a 37°C en un recipiente estanco y sin cámara de aire para evitar cambios en las presiones parciales de gases o en el pH.

Valores gasométricos normales

Es aconsejable mirar la gasometría en este orden: pH, pCO_2 y CO_3H^- , con el fin de aprovechar al máximo la información que proporciona. A estos parámetros, hemos de agregar el anión gap, con lo que se completan los elementos diagnósticos (Fig. 1).

Los parámetros medidos son:

- **pH**: el valor normal del pH en sangre es $7,4 \pm 0,05$. La medida del pH proporciona la primera y más representativa estimación de la gravedad del desequilibrio ácido base, y es la base de la decisión para intervenciones urgentes.

Durante los trastornos ácido - básicos, el pH puede estar bajo (acidemia), alto (alcalemia) o próximo a la normalidad (trastornos mixtos "cruzados": coexistencia de una acidosis primaria con una alcalosis primaria).

En los trastornos simples (un solo proceso patológico), el pH se desplaza en la dirección del trastorno: las acidosis metabólicas o respiratorias bajan el pH, mientras que las alcalosis metabólicas o respiratorias lo elevan. Así, en estos casos el cambio de pH hacia ácido o alcalino indica el tipo de trastorno primario. Cuando este trastorno primario es compensado, el cambio en el pH se sigue produciendo, aunque en forma menos pronunciada. La compensación nunca lleva el pH a la neutralidad o al lado contrario del

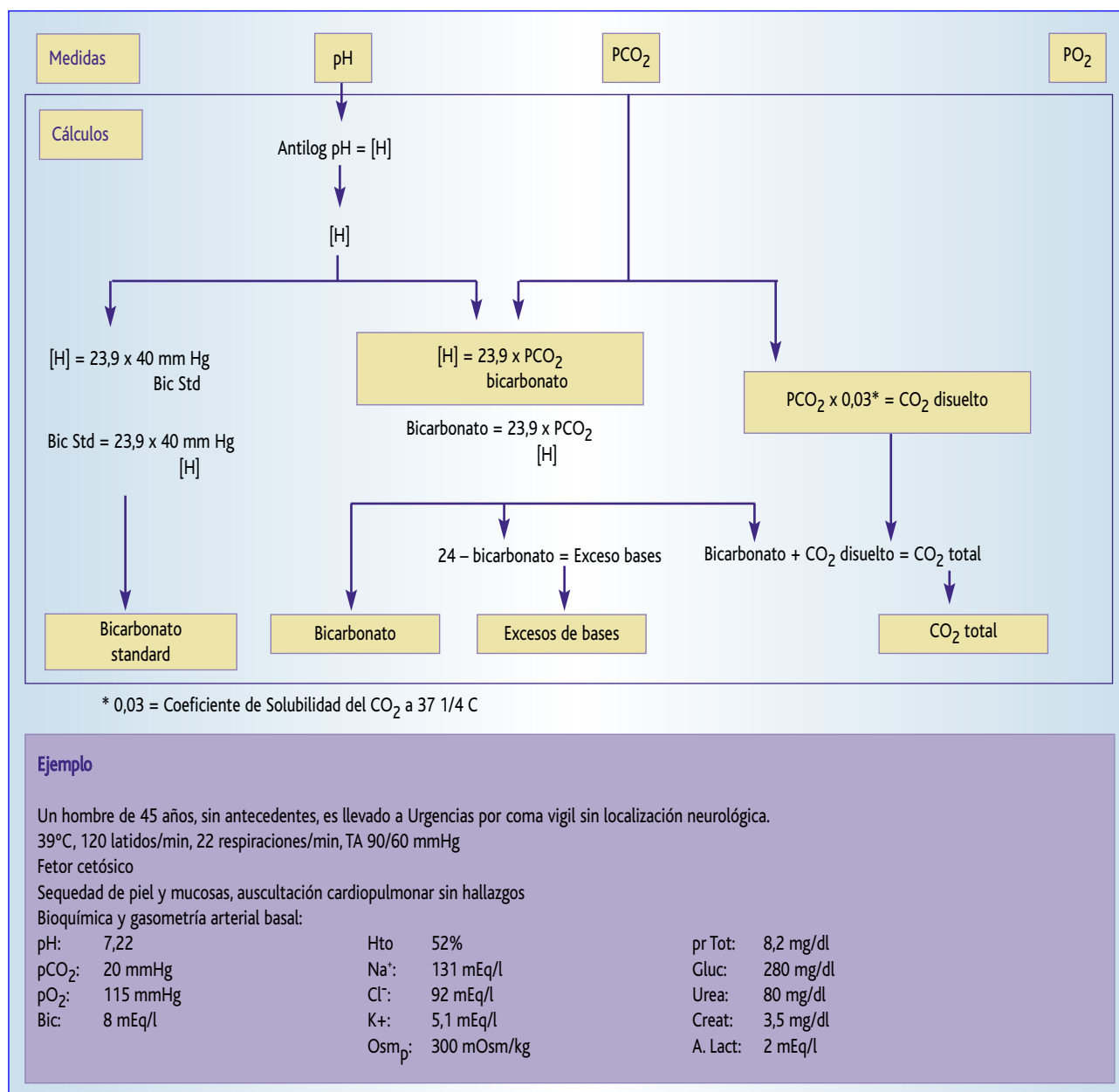


Fig. 1. Gasometría.

trastorno primario; en otras palabras, en términos de pH no existe la hipercompensación.

Siempre hay que desconfiar de las gasometrías con alteraciones en pCO₂ o bicarbonato, en los que el pH es próximo a 7,40.

Los trastornos mixtos "en la misma dirección" (coexistencia de dos tipos de acidosis metabólica y respiratoria, o dos alcalosis metabólica y respiratoria) causan desplazamientos en el pH muy severos; así, ante un cambio de pH extremo, es mandatorio considerar la presencia de un trastorno mixto.

- **pCO₂:** valores normales:
 Sangre arterial = 40 mmHg ± 2 mmHg

Sangre venosa 45 mmHg ± 2 mmHg. (Este último valor puede aumentar en situaciones de mala perfusión periférica, como en la insuficiencia cardíaca o el shock, sin que implique retención de CO₂).

Sus variaciones reflejan los cambios en la presión alveolar de CO₂ (PACO₂). Lo único que puede hacer subir la pCO₂ es la hipoventilación alveolar, y lo único que la puede bajar es la hiperventilación alveolar. El valor de pCO₂ indica si la compensación es adecuada y permite diagnosticar trastornos mixtos.

La pCO₂ se eleva en las acidosis respiratorias que acompañan a las insuficiencias respiratorias parciales o globales. Se eleva también (Tabla 1) en la compensación respiratoria de una alcalosis metabólica. La causa de la elevación de

$p\text{CO}_2$ debe buscarse siempre en una patología obstructiva o restrictiva pulmonar, una enfermedad neurológica u osteomuscular que afecte a la respiración, o una depresión funcional o estructural del centro respiratorio (alcalosis metabólica, opiáceos, benzodiacepinas, cocaína, etanol, anestésicos...).

La $p\text{CO}_2$ se reduce en la hiperventilación alveolar, y está siempre condicionada por un estímulo del centro respiratorio. Dicho estímulo puede ser la falta de oxígeno (edema de pulmón, neumonía, tromboembolismo pulmonar, mal de las alturas), el pH ácido (compensación respiratoria de una alcalosis metabólica), la isquemia local (encefalitis, traumatismos, ictus), estímulos corticales (ansiedad, dolor) u otros estímulos (ácido acetilsalicílico, endotoxinas, hipertermia). En pacientes sometidos a ventilación mecánica, la hiperventilación puede causar también alcalosis respiratoria.

• **$p\text{O}_2$:** valores normales:

Sangre arterial = 95 - 98 mmHg respirando aire ambiente (FiO_2 : 21%)

Sangre venosa = 40 mmHg.

En el diagnóstico ácido - básico la $p\text{O}_2$ es útil para evaluar las alcalosis respiratorias, y saber si el estímulo primario de la hiperventilación es la hipoxemia (edema agudo de pulmón, neumonía, tromboembolismo pulmonar) u otra causa no hipoxémica (isquemia cerebral, acidosis metabólica, ansiedad, intoxicación por salicílicos, endotoxemia por gérmenes gram negativos...). En el primer caso, junto a la elevación del pH y el descenso de la $p\text{CO}_2$, hay reducción de la $p\text{O}_2$. En el segundo caso, la $p\text{O}_2$ es normal, o superior a 100 mmHg si el paciente está respirando mezcla de aire y oxígeno (FiO_2 mayor de 24%).

• **Bicarbonato plasmático actual o real:** valor normal de 24 ± 1 mEq/l.

El bicarbonato se reduce en las acidosis metabólicas. También se reduce como mecanismo compensador tras una alcalosis respiratoria persistente (superior a 1 ó 2 días). La diferencia entre ambas situaciones es muy simple: cuando el descenso de bicarbonato se debe a una acidosis metabólica, el pH es acidémico; cuando el descenso es por compensación de una alcalosis respiratoria, el pH es alcalémico. La alcalosis respiratoria aguda apenas causa modificaciones en el bicarbonato plasmático (Tabla 1).

El bicarbonato aumenta en las alcalosis metabólicas, así como en las compensaciones de acidosis respiratorias crónicas, como la de las neumopatías obstructivas o restrictivas crónicas. La clave diagnóstica para separar ambas situaciones es, de nuevo, el pH: será alcalémico en el primer caso y acidémico en el segundo.

• **CO_2 total:** es la suma del bicarbonato plasmático y del CO_2 disuelto y representa el CO_2 transportado por la sangre. Para una $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg, el CO_2 total es 1,2 mmoles/l más alto que el bicarbonato plasmático. Aunque el CO_2 total ha caído en desuso, muchos equipos siguen proporcionando su valor. En algunos sitios, se conocía al CO_2 total como la "reserva alcalina" del plasma. En otros, la

denominación "reserva alcalina" se refiere a la "capacidad del plasma en CO_2 " o "poder de combinación del CO_2 ", medido como el número de centímetros cúbicos de CO_2 que admiten 100 ml de plasma a 25°C, 760 mmHg de presión y a una presión parcial de CO_2 de 40 mmHg. Los valores son prácticamente idénticos a los del CO_2 total.

• **Bicarbonato estándar:** En un intento de ofrecer información acerca del grado de compensación en los trastornos ácido - básicos, se introdujo el cálculo del bicarbonato estándar. Es el valor que tendría la $[\text{HCO}_3^-]_p$ si la $p\text{CO}_2$ de la muestra se lleva a 40 mmHg. Era una forma de intentar "desenmascarar" los trastornos mixtos y diferenciar entre los cambios de bicarbonato debidos a trastornos metabólicos (simples o mixtos) de los cambios de bicarbonato por compensación de trastornos respiratorios: en el primer caso, el bicarbonato estándar sigue estando alterado, mientras que en el segundo se aproxima al valor teórico de 24 mEq/l.

• **Exceso de bases:** es la diferencia entre el bicarbonato real y el que tendría el sujeto a un pH de 7,40, $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg y 37°C de temperatura. Hace años se determinaba añadiendo base o ácido fuerte a la muestra de sangre hasta alcanzar un pH de 7,4. Hoy en día se obtiene a partir de un normograma y es próximo a la diferencia entre el bicarbonato real y el valor teórico de 24 mEq/l.

Diagnóstico de trastornos mixtos

Se ha hecho tan rutinaria la explicación de que los trastornos metabólicos se compensan respiratoriamente y los respiratorios se compensan a nivel renal, que son pocos los estudiantes que no confunden "compensar" con "curar".

Una cetoacidosis diabética reduce el pH y la $[\text{CO}_3\text{H}^-]_p$. En la respuesta global que sigue, parte de la carga ácida es taponada, limitándose la cantidad de H^+ libres a expensas de perder los tampones correspondientes. La reducción del pH acaba estimulando el centro respiratorio, que acelera la ventilación, induciendo la eliminación de CO_2 (ácido carbónico) y permitiendo el control momentáneo de la reducción del pH. Sin embargo, la resolución del cuadro pasa por 2 procesos:

1. Frenar o normalizar la producción de ácido (o la pérdida de base).
2. Sintetizar de novo el bicarbonato perdido durante el tamponamiento.

La reagudización de una bronquitis crónica reduce el pH al elevar la $p\text{CO}_2$ porque no se puede lavar el CO_2 alveolar. También en este proceso hay un tamponamiento inicial en el que el bicarbonato está menos implicado, aunque si lo están otros tampones intracelulares. Al no poderse realizar la compensación hiperventilando, la acidemia persistente va a estimular al riñón a fabricar más bicarbonato, y al cabo de 2 - 3 días se pondrá de manifiesto la "compensación" renal, con elevación de las cifras de bicarbonato y reducción (que no desaparición) del grado de acidosis. Pero el sujeto no se habrá curado. Su trastorno ácido - base persistirá hasta que se alivie el proceso patológico de base y recupere la normal ventilación alveolar.

Por tanto, no se debe confundir compensación con curación. Determinar si una compensación es o no adecuada equivale a

detectar si el sistema respiratorio y el riñón están funcionando con normalidad, o si por el contrario están contribuyendo con un segundo trastorno (trastorno mixto) al desequilibrio ácido básico en estudio. La relación entre el cambio en la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ y el cambio en pCO_2 es predecible en base a datos empíricos obtenidos de grandes grupos de población (Tabla 1). Si tras una acidosis metabólica la pCO_2 es significativamente más baja de lo esperado, significa que el paciente tiene otro estímulo primario del centro respiratorio distinto de la acidemia y una alcalosis respiratoria asociada a la acidosis metabólica. Por el contrario, si la pCO_2 es significativamente más alta de lo esperado, el paciente tiene dificultades para ventilar en respuesta al estímulo acidémico, y está desarrollando una acidosis respiratoria asociada a la acidosis metabólica.

Los términos "compensación excesiva" o "compensación insuficiente" que a menudo se utilizan deben abandonarse ya que inducen a error, al no poner de relevancia la existencia de un segundo proceso patológico subyacente. Otro error frecuente es creer el estudiante que con la "compensación" el pH se normaliza (la acidemia o la alcalemia desaparecen). Si fuera así, el estímulo de la compensación desaparecería. La compensación respiratoria reduce pero no normaliza el pH sanguíneo. Si el pH es neutro o próximo a 7,4, habitualmente hay un segundo trastorno de signo contrario al primero.

Otras determinaciones útiles en el diagnóstico del trastorno ácido básico

- **K⁺**: en presencia de acidemia, parte del exceso de protones pasa al interior celular para ser neutralizado. La entrada de protones desplaza al potasio intracelular, que pasa al medio extracelular. En presencia de alcalemia se produce el fenómeno contrario. Así pues, la acidosis suele cursar con hiperpotasemia, y la alcalosis con hipopotasemia. Existen algunas excepciones: en las siguientes situaciones, la acidosis cursa con hipopotasemia:
 - Acidosis tubular distal (tipo I).
 - Acidosis tubular proximal (tipo II).
 - Pérdida simultánea de K⁺ y bicarbonato por el intestino: diarrea, fístulas, drenajes intestinales...
- **Anión GAP:** (intervalo, brecha o hiato aniónico): representa la diferencia entre las cargas negativas medidas de rutina ($[\text{Cl}^-]_p$, $[\text{HCO}_3^-]_p$) y las cargas positivas (habitualmente $[\text{Na}^+]$).

Tiene un valor de 10 ± 2 mEq/l, y está constituido por múltiples aniones e intermediarios metabólicos con carga negativa. Es útil para:

- Identificar la acidosis metabólica. En un trastorno mixto en el que no hay acidemia, la única clave diagnóstica puede ser un anión gap aumentado.
- Clasificar la acidosis metabólica e iniciar el proceso diagnóstico.
- Monitorizar la evolución de la acidosis metabólica.
- Identificar trastornos mixtos ácido - básicos: por cada mEq/l que el anión gap aumente sobre su valor basal de 10, la $[\text{HCO}_3^-]_p$ debe descender 1 mEq/l. Si desciende menos hay una alcalosis metabólica asociada (p. ej.: recuperación tras una reanimación cardiopulmonar, cetoacidosis con vómitos intensos...). Si desciende más hay una aci-

Tabla 1. Compensaciones ácido - básicas de los trastornos simples

Acidosis metabólica:

Por cada descenso de la $[\text{HCO}_3^-]$ de 1 mEq/l (desde 25 mEq/l), la PCO_2 debe descender 1 mmHg (desde 40 mmHg).

Alcalosis metabólica:

Por cada elevación de la $[\text{HCO}_3^-]$ de 1 mEq/l (desde 25 mEq/l), la PCO_2 debe subir 0,7 mmHg (desde 40 mmHg).

Acidosis respiratoria:

Por cada elevación de la PCO_2 de 10 mmHg (desde 40 mmHg), la $[\text{HCO}_3^-]$ se eleva 1 mEq/l (desde 25 mEq/l) si es aguda, o 3 mEq/l si es crónica.

Alcalosis respiratoria:

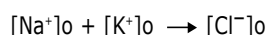
Por cada descenso de la PCO_2 de 10 mmHg (desde 40 mmHg), la $[\text{HCO}_3^-]$ se reduce 2,5 mEq/l (desde 25 mEq/l) si es aguda, o 5 mEq/l si es crónica.

dosis hiperclorémica asociada a la acidosis con anión gap aumentado (p. ej.: D - lactacidosis asociada a diarrea en una salmonelosis).

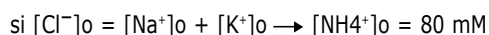
En algunas condiciones, puede haber retención aniónica con un anión gap igual a su valor habitual de 10 ± 2 mEq/l:

- **Hipoalbuminemia:** los 40 g/l de albúmina plasmática tienen una equivalencia aniónica próxima a 12 mEq/l. Una reducción a la mitad de la albúmina plasmática permite que aumentos del anión gap de hasta 6 mEq/l pasen desapercibidos.
- **Mieloma:** las inmunoglobulinas tienen carga neta catiónica y su aumento monoclonal reduce el anión gap.
- **Hiperlipidemia, intoxicación con iodo o bromo:** inducen errores a la alta en la determinación de Cl^- y simulan un anión gap reducido.
- **Excreción de anión orgánico:** en la cetoacidosis diabética, una excreción urinaria rápida del cetoácido puede dejar invariado el anión gap.
- **Urea y creatinina:** la elevación de ambas refleja defecto en el filtrado glomerular, que puede ser relevante en la evaluación de ciertas acidosis asociadas a insuficiencia renal. La disociación entre ambas, con ureas desproporcionadamente altas puede sugerir aumento de reabsorción proximal de urea por activación del eje renina - angiotensina II - aldosterona. La urea desproporcionadamente baja puede sugerir insuficiencia hepatocelular y utilización hepática insuficiente de ácido láctico.
- **Glucosa en sangre y orina:** la hiperglucemia acompañando a una acidosis metabólica orientará el diagnóstico hacia un defecto en la utilización celular de la misma, y la posibilidad de una cetoacidosis. La hipoglucemia puede acompañar a una insuficiencia hepatocelular con utilización de insuficiente lactato.
- **Lactato en sangre, cuerpos cetónicos en orina,** orientan hacia las acidosis correspondientes.
- **pH urinario:** es útil para detectar la presencia de bicarbonaturia (pH mayor de 7 indica $[\text{HCO}_3^-]$ o > 10 mM). Sin embargo no es útil para valorar la amoniogénesis proximal ni la secreción de H⁺ distal.

- **PCO₂ urinaria:** medida tras sobrecarga alcalina, refleja la capacidad distal de secreción de H⁺: si la pCO₂ en orina es menor de 50 mmHg, hay defecto en la secreción distal de H⁺; si es mayor de 70 mmHg, la secreción distal de H⁺ es normal.
- **Test de alcalinización urinaria:** se consigue mediante la administración al paciente de una carga oral de HCO₃⁻ de 0,5 - 2 mmol/Kg de peso en la mañana. Para ser útil el test, debe alcanzarse un pH urinario mayor de 7,40. Cualquier déficit de K⁺ debe ser corregido antes del test. El HCO₃⁻ urinario debe aumentar sólo después de que haya aumentado el HCO₃⁻ plasmático. El caso contrario es diagnóstico de una acidosis tubular proximal. La pCO₂ urinaria debe aumentar hasta 70 mmHg. En la acidosis tubular distal, permanece próxima a la pCO₂ plasmática. Los pacientes con retrodifusión de H⁺ (anfotericina B), tienen una baja eliminación de NH₃ pero la pCO₂ es superior a 70.
- **Carga neta urinaria:** es útil para valorar cualitativamente la excreción urinaria de NH₄⁺ cuando su determinación directa en orina no es accesible. En ausencia de HCO₃⁻ urinario (pHo < 6,5), la suma de las concentraciones de cationes medibles urinarios ([Na⁺]_o + [K⁺]_o) excede a la de [Cl⁻]_o (carga neta positiva).



Cuando hay un exceso de NH₄ habitualmente es excretado en forma de NH₄Cl, por lo que la [Cl⁻]_o aumenta y puede ser mayor que la suma de las concentraciones de Na⁺ y K⁺ (carga neta negativa). En este caso, cuando la [Cl⁻]_o es igual a la suma de cationes medidos, la [NH₄⁺]_o es de 80 mM:



En las situaciones con anión gap normal, la presencia de una carga urinaria negativa hablará de pérdida extrarrenal de base, administración de ácidos inorgánicos y cloruros o defectos proximales en la reabsorción de HCO₃⁻. Por el contrario, en las situaciones en las que la carga urinaria es neutra o positiva, habrá que descartar la presencia de aniones no reabsorbibles mediante el estudio del osmol gap urinario.

- **OSMOL GAP Plasmático:** útil para diferenciar, dentro de las acidosis metabólicas con anión gap aumentado, aquellas en las que existe una probable intoxicación exógena. Se compara la Osm_p medida con un osmómetro con la Osm_p calculada:

$$\text{Osm}_p \text{ calculada} = ([\text{Na}^+]_o \text{ mEq/l}) \times 2 + \frac{[\text{Glu}]_o \text{ mg/dl}}{18} + \frac{[\text{urea}]_o \text{ mg/dl}}{6}$$

Los ácidos exógenos incrementan la Osm medida, pero no afectan a la calculada.

Caso 1

Un varón subsahariano de 60 años acude al servicio de Urgencias porque tras un cuadro gripal, comienza con dolores abdominales difusos, náuseas y calambres en miembros inferiores. La tensión arterial es de 90/60 mmHg, el pulso de 110 por minuto, el ritmo respiratorio de 24 ciclos por minuto, la auscultación cardiopulmonar normal. Las extremidades están frías y cianóticas. Signo del pliegue cutáneo positivo y lengua húmeda.

Refiere astenia intensa desde hace varios meses. Datos complementarios: En sangre: gasometría arterial basal: pH 7,30, pCO₂ 32 mmHg, pO₂ 103 mmHg, bicarbonato 15 mEq/l, y bioquímica plasmática: Hto 53%, Na 130 mEq/l, Cl 103 mEq/l, K 6,5 mEq/l, proteínas 10,1 g/dl, glucosa 75 g/dl, urea 85 mg/dl, Cr 1,5 mg/dl, ácido láctico 1,5 mEq/l, Osm_p = 290 mOsm/Kg. En orina: urea 36,5 mEq/l, Na 70 mEq/l, K 15 mEq/l, Cl 50 mEq/l, Osm_o = 200 mOsm/Kg. La radiografía de tórax muestra imágenes residuales de una tuberculosis contraída en la adolescencia (Fig. 2).

CUESTIONES

1. ¿Cómo describiría el trastorno ácido básico que presenta?
2. ¿En qué modo ayuda conocer la concentración del K⁺ plasmático en el diagnóstico de una acidosis metabólica hiperclorémica?
3. ¿Cuál es el diagnóstico clínico más probable?
4. ¿Por qué no hay hipercloremia en una acidosis que debería ser hiperclorémica?

1. ¿Cómo describiría el trastorno ácido básico que presenta?

El pH inferior a 7,4 indica la existencia de una acidemia. Por tanto, debe existir al menos un proceso de acidosis. El bicarbonato de 15, sugiere una acidosis metabólica.

El paso siguiente es averiguar si hay una compensación respiratoria adecuada o si por el contrario hay un segundo trastorno respiratorio, que nos obligaría a cambiar el diagnóstico inicial por el de "trastorno mixto". El déficit de bicarbonato es: 25 mEq/l - 15 mEq/l = 10 mEq/l. Como por cada mEq/l de descenso, un ser humano normal presenta una compensación respiratoria que baja la pCO₂ 1 mmHg, la pCO₂ arterial esperada es 40 mmHg - 10 mmHg = 30 mmHg. La cifra real de 32 mmHg entra dentro del margen de error aceptable en clínica. Por tanto se trata de una acidosis metabólica con compensación respiratoria adecuada.

El último paso requiere conocer el Na⁺_p y el Cl⁻_p, ya que para determinar el tipo de acidosis metabólica es necesario conocer el "anión gap". Tiene un Na de 130 y un Cl de 103. El anión gap es: 130 - (103 + 15) = 12 mEq/l, normal. Por tanto la acidosis metabólica es del tipo "hiperclorémica" o con anión gap normal (Tabla 2).

2. ¿En qué modo ayuda conocer la concentración del K⁺ plasmático en el diagnóstico de una acidosis metabólica hiperclorémica? Las acidosis con anión gap normal ("hiperclorémicas") obedecen habitualmente a un puñado de posibilidades, fácilmente identificables por la historia clínica. El K⁺ plasmático puede ser de gran utilidad.

Este tipo de acidosis puede corresponder a:

- Entrada de derivados del ClH (cloruros, clorhidratos) en cantidades significativas. Es difícil de ver en situaciones diferentes de la nutrición parenteral.
- Pérdidas intestinales de bicarbonato. Con frecuencia dicha acidosis se acompaña de hipopotasemia.
- Pérdidas renales del bicarbonato filtrado (acidosis tubular proximal) o síntesis renal insuficiente de bicarbonato (acidosis tubular distal). En el caso de acidosis proximal (tipo II) o en las acidosis distales por disfunción de la célula intercalada (tipo I), la acidosis se acompaña de hipopotasemia.

Tabla 2. Acidosis metabólica con anión gap normal: Pérdida de bicarbonato**Tracto gastrointestinal:**

- Diarrea.
- Íleo paralítico.
- Drenajes
- Fístulas.
- Estomas.
- Adenoma vellosos.
- Derivaciones urinarias

Tracto urinario:

- Acidosis tubular distal (I)
- Acidosis tubular proximal (II)
- Acidosis tubular distal (IV)
- Déficit Aldosterona.
- Acetazolamida, AINEs, Diuréticos ahorradores, Anfotericina, Tolueno.
- Hiperpotasemia.

Miscelánea:

- Ingesta de cloruro amónico.
- Alimentación parenteral (HCl aminoácidos).

semia. En el caso de acidosis distales por disfunción de todo el túbulo distal (tipo IV), hay hiperpotasemia.

El paciente tiene una hiperpotasemia severa, lo que hace improbable la existencia de una acidosis por diarrea, o una acidosis proximal tipo II (acetazolamida, mieloma, intoxicaciones por metales pesados...) o distal tipo I (anfotericina, pegamentos inhalados...).

La asociación acidosis metabólica hiperclorémica + hiperpotasemia debe orientar siempre hacia una disfunción del túbulo distal:

- Diuréticos ahorradores de K^+ .
- Reducción en la oferta distal de Na^+ (dieta hiposódica, insuficiencia renal).
- Déficit primario o secundario de mineralocorticoides y/o glucocorticoides.

Ante toda acidosis con hiperpotasemia e hipotensión, el primer diagnóstico de sospecha es insuficiencia suprarrenal.

3. ¿Cuál es el diagnóstico clínico más probable?

La asociación de acidosis hiperclorémica e hipotensión arterial sugeriría pérdida intestinal o renal de bicarbonato. Dos datos analíticos descartan las pérdidas intestinales: a) el potasio: en las pérdidas intestinales suele haber hipopotasemia, mientras que en las renales puede haber hipopotasemia (acidosis tubulares I y II, acetazolamida) o hiperpotasemia (Addison, acidosis tubular IV), y b) la carga neta urinaria:

$$\text{Carga neta: } ClO^- - NaO^+ + Ko^+$$

Normalmente ClO^- mayor de $NaO^+ + Ko^+$, ya que debe haber NH_4^+ . En el caso que nos ocupa ClO^- inferior a $NaO^+ + Ko^+$ ($ClO^- = 50$, $NaO^+ = 70$, $Ko^+ = 15$), lo que indica que la orina no contiene NH_4^+ , situación típica de las acidosis originadas en el riñón.

La asociación acidosis hiperclorémica, hiperpotasémica e hipotensión arterial sugiere un Addison.

La taquicardia y el signo del pliegue positivo, pero con hidratación intracelular (lengua húmeda) normal, sugiere asimismo depleción de volumen. Si esta pérdida fuese extrarrenal (p. ej.: diarrea), el Na urinario sería bajo, en un intento del riñón de ahorrar Na^+ . Sin embargo la concentración urinaria de Na^+ es superior a 25 mEq/l, lo que sugiere una respuesta inadecuada de la aldosterona. La sospecha de hipoaldosteronismo es fácil de confirmar si se dispone de la osmolaridad en sangre y orina, ya que se puede calcular el gradiente transtubular distal de K^+ :

$$TTKG = Ko/Kp \times Osm_p/Osm_o = 3,3$$

Un valor de TTKG superior a 7 indica hiperaldosteronismo funcional, un valor inferior a 4, apoya el diagnóstico de hipoaldosteronismo.

La existencia de antecedentes de tuberculosis, y el inicio del cuadro clínico tras una infección sugiere asimismo el diagnóstico clínico de insuficiencia suprarrenal aguda.

4. ¿Por qué no hay hipercloremia en una acidosis que debería ser hiperclorémica?

En la insuficiencia suprarrenal aguda, la hipoperfusión renal y la reducción en la oferta distal de Na^+ interfieren con la formación normal de orina diluida, dificultando la eliminación urinaria de agua libre, y condicionando hiponatremia y, por consiguiente, hipocloremia. El valor absoluto de cloro no es de utilidad en la filiación de la acidosis metabólica.

No se podrá confiar en el valor absoluto de la cloremia para clasificar una acidosis de hiper o normoclorémica. Deberá emplearse el Nap, bicarbonato p y Clp y calcular el "anión gap".

En este caso particular, la hiponatremia e hipocloremia son menos marcados de lo esperado porque el paciente está hemoconcentrado: el hematocrito de 53% y las proteínas totales de 10,1 g/dl así lo confirman.

Caso 2

Un paciente de 42 años de edad, con antecedentes de alcoholismo es ingresado en la UCI desde la puerta de urgencias, en coma. Al examen físico tiene una TA de 130/80 y 24 respiraciones/minuto. Tiene una hepatomegalia moderada, pero no hay aparente ascitis, edema ni ictericia. El examen neurológico revelaba un coma (Glasgow 9) sin focalidad neurológica, con un examen del fondo de ojo sin hallazgos.

Datos de laboratorio:

Bioquímica: urea 70 mg/dl, creatinina 1,4 mg/dl, glucosa 90 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 5.5 mEq/l, Cl 105 mEq/l.

Gasometría: pH 7,05, pCO_2 22 mmHg, pO_2 88 mmHg, bicarbonato 6 mEq/l.

Osm. sangre: 340 mOsm/Kg.

Orina: indicios de cuerpos cetónicos.

CUESTIONES:

1. ¿Cuál es el trastorno ácido base que presenta?
2. ¿Cuáles son las causas más habituales de acidosis metabólica con aumento de Anión Gap (AG)?
3. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica de un paciente alcohólico en coma?

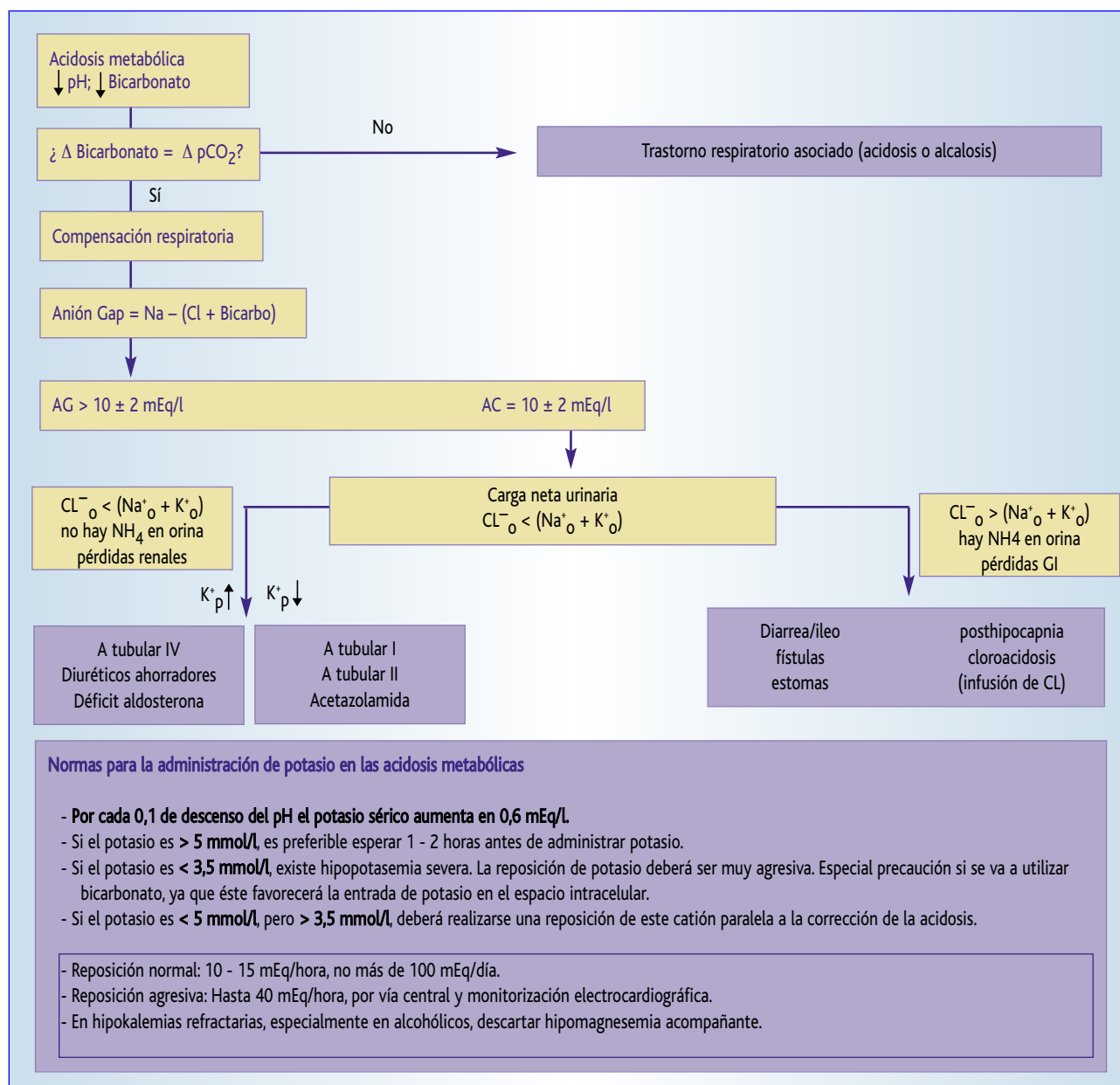


Fig. 2.

4. ¿Cuál es el tratamiento? ¿Debe utilizarse bicarbonato sódico?
¿Cuál es el fundamento de la utilización de tiamina?.

1. ¿Cuál es el trastorno ácido base que presenta?

El paciente presenta un pH de 7,05, indicativo de una acidemia severa. Tiene un bicarbonato de 6 mEq/l, lo que sugiere la existencia de una acidosis metabólica.

El paso siguiente es ver si está bien compensada.

El descenso del bicarbonato es de $25 - 6 = 19$ mEq/l.

La PCO_2 esperada es $40 - 19 = 21$ mmHg, similar a la observada (22 mmHg).

Por tanto, el descenso en la PCO_2 es adecuado; no hay trastorno respiratorio asociado.

El último paso es saber si el descenso en el bicarbonato se debe en su totalidad o en parte a la presencia de anión gap.

La presencia de un bicarbonato menor de 10 mEq/l (6 mEq/l) debe hacer sospechar siempre la existencia de un anión gap (AG) aumentado, incluso si no es posible hacer el cálculo por no disponer del ionograma. Es debido a que en las acidosis con AG normal, por pérdidas urinarias de bicarbonato (acetazolamida, derivaciones urinarias, acidosis tubular) o por pérdidas gastrointestinales (diarrea), a medida que el bicarbonato plasmático se reduce, se reduce asimismo la concentración de bicarbonato en el fluido (orina, heces), alcanzando un equilibrio entre 10 y 14 mEq/l. Descensos del bicarbonato por debajo de dichas cifras implican la existencia de una fuente extra de ácido, y por tanto de anión potencialmente detectable como anión gap.

Tabla 3. Acidosis metabólica con anión gap aumentado: Volatilización de bicarbonato.

Endógena:

- Acidosis láctica: A, B, defectos mitocondriales, metformina
- Cetoacidosis: diabética, alcohólica, de ayuno
- Insuficiencia renal
- Producción ácida orgánica en el tracto gastrointestinal (acidosis D - láctica)
- Defecto congénito metabolismo aminoácidos

Exógena (intoxicaciones):

- Metanol (lesión SNC, retina)
- Etilenglicol (cristaluria, fracaso renal)
- Salicilato.
- Paraldehído
- Paracetamol (déficits enzimáticos)

En este caso, el AG es 29 mEq/l, es decir, 19 mEq/l más de lo esperado, y similar al de bicarbonato. Por tanto el exceso de AG explica totalmente la acidosis metabólica.

Hay que hacer notar que para cifras de bicarbonato plasmático inferior a 10 mEq/l, la hiperventilación necesaria para una compensación respiratoria es tal que con frecuencia pacientes debilitados, desnutridos o no entrenados no consiguen alcanzarla, produciéndose una aceleración progresiva de la acidemia al ir apareciendo el trastorno mixto.

Bicarbonatos plasmáticos inferiores a 10 mEq/l sugieren con frecuencia la existencia de anión gap elevados y apuntan a la posibilidad de acidosis mixta metabólico - respiratoria.

En los pacientes con moderados - largos periodos de ingreso hospitalario, la evolución del anión gap tiende a dar valores inferiores al valor real por:

- **Hipoalbuminemia:** la albúmina contribuye con su carga catiónica a la mitad de la diferencia entre cationes y aniones. Ejemplo: Cuando la albúmina cae al 50%, el AG se reduce en 5 - 6 mEq/l. Es decir, que si la albúmina es del 50% y el AG es 10 mEq/l, el valor real del AG es 15 - 16 mEq/l.
- **Hiponatremia:** Es otra causa común de falsa reducción del AG, aunque la causa no está clara. La mayoría de las hiponatremias se deben a retención de agua que debería diluir por igual el Na^+ y el Cl^- . Sin embargo, la reducción de Cl^- es inferior a la esperada, causando una reducción artificial en el AG. Probablemente obedece al aumento relativo de otros cationes como Mg_2^+ y Ca_2^+ , que requieren Cl^- para mantener la electroneutralidad.

2. ¿Cuáles son las causas más habituales de acidosis metabólica con aumento del anión gap? (Tabla 3)

Las dos causas más habituales de acidosis con aumento de AG son la acidosis láctica y la cetoacidosis, que se verán en los próximos días. Sin embargo, hay algunas consideraciones particulares a recordar:

A) Acidosis láctica: El organismo produce ácido láctico a un ritmo de 1 mEq/Kg.h, y el hígado tiene una capacidad 10 veces superior para hacerlo desaparecer. La concentración normal es 2 mEq/l.

Las causas más habituales de acidosis láctica son el *shock* séptico, el *shock* cardiogénico, el fallo multiorgánico, la sepsis -incluso en ausencia de hipotensión-, y la disfunción hepática por bajo gasto. Sin embargo, deben tenerse también en cuenta situaciones habitualmente raras fuera de la UCI: dosis elevadas y mantenidas de epinefrina, de nitroprusiato (formación de cianuros), la isquemia intestinal (es la mayor fuente potencial de ácido láctico, y primera responsable de acidosis con AG mayor de 20 mEq/l), y las convulsiones, que pueden pasar desapercibidas en pacientes sedorelajados.

Hay otras causas con frecuencia sobrevaloradas, que sin embargo no suelen causar acidosis láctica. Son la hipoxemia, la anemia y la enfermedad hepática crónica. Pacientes con pO_2 tan bajas como 22 mmHg no desarrollan lactoacidosis. La experiencia acumulada con los Testigos de Jehovah, que no aceptan transfusiones por motivos religiosos, muestran tolerancia a niveles preoperatorios de hemoglobina de 3 mg/dl sin aparición de acidosis láctica. No existe el "*shock* anémico". La clave está en la capacidad del sujeto para aumentar su gasto cardíaco frente a la anemia. En cuanto a la enfermedad hepática, suele ser incluida en estas listas más por consideraciones teóricas que reales, ya que pacientes con enfermedad hepática aislada, pero sin hipotensión, bajo gasto o *shock*, no desarrollan acidosis láctica. La lactoacidosis del fallo hepático durante el *shock* obedece más a reducción del aclaramiento de lactato por el bajo flujo sanguíneo hepático que a enfermedad hepatocelular.

Por el contrario, hay tres causas de elevación del ácido láctico a menudo infravaloradas: el déficit de tiamina, la D - lactoacidosis y la alcalosis. El déficit de tiamina causa acidosis al provocar la disfunción de la piruvato deshidrogenasa, impidiendo la entrada de piruvato a la mitocondria y desviándolo hacia la formación de lactato (Fig. 3). Es característico de esta condición la aparición de lactoacidosis severa en ausencia de alteraciones cardiovasculares, su empeoramiento con la infusión de suero glucosado (aumenta la producción de piruvato), y su respuesta a la administración de tiamina. La D - lactoacidosis ha sido discutida previamente, y debe sospecharse ante cualquier acidosis con anión gap aumentado de causa poco clara, con historia de diarrea, cirugía abdominal o arteriosclerosis severa cardíaca o iliofemoral. Por último, la alcalosis metabólica o respiratoria severas pueden aumentar la producción del lactato derivado de la glicólisis. Habitualmente el hígado da cuenta del exceso de producción, y la "alcalosis láctica" sólo se ve con alcalemias de $> 7,6$.

Sin embargo, en situaciones de bajo gasto hepático, la inducción de alcalosis (infusión de bicarbonato, $\text{pH} > 7,6$) puede causar una lactoacidemia paradójica (Tabla 4).

B) Cetoacidosis: La condición para la aparición de acidosis es la ausencia de glucosa. Dicha ausencia es necesaria para que la falta de acetilCoA cause el aumento de los niveles de oxaloacetato y su desvío hacia la ruta del acetoacetato y BOH butirato (Fig. 4). Las 3 condiciones más habitualmente asociadas a falta de glucosa y producción de cetoácidos son la cetoacidosis diabética, la cetoacidosis de ayuno y la cetoacidosis alcohólica. A diferencia de la acidosis láctica en la que el AG es con frecuencia superior a 25 - 30 mEq/l, en la cetoacidosis el AG sólo se eleva discreta-

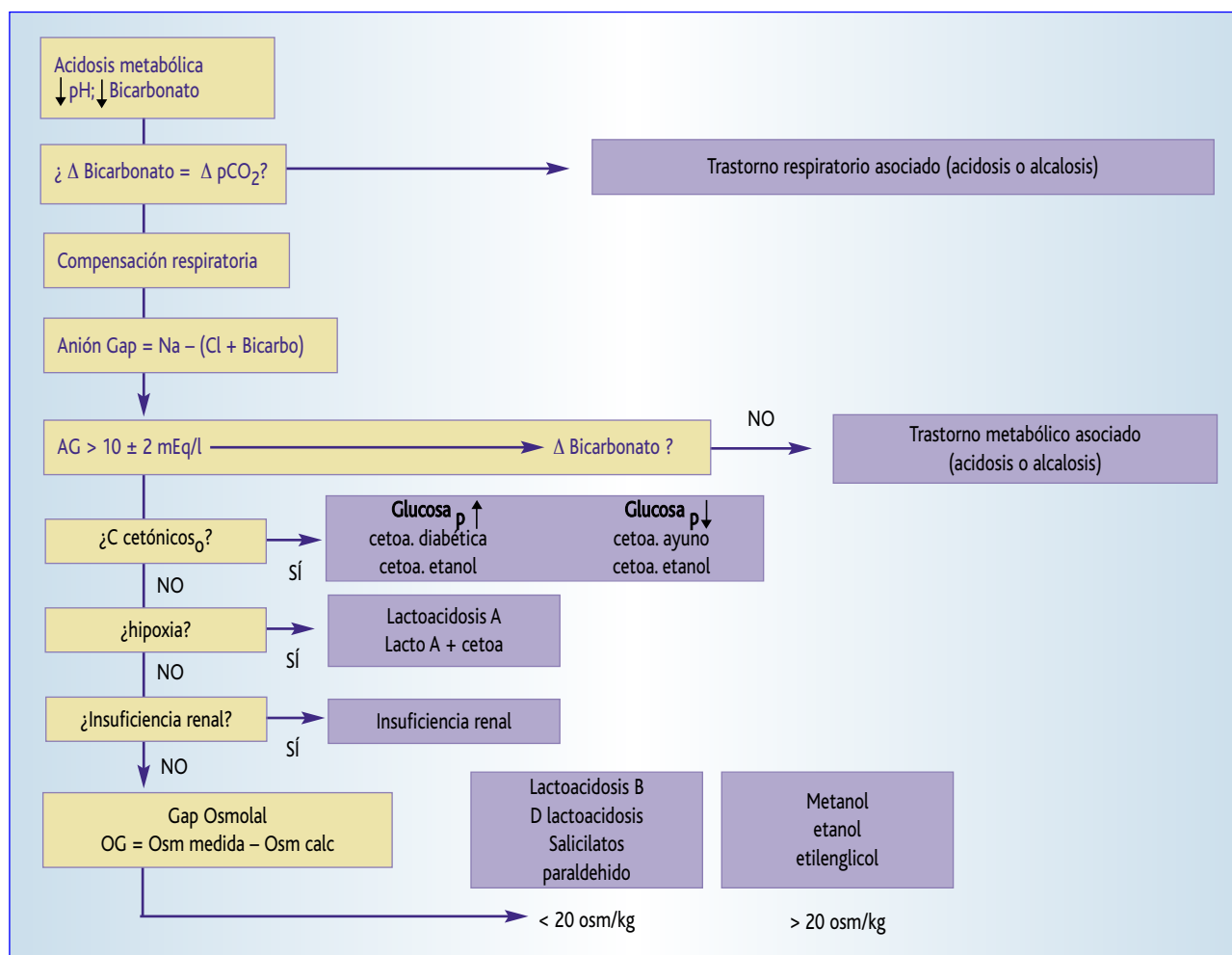


Fig. 3.

mente (15 mEq/l), y puede ser incluso normal especialmente si la función renal es normal. A diferencia de la lactoacidosis, la magnitud del AG en la cetoacidosis tiene poco valor pronóstico.

3. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas de un paciente alcohólico en coma?

En el caso que nos ocupa, además de la acidosis metabólica con AG aumentado, el paciente tiene un osmol gap de 32 mOsm/Kg: su osmolaridad calculada es:

$$\text{Osm c} = (140 + 5,5) \times 2 + (90/18) + (70/6) = 307,7 \text{ mOsm/Kg}$$

$$\text{Osm medida} = 340 \text{ mOsm/Kg}$$

La presencia de osmol gap aumentado indica la existencia de una molécula pequeña, muy cargada, probablemente etanol, y sugiere que la causa del aumento del AG es el ácido acético derivado del etanol. Sin embargo es preciso recordar que en la intoxicación alcohólica con acidosis y anión gap elevado, con frecuencia coexisten el ácido acético procedente del etanol con ácido láctico y cetoácidos.

En el paciente con ingestión etílica aguda, la acidosis láctica suele ser debida a la confluencia de varios factores (Fig. 4):

Tabla 4. Ventajas e inconvenientes teóricos de la utilización del bicarbonato en las acidosis metabólicas

Ventajas:

- Mejora los efectos hemodinámicos perjudiciales de la acidemia (disminución de contractilidad, disminución de gasto cardíaco, aumento de la sensibilidad a arritmias cardíacas, disminución de efectos presores de fármacos agonistas adrenérgicos).
- Facilita el aporte de ATP a órganos vitales.

Inconvenientes:

- Puede agravar una situación de hipopotasemia o hipocalcemia
- Facilita y/o agrava una insuficiencia cardíaca por sobrecarga salina.
- Puede empeorar la acidosis intracelular (acidosis celular paradójica).
- Puede aumentar la formación de ácido l - láctico.
- Alcalosis metabólica.

- La oxidación de etanol a ácido acético aumenta la proporción de NADH/NAD, lo que facilita el paso de piruvato a lactato.
- El déficit asociado de tiamina, impide el metabolismo mitocondrial del piruvato y facilita su paso a lactato.
- La hipovolemia derivada de la baja ingesta, vómitos, deshidratación a la intemperie, etc.

La cetoacidosis alcohólica es asimismo multifactorial: hay cetoacidosis de ayunas, el aumento del cociente NADH/NAD

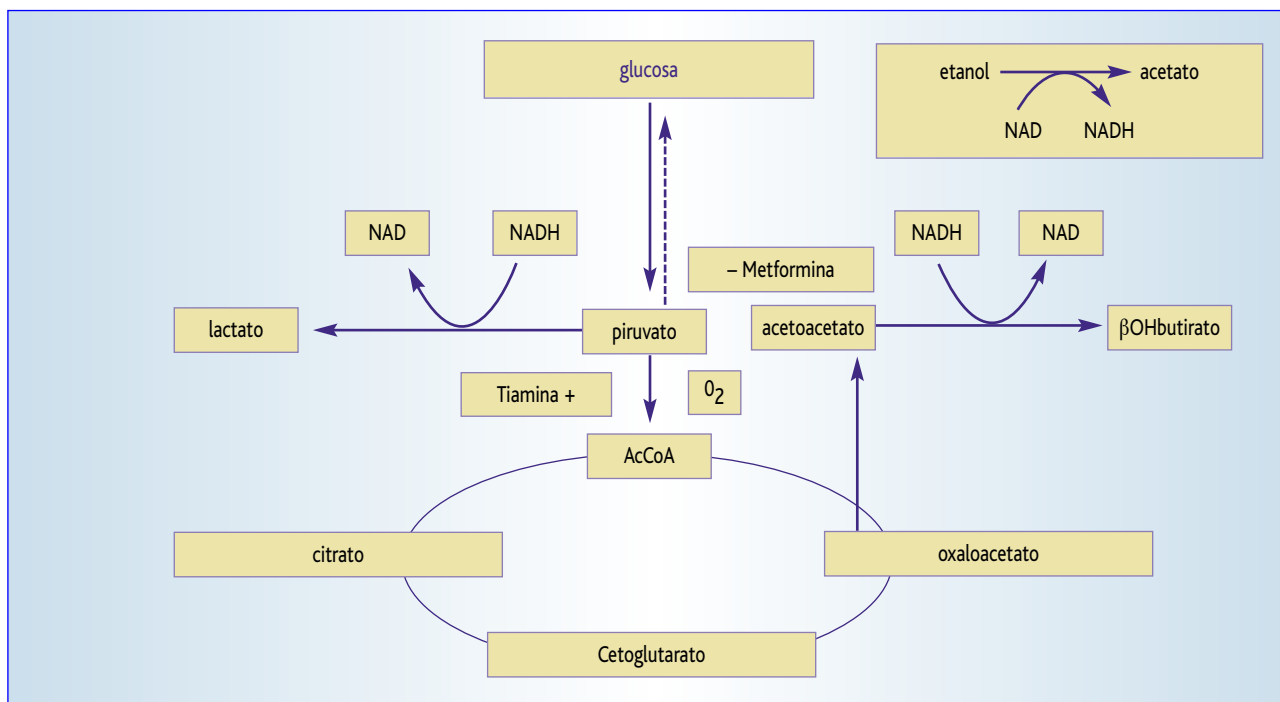


Fig. 4. Acidosis metabólica con aumento de anión gap en la intoxicación alcohólica. Génesis de la lactoacidosis y la cetoacidosis. Papel de la tiamina en la génesis de la lactoacidosis. Ver explicaciones en el texto.

facilita también la formación de cetoácidos, y la deshidratación reduce la eliminación renal de cuerpos cetónicos. La cetoacidosis alcohólica suele verse 2 - 3 días después de la ingesta alcohólica aguda, cuando los niveles de etanol en sangre han dejado de ser significativos.

4. ¿Cuál es el tratamiento?

El tratamiento con bicarbonato sódico tiene una eficacia cuestionable, y puede causar efectos secundarios inesperados. La acidemia disminuye la contractilidad cardíaca, pero habitualmente aumenta el gasto al estimular la secreción de catecolaminas y reducir las resistencias periféricas (objetivo no deseado en el caso del *shock* séptico, por otra parte). Es posible que la acidemia tenga repercusiones distintas en los cardiopatas. Por otro lado, el tratamiento con bicarbonato puede causar hipotensión, hipernatremia (ver caso clínico nº 1), reducción del gasto cardíaco, y aumento de la glicólisis con mayor producción de ácido láctico. La adición de bicarbonato causa, por la ley de acción de masas, un aumento en la concentración de CO₂. En condiciones de ventilación controlada, dicho aumento de CO₂ no se traduce en una mayor eliminación alveolar, pudiendo aumentar el CO₃H₂ intracelular. Como resultado, la acidemia puede resultar tozudamente resistente a la infusión de bicarbonato. Por eso la recomendación del uso de bicarbonato se reduce a mantener el pH por encima de 7,15, especialmente si hay hipotensión refractaria al tratamiento con volumen o aminas vasoactivas: la infusión de bicarbonato, habitualmente baja la tensión arterial. Si por el contrario sube, es indicación de que la acidemia se debe tratar. El nivel de bicarbonato deseable depende de la pCO₂, y cualquier acidosis respiratoria debe ser corregida previamente. En ausencia de acidosis respiratoria significativa, un bicarbonato plasmático de 15 mEq/l suele ser suficiente para mantener el pH por encima de 7,15.

Existen alternativas al bicarbonato para corregir la acidemia sin elevar la CO₂, no todos disponibles en Europa. El carbicarb es una mezcla equimolar de carbonato y bicarbonato sódico, que produce menos CO₂ -y menos lactato- que el bicarbonato sólo. El dicloroacetato sódico estimula la piruvato deshidrogenasa y reduce la formación de lactato. Mejora la contractilidad cardíaca, pero aún no hay evidencias de ventajas en su uso.

La corrección de la cetoacidosis se lleva a cabo fácilmente en menos de 24 horas cuando se infunde suero glucosado 5% y suero salino 0,9%. La glucosa frena la producción de cetoácidos. Sin embargo, esta maniobra puede ser extraordinariamente nociva si el paciente tiene déficit de tiamina, y no se corrige antes de la infusión de glucosa. En efecto, en situaciones en la que el metabolismo cerebral es mantenido por el consumo de cetoácidos (alcoholismo crónico, ayuno prolongado), si hay déficit de tiamina, la infusión de glucosa frenará el uso de cetoácidos, pero al no poder seguir la ruta de la piruvato deshidrogenasa, producirá cantidades importantes de ácido láctico en las neuronas que dependían del consumo de cetoácido. Este fenómeno es el que subyace en el síndrome de Wernicke - Korsakoff.

En situaciones en que hay sospecha de déficit de tiamina, ésta debe reponerse antes de iniciar el tratamiento con sueros glucosados.

Por último, la lactoacidosis requerirá el tratamiento de la causa subyacente.

CASO 3

Una inmensa señora de 50 años, fue sometida a un *by - pass* intestinal para conseguir que fuera menos inmensa. A los

pocos días del alta comenzó con intensa diarrea (más de 15 deposiciones/día), por lo que se le administraron derivados opiáceos como astringentes. No mejoró gran cosa, y dos días más tarde fue llevada al Servicio de Urgencias por somnolencia. A la exploración física estaba adormilada, TA: 90/60, Fc: 120 lpm, eupneica.

Se efectuó una analítica de rutina que mostró: Na: 130 mEq/l, K: 3,2 mEq/l, Cl: 102 mEq/l, Albúmina: 4 g/dl, pH: 7,02, PaCO₂: 40 mm Hg, HCO₃: 10 mmol/l.

CUESTIONES

- 1) ¿Cuál es el trastorno/s ácido - base de la paciente?
- 2) ¿Cómo te parece que es de grave el cuadro clínico?
- 3) ¿Cuál sería el/los tratamientos de elección, teniendo en cuenta en forma especial la seguridad de la paciente?
- 4) ¿Cuanto bicarbonato pondrías?

1. ¿Cuál es el trastorno ácido - base de la paciente?

El pH es 7,02, claramente acidémico. Tiene un bicarbonato reducido y una PCO₂ aparentemente normal. Así que da la impresión de ser una acidosis metabólica por la diarrea. Pero no es así. El déficit de bicarbonato es de 25 - 10 = 15 mEq/l. La compensación respiratoria debería producir hiperventilación y reducción de la PCO₂ en 15 mmHg. Pero la PCO₂ no baja. Por tanto, hay una acidosis respiratoria asociada.

El tercer paso, es siempre ver el anión gap.

La paciente tiene un AG de 130 - (102 + 10) = 18 mEq/l. Puesto que el AG normal es de 10 ± 2 mEq/l, el exceso de AG es de 8 mEq/l.

Así pues, existe un exceso de AG, pero no justifica la totalidad de la reducción del bicarbonato observado.

En resumen, se trata de una acidosis mixta con 3 trastornos:

- Acidosis metabólica por aumento de AG: baja el bicarbonato 8 mEq/l, obedece a la deplección de volumen, la hipotensión arterial, o tal vez a D - lactoacidosis.
- Acidosis metabólica por pérdida intestinal de bicarbonato: baja el bicarbonato 7 mEq/l más. Se debe a la diarrea.
- Acidosis respiratoria que impide la compensación y hace que el pH caiga dramáticamente. Se debe al uso de opiáceos como astringentes. Lo mismo habría ocurrido de haber recibido un exceso de benzodiacepinas.

2. ¿Cómo de grave es el cuadro?

Es probablemente el cuadro más grave que nos podemos encontrar, ya que se han perdido los mecanismos de compensación. El pH se puede hundir en cuanto progrese cualquiera de las tres acidosis.

3. ¿Cuál sería el tratamiento de elección?

Ante una acidosis mixta, deben tener preferencia el tratamiento de la acidosis respiratoria, ya que suele estar comprometida además la oxigenación. Por otro lado, hiperventilar a un paciente es la forma más rápida de elevar su pH, mucho más rápida que infundir bicarbonato isotónico (1/6M). En este caso, hay dos posibles alternativas: revertir la depresión respiratoria con naloxona, o recurrir a intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

4. ¿Cuánto bicarbonato pautaría?

Nada, de entrada. Si se pauta bicarbonato y se eleva el pH antes de mejorar la depresión respiratoria, se anula el único estímulo que en ese momento tiene el centro respiratorio, causando una parada respiratoria prácticamente segura. Una vez que esté restaurada la respiración y asegurada la hemodinámica, se puede reponer el bicarbonato perdido por la diarrea.

Caso 4

Un varón de 75 años de edad y 60 Kg de peso, ingresa en Urgencias con fiebre de 39,5°C, estupor y desorientación. A la exploración física parece inquieto, abdomen levemente doloroso con ruidos hidroaéreos conservados, tensión arterial de 110/60, respiración superficial. La analítica preoperatoria muestra: Hgb 12 g/dl, Hto 38%, leucocitos 25.000, plaquetas 240.000, creatinina 1 mg/dl, urea 65 mg/dl, Na 148 mEq/l, K 3,8 mEq/l, Cl 118 mEq/l. Bicarbonato 19 mEq/l. pCO₂ 29 mmHg, pO₂ 84 mmHg pH 7,44. LDH 850 UI, CPK, GOT y GPT normales, amilasa total 360 UI En orina, Na⁺ 15 mEq/l, K⁺ 25 mEq/l, densidad 1,015. No hay proteinuria ni hematuria. Se inicia tratamiento antibiótico empírico endovenoso y reposición hidroelectrolítica y queda en observación. A las cuatro horas no ha vuelto a tener diuresis, su nivel de conciencia no ha mejorado, la tensión arterial es de 70/40, y presenta livideces en miembros inferiores. El abdomen sigue siendo blando, depresible, con ruidos hidroaéreos reducidos. Una radiografía de abdomen muestra distribución irregular del gas abdominal, con imagen de doble contorno en la pared del colon derecho, y calcificaciones vasculares extensas. Una tomografía axial computerizada abdominal con contraste muestra aorta calcificada no dilatada, permeable, ausencia de colecciones y presencia de aire en la pared del colon derecho. En la nueva analítica realizada a las 6 horas del ingreso: Hgb 11,8 g/dl, Hto 37%, leucocitos 38.000, plaquetas 320.000, creatinina 2,8 mg/dl, urea 115 mg/dl, ácido láctico 5 mEq/l, Na 145 mEq/l, K 4,7 mEq/l, Cl 113 mEq/l. Bicarbonato 6 mEq/l. pCO₂ 20 mmHg, pH 7,09. Con el diagnóstico de sospecha de colitis isquémica derecha, el paciente es llevado a quirófano donde fallece una hora después.

CUESTIONES

- 1.- ¿Cuál es la situación ácido básica en las dos gasometrías presentadas?
- 2.- ¿Qué motivó el cambio en la gasometría?
- 3.- ¿Había algún parámetro en la primera gasometría que permitiese anticipar el rápido desenlace?
- 4.- ¿Por qué no coincide la cifra de ácido láctico medido con la de anión gap? ¿Son de esperar otros aniones innombrados?

1. ¿Cuál es la situación ácido - básica en las dos gasometrías presentadas?

En la gasometría inicial, obtenida cuando el paciente llega a urgencias el pH alcalémico sugiere la existencia de una alcalosis. El bicarbonato de 19 mEq/l descarta la existencia de una alcalosis metabólica. La pCO₂ reducida, de 29 mmHg, indica que hay una hiperventilación alveolar, con alcalosis respiratoria. Por cada descenso de 10 mmHg en la pCO₂, una compensación renal adecuada baja el bicarbonato 2 mEq/l de modo agudo, y 5 mEq/l al cabo de dos o tres días. En este caso la pCO₂ ha bajado 11 mmHg de modo agudo, por lo que es de

esperar un bicarbonato de 23 mmHg. Sin embargo, la concentración de bicarbonato es significativamente menor, sugiriendo una acidosis metabólica asociada. El anión gap es de $148 - (118 + 19) = 11$ mEq/l. Se trata por tanto de un trastorno mixto cruzado, con una alcalosis respiratoria y sin hipoxemia y una acidosis metabólica con anión gap normal.

En la segunda gasometría, obtenida seis horas después, el pH es intensamente acidémico. La $p\text{CO}_2$ baja y el bicarbonato bajo indican que el trastorno primario es una acidosis metabólica, con un déficit de bicarbonato de -19 mEq/l. La compensación respiratoria requeriría que la $p\text{CO}_2$ fuese de $40 - 19 = 21$ mmHg, valor teórico próximo al observado de 20 mmHg. El anión gap es de $147 - (113 + 6) = 28$ mEq/l, con un exceso de aniones de 18 mEq/l, muy próximo al déficit de bicarbonato observado de -19 mEq/l. Por tanto, en la segunda gasometría, hay una acidosis metabólica mucho más grave que en la primera, con compensación respiratoria pero sin alcalosis respiratoria. A diferencia de la primera gasometría, en la segunda la acidosis metabólica tiene aumentado el anión gap.

2. ¿Qué motivó el cambio en la gasometría?

Hay dos cambios cualitativos en la segunda gasometría con respecto a la primera: ha desaparecido una alcalosis respiratoria primaria, y ha aparecido un ácido nuevo, a un ritmo de 216 mEq en 6 horas (36 mEq H^+ /hora). La alcalosis respiratoria no obedecía a hipoxemia, y aparentemente tampoco a isquemia central (ictus). El paciente estaba obnubilado y no padecía dolores intensos. La característica de alcalosis respiratoria temporal es muy sugestiva de ser secundaria a endotoxemia por gram negativos. El centro respiratorio es sensible a dicho estímulo, pero deja de responder en 4 - 6 horas. Detectar una alcalosis respiratoria en el seno de una sepsis por gram negativos permite afirmar que el paciente se encuentra en las primeras fases de la endotoxemia.

La posterior aparición y rápida progresión de una acidosis metabólica con anión gap, no existente al ingreso, descarta las intoxicaciones exógenas, y apunta hacia una lactoacidosis. El tubo digestivo es una de las pocas fuentes de lactoacidosis que pueden generarlo a un ritmo como el observado.

3. ¿Había algún parámetro en la primera gasometría que permitiese anticipar el rápido desenlace?

Cuando el paciente acude a urgencias, presenta un cuadro séptico, de localización probable abdominal, si bien con una expresión clínica relativamente leve. El hemograma es prácticamente normal y también lo es la función renal. Pero hay 3 datos que indican la gravedad del proceso subyacente: la elevación de LDH habla de destrucción tisular. En ausencia de elevaciones de transaminasas o CPK, orienta hacia lesión pulmonar, renal o intestinal. La ausencia de clínica dolorosa lumbar o torácica y la elevación discreta de amilasa apoyan la posibilidad de una isquemia intestinal. A pesar de que el filtrado glomerular no está aún alterado, el Na^+ bajo en orina y la elevada densidad urinaria sugiere activación del eje renina, angiotensina, aldosterona, ADH, y preceden al colapso circulatorio. La alcalosis respiratoria es sin duda el signo más ominoso.

Ante un paciente de edad con sospecha de sepsis urológica o intestinal, la aparición de alcalosis respiratoria suele indicar la existencia de endotoxemia gram negativa, y anuncia el desarrollo de un shock séptico en las próximas 6 - 12 horas.

Cuando el centro respiratorio deja de responder a las endotoxinas, se pone de manifiesto la lactoacidosis subyacente. Es posible que ya desde el inicio fuese observable la neumatosis intestinal que posteriormente daría el diagnóstico.

4. ¿Por qué no coincide la cifra de ácido láctico medido con la de anión gap? ¿Son de esperar otros aniones innominados?

En la lactoacidosis que acompaña a una isquemia intestinal, disentería, o colitis infecciosa, una parte del ácido láctico es L - láctico del sujeto y representa metabolismo anaerobio por insuficiente oferta periférica de oxígeno (*shock*), y otra es ácido D - láctico procedente del metabolismo bacteriano, cuyo paso a la sangre forma parte del síndrome inflamatorio intestinal. Se conoce como D lactoacidosis.

Los métodos habituales de laboratorio de detección de ácido láctico se basan en el uso de L - LDH, enzima que detecta la forma levo del ácido láctico, propio de los mamíferos. Pero no detecta el ácido D - láctico procedente de las bacterias intestinales. El exceso de anión gap de 18 mEq/l incluye ambos ácidos lácticos. Los 5 mEq/l de ácido láctico detectado por el laboratorio, son ácido L - láctico secundario a hipoperfusión tisular e isquemia tisular.

Bibliografía

- Davenport HW. The ABC of Acid-Base Chemistry. 8ª ed. Ed. Universitaria de Buenos Aires. 1979.
- Berlyne GM. A Course in clinical disorders of the body fluids and electrolytes. Boston. Blackwell Scientific Publications. 1980.
- Kokko JP, Tannen RL. Fluids and electrolytes. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1986.
- Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base emergencies. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1988.
- Pestana C. Fluids and electrolytes in the surgical patient. 4th ed. Baltimore. Williams & Wilkins. 1989.
- Halperin ML, Rolleston FS. Biochemical Detective Stories. Burlington. Neil Patterson Publishers. 1990.
- Seldin DW, Giebisch G. Editores. The regulation of sodium and chloride balance. New York. Raven Press. 1990.
- Kinsey M, Smith E. Fluids and Electrolytes: A conceptual Approach. 2nd ed. Churchill-Livingstone Inc. Edimburgo. 1991.
- Halperin M, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology. A problem-based approach. 2nd ed. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1994.
- Arief AI. Fluid, Electrolyte and Acid Base Disorders, 2nd ed. Philadelphia, WB. Sanders Company, 1995.
- Tejedor A. "Alteraciones hidroelectrolíticas y Ácido-Básicas en la práctica hospitalaria". Madrid. Ed. Ergon, 199
- Rose BD. Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders. 3th ed. New York. McGraw-Hill Inc. 2001.

Aproximación práctica al paciente con insuficiencia renal crónica. Evaluación y tratamiento

A. Tejedor*, A. Bravo**

* Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

** Médico de Familia.

Centro de Salud Gregorio Marañón, Alcorcón. Madrid

Definición

Fracaso o insuficiencia renal crónica (IRC)

Es la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² y de mantener la homeostasis del medio interno causada por una lesión estructural renal irreversible presente durante un período de tiempo superior a 3 meses, habitualmente años. *La condición de cronicidad viene establecida por la estabilidad de la función durante el curso de más de tres meses y por la ausencia de oliguria.*

Naturaleza progresiva de la IRC

La función renal se reduce debido a una pérdida de nefronas inducida por diversas causas (Tabla 1). Las nefronas supervivientes experimentan modificaciones a medida que el riñón intenta adaptarse a dicha reducción nefronal. El filtrado glomerular de cada nefrona remanente aumenta, condicionando hiperfiltración e hipertrofia glomerular, y modificaciones de la función tubular.

La IRC es siempre una enfermedad progresiva. El **objetivo clínico** es minimizar la velocidad de dicha progresión, identificando y corrigiendo precozmente los factores de riesgo.

Cuantificación de la IRC

A lo largo de su evolución, la IRC va presentando signos y síntomas diferentes, a medida que se van alterando las distintas funciones renales (Tabla 2).

De modo convencional se utiliza una de estas funciones, el *filtrado glomerular*, para establecer el *grado de IR*, tanto para procesos agudos como crónicos (Tabla 3).

El filtrado glomerular puede ser estimado con exactitud a partir de la velocidad de desaparición en plasma de marcadores exógenos inyectados en bolo o en perfusión continua, mediante técnicas colorimétricas (inulina) o isotópicas (⁵¹Cr EDTA, ^{99m}Tc - DTPA, ⁵¹Cr inulina). Sin embargo, habitualmente su estimación se lleva a cabo mediante la determinación del aclaramiento de creatinina, que requiere la determinación de la concentración plasmática de creatinina

y de la excreción urinaria de creatinina en un período de tiempo dado.

$$C_{Cr} \text{ o } V_o = C_{Cr} \times C_{Cr}$$

$$C_{Cr} = \frac{C_{Cr} \text{ o } V_o}{C_{Cr}}$$

La creatinina sérica no debe utilizarse como único parámetro para evaluar la función renal. La estimación del FG a través de ecuaciones es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal. El aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del FG obtenido a partir de ecuaciones. La más utilizada es el MDRD que con datos de edad, creatinina, urea, albúmina, sexo y raza nos da el valor del FG (se puede acceder a ella en la página web de la Sociedad Española de Nefrología, buscando como MDRD - SEN).

MDRD

$$FG \text{ estimado} = 186 \times (\text{creatinina (mg/dl)})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203}$$

Para mujeres, multiplicar por 0,742

Para raza negra, multiplicar por 1,210 si raza negra

Incidencia y prevalencia de la IRC

La incidencia y prevalencia de IRC no han sido nunca bien establecidas, debido a las dificultades que plantea su diagnóstico en la población asintomática, ya que en la mayoría de los casos se realizan estudios transversales en los que la variable determinada es la creatinina plasmática. Dichos estudios no permiten establecer la condición de cronicidad.

Por el contrario, existen datos relativamente fiables acerca del número de nuevos pacientes aceptados para tratamiento sustitutivo de la función renal. En el año 2005 iniciaron tratamiento renal sustitutivo 126 pacientes/millón de habitantes, si bien esta cifra se eleva hasta 407 pacientes/millón de habitantes en los mayores de 65 años.

En el año 2005 alrededor de 40.000 personas en España estaban en tratamiento renal sustitutivo (prevalencia de 900 pacientes/millón de habitantes), de los que el 50% estaban en hemodiálisis, 6% en diálisis peritoneal y 44% eran portadores de un trasplante renal funcionante.

Tabla 1. Causas de IRC

A) procesos capaces de causar lesión renal.**A.1. Enfermedades renales primarias:**

- Glomerulonefritis extracapilares: Tipos I, II y III
- Glomerulonefritis mesangioproliferativas
- Nefropatías tubulointersticiales:
 - Pielonefritis crónica con reflujo vesicoureteral
 - Pielonefritis crónica con obstrucción
 - Nefropatía obstructiva congénita
 - Nefropatía obstructiva adquirida
 - Pielonefritis idiopática
- Nefropatías por nefrotóxicos:
 - Analgésicos: paracetamol, fenacetina, aspirina
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
 - Litio
 - Fármacos antineoplásicos: cisplatino, nitrosoureas
 - Ciclosporina A
 - Metales: plomo, cadmio, oro, mercurio, arsénico, cromo

A.2. Enfermedades sistémicas con afectación renal secundaria:

- Nefropatías vasculares:
 - Nefropatía isquémica (ateromatosis)
 - Enfermedad renal ateroembólica
 - Nefroangioesclerosis
- Colagenosis

B) Procesos capaces de hacer progresar la IRC:

- Hipertensión intraglomerular
- Hipertensión arterial de cualquier intensidad
- Bajos niveles de HDL
- Hipercalcemia
- Hiperuricemia
- Proteinuria > 1 - 2 g/día
- Obstrucción urinaria
- Reflujo
- Disminución del volumen extracelular (deshidratación, hemorragia)

- Nefropatías quísticas y displasias renales:
 - Poliquistosis renal autosómica dominante
 - Poliquistosis renal autosómica recesiva
 - Enfermedad quística medular
 - Nefronoptosis
 - Hipoplasia renal oligonefrónica
 - Hipoplasia renal segmentaria
 - Displasia renal bilateral subtotal
- Nefropatías heredo-familiares:
 - Nefritis progresiva hereditaria con sordera (Síndrome de Alport)
 - Nefritis progresiva hereditaria sin sordera
 - Enfermedad de Fabry
 - Síndrome uña - rótula
 - Síndrome nefrótico - congénito
 - Déficit de lecitina - colesterol - acetiltransferasa
 - Osteolisis hereditaria
 - Enfermedad de Wilson, Glucogenosis tipo I
- Cistinosis, Oxaluria primaria
- Síndrome hemolítico urémico
- Vasculitis
- Síndrome de Goodpasture
- Sarcoidosis
- Disproteinemias

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Infecciones sistémicas virales o bacterianas
- Administración de nefrotóxicos exógenos
- Desnutrición
- Ferropenia
- Dietas con alto contenido en proteínas
- Dietas con alto contenido en fósforo
- Factores genéticos

Sin embargo, la IRC es mucho más prevalente en estadios más precoces, en los que sigue presentando un mal pronóstico, tanto por el riesgo aumentado de fallecimiento precoz de causa cardiovascular, como por el riesgo de progresión a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo. En España el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de la IRC se estima en más de 800 millones de euros (Fig. 1).

Según el estudio EPIRCE (*Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España*) diseñado para conocer la prevalencia de IRC en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y el Ministerio de Sanidad y Consumo, el 11% de la población adulta sufre algún grado de IRC.

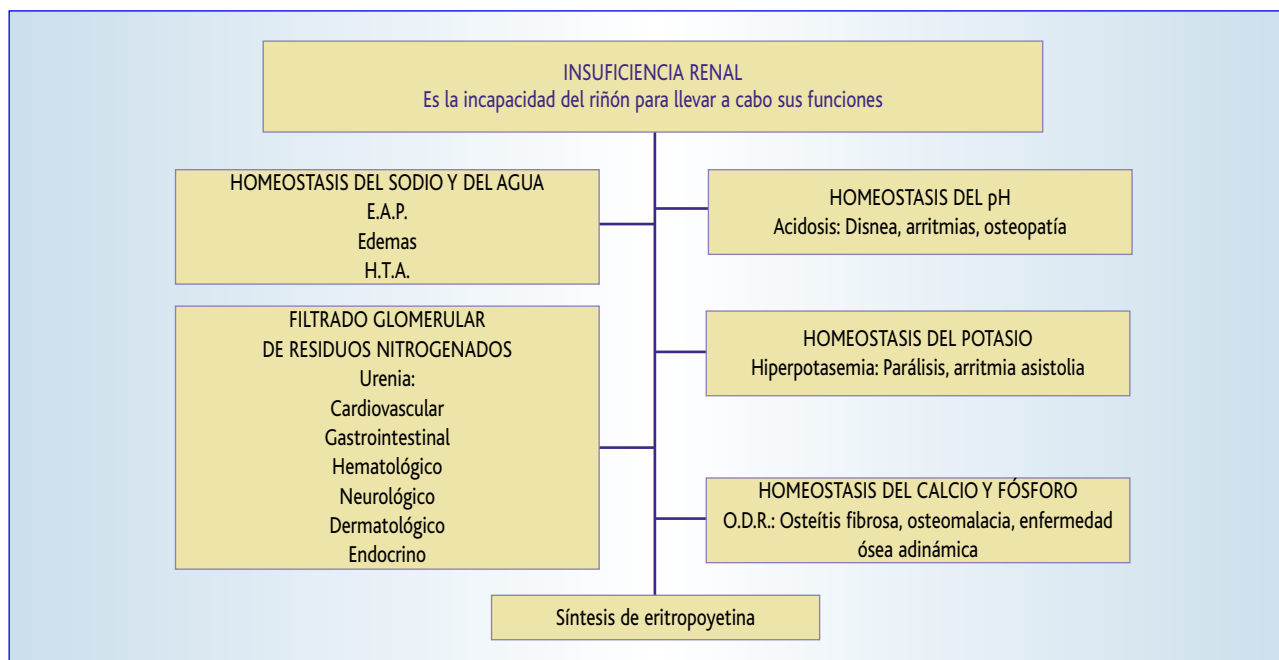
Un número importante de paciente con IRC están sin diagnosticar y se estima que alrededor del 20% de la población mayor de 60 años tiene insuficiencia renal. En pacientes seguidos en Atención Primaria con enfermedades tan frecuentes como HTA o diabetes mellitus, la prevalencia de insuficiencia renal puede alcanzar cifras del 35 - 40%.

Causas de la IRC

Es conveniente distinguir entre los procesos que *causan una lesión renal capaz de evolucionar a IRC*, y los procesos que actúan independientemente de la enfermedad inicial y contribuyen a la *progresión de la insuficiencia renal* (Tabla 1). Una vez alcanzado un grado de insuficiencia renal por destrucción de un cierto número de nefronas, el filtrado glomerular puede seguir descendiendo inexorablemente aunque la causa original de la enfermedad renal haya desaparecido.

De nuevo, los únicos datos relativos a la frecuencia de estas enfermedades sólo están disponibles para aquellos enfermos en situación de insuficiencia renal terminal bajo tratamiento sustitutivo (IRCT). Sin embargo, la prevalencia atribuible a cada causa es probablemente muy diferente en la población con IRC asintomática. Cerca de un 15% llegan a la situación de IRCT sin un diagnóstico etiológico conocido.

Tabla 2. Funciones renales alteradas durante la IRC



Los objetivos del tratamiento de la IRC se dirigen a identificar y corregir—si es posible— los procesos capaces de causar lesión renal, y evitar o reducir los factores de riesgo de progresión de la IRC. El primero es el tratamiento específico de la IRC; el segundo es el tratamiento conservador de la IRC.

De todos ellos, las seis variables que han mostrado capacidad predictiva en la evolución de la IRC, de modo independiente y simultáneo han sido: (+: progresión; -: protección):

- La proteinuria (+)
- La enfermedad poliquística (-)

- Bajos niveles de transferrina (+)
- La raza negra (+)
- Presión arterial media elevada (+)
- Niveles bajos de HDL (+)

Consecuencias clínicas de la IRC

Las manifestaciones clínicas de la IRC dependen de la velocidad de instauración y del estadio evolutivo de la misma. De los estadios evolutivos presentados en la Tabla 3, normalmente no se producen síntomas durante el período de *disminución de la*

Tabla 3. Historia natural de la insuficiencia renal crónica

Estadio	FG (ml/min/1,73 m ²)	Descripción	
1	≥ 90	Daño renal con FG normal	
2	60 - 89	Daño renal, ligero descenso del FG	Al disminuir el n° de nefronas funcionantes aumenta el filtrado de cada nefrona residual, manteniéndose el balance externo de sodio, agua y la excreción neta de ácido.
3	30 - 50	Descenso moderado del FG	Disminuye el filtrado de fósforo. La [P]p se mantiene constante a expensas de elevar la [PTH]p. Descenso de 1,25 (OH)D ₃ . Anemia leve.
4	15 - 29	Descenso grave del FG	Elevación de las cifras de [P]p. Hiperparatiroidismo. Osteodistrofia renal (ODR). Acidosis, uremia, anemia, hipocalcemia. No concentra ni diluye la orina. Hiponatremia si sobrecarga de agua. Comienzan la astenia y los ingresos hospitalarios.
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis	Homeostasis del K y del agua absolutamente dependientes del volumen de diuresis: Irritabilidad, letargia, lentitud intelectual, anemia, coagulopatía, inmunosupresión, amenorrea, prurito, neuropatía periférica, anorexia, náusea, vómito, gastritis, colitis hemorrágicas, ODR, fracturas y dolores, hipoprecimiento en niños, impotencia y esterilidad. Expansión VEC: disnea, EAP, HTA.

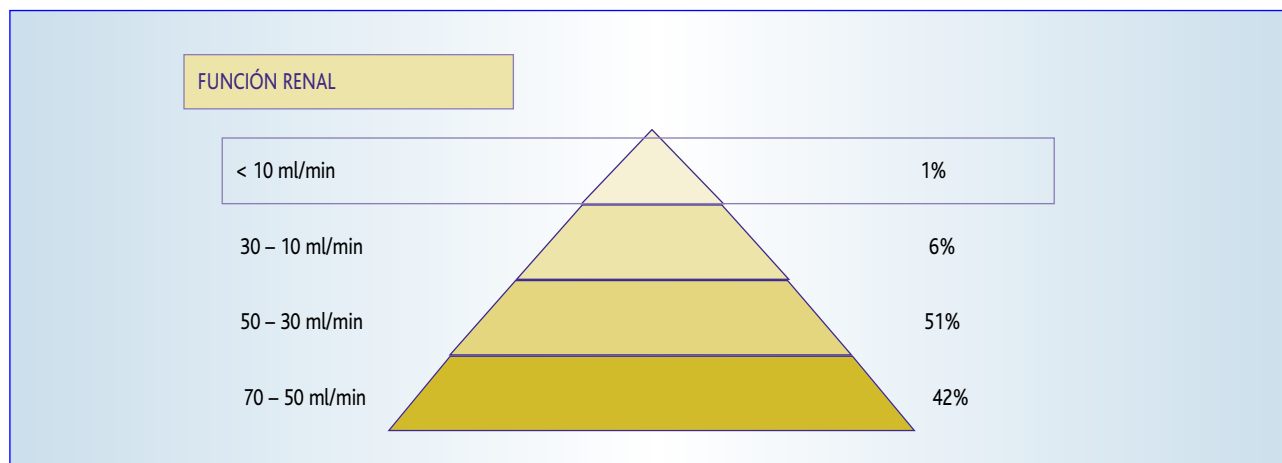


Fig. 1. La cara oculta de la insuficiencia renal crónica.

reserva funcional renal, por lo que el diagnóstico de IRC en dicha fase es casual, debido a una determinación rutinaria de urea o creatinina, o al estudiar otra enfermedad intercurrente (diabetes, lupus, hipertensión, arterioesclerosis...).

La mayoría de los síntomas habitualmente atribuidos a la IRC corresponden a la fase de uremia, por lo que es conveniente diferenciar entre los síntomas precoces, los tardíos y aquéllos que pueden o no estar presentes (Tabla 4).

Una vez establecida la uremia, la clínica de la IRC es la correspondiente a la afectación de los distintos órganos y aparatos (Tabla 5).

En las tablas siguientes se presentan las causas y consecuencias de algunos de los procesos centrales de la IRC, que configuran su amplio espectro clínico (Tablas 6 a 10).

Diagnóstico y evaluación de la IRC

Ante un paciente en el que se sospecha la existencia de IRC, las maniobras diagnósticas deben ir dirigidas a cubrir cuatro aspectos sucesivos:

1. Confirmación de la condición de IRC.
2. Estudio etiológico de la IRC.
3. Evaluación de la gravedad e intensidad de la IRC.
4. Evaluación de la capacidad progresiva de la IRC.
5. Evaluación de la IRC como factor de riesgo cardiovascular.

Confirmación de la condición de IRC: El parámetro habitualmente utilizado en clínica es la estimación del *filtrado glomerular* mediante el *aclaramiento de creatinina* (requiere determinar la concentración de creatinina en sangre y orina, y el volumen de orina en 24 horas) o mediante normogramas que requieren conocer la edad, el sexo, el peso y la creatinina plasmática del sujeto (ver más arriba).

La reducción del filtrado glomerular indica *insuficiencia renal*. Su *estabilidad durante 2 semanas o más* a partir del momento de la detección indica *insuficiencia renal crónica*.

Tabla 4. Síntomas de la IRC

1. Síntomas iniciales (habitualmente inespecíficos):

- Pérdida de peso no intencionado
- Náuseas, vómitos
- Malestar general
- Astenia y fatiga fácil. Debilidad
- Cefalea
- Accesos frecuentes de hipo
- Prurito generalizado progresivo
- Insomnio

2. Síntomas tardíos:

- Aumento o disminución del volumen de diuresis.
- Nicturia
- Sangrado fácil. Fragilidad capilar
- Hematemesis o melenas en pequeña cantidad
- Disminución del nivel de alerta en vigilia:
 - Somnolencia y aletargamiento
 - Indiferencia
 - Confusión o delirio
 - Coma
- Subsaltos musculares, mioclonias, calambres
- Convulsiones
- Aumento de la pigmentación cutánea, con un tinte ocre característico
- Excreta urémica
- Hiperestesia distal en manos y pies, o en otras áreas

3. Otros síntomas que pueden o no estar presentes:

- Poliuria nocturna
- Sed excesiva
- Palidez
- Alteraciones ungueales
- Alteraciones del crecimiento (niños)
- Halitosis (fedor urémico)
- Hipertensión
- Anorexia
- Agitación

Tabla 5. Manifestaciones clínicas por órganos y aparatos

Trastornos cardiovasculares:

- Homeostasis Na y H₂O:
 - Hipertensión, EAP
 - Depleción de volumen
- Hipertensión:
 - Volumen dependiente
 - Riñones presores
- Arteriosclerosis:
 - E. coronaria
 - ACVA, TIA
 - E. vascular periférica
 - Calcificación y disfunción valvular
 - Alteración de la lecitil - colesterol acil - transferasa
- Aceleración de la vasculopatía diabética.
- Pericarditis:
 - Taponamiento
 - Intolerancia a la diálisis

Trastornos gastrointestinales:

- Anorexia, náusea, vómito
- Gastritis urémica:
 - Hipersecreción ácida
 - Trombocitopatía
- Pancreatitis, parotiditis

Trastornos hidroelectrolíticos

- Sodio:
 - Hiponatremia leve. No suele requerir tratamiento
 - Hiperkalemia en situaciones con oliguria:
 - Diabetes, acidosis tubular IV
 - Betabloqueantes
 - IECAs
 - AINEs
 - Diuréticos distales
 - "Sal de régimen"
 - Estreñimiento
- Ácido - base:
 - Acidosis severa (< 18 mEq/l, si FG < 10%)
 - Disminuye producción de 1,25 OHD₃
 - Disminuye la contractilidad cardíaca
 - Disnea
 - Aumenta el desarrollo de osteopatías
- Calcio, fósforo, magnesio:
 - Osteomalacia
 - Enfermedad ósea adinámica
 - Calcificaciones metastásicas
 - Calcificaciones vasculares
 - Fracturas patológicas
 - Miopatía paratifoidea

Trastornos hematológicos:

- Anemia:
 - Déficit de eritropoyetina
 - Defecto en el uso de hierro
 - Hemólisis mecánica
 - Déficit de folato
- Diátesis hemorrágica:
 - Trombocitopatía.
- Respuesta inmune:
 - Rosetas T
 - Migración leucocítica
 - Fagocitosis
 - Hiper gammaglobulinemia

Trastornos neurológicos:

- Inversión vigilia/sueño
- Disminución del nivel alerta
- Disminución de la capacidad intelectual:
 - Cálculo
 - Memoria reciente
- Evolución hacia el coma
- Temblor, asterixis
- Mioclonías, convulsiones
- Neuropatía sensorial y motora
- Demencia dialítica
- Síndrome de desequilibrio

Trastornos dermatológicos:

- Prurito:
 - Uremia, PTH
- Calcifilaxia:
 - Ca x P

Trastornos endocrinológicos:

- Resistencia a TRH:
 - Disminución de TSH
- Déficit conversión de T₄ en T₃:
 - Disminución de T₃
 - (Son eutiroides)
- Hombre:
 - Reducción de espermatogénesis y libido
 - Aumenta FSH y LH
- Mujer:
 - Amenorrea y esterilidad
 - Prolactina elevada, estrógenos y progesterona disminuidos
 - Embarazo excepcional y con supervivencia fetal reducida

Trastornos del crecimiento:

- Talla baja en IRC de inicio en la infancia
- Causas:
 - Desnutrición
 - Restricción obligada de fósforo
 - Defecto de Vit. D
 - Esteroides
 - Osteodistrofia renal
 - Acidosis
 - GH
 - Somatomedinas

Tabla 6. Causas de la anorexia en la insuficiencia renal crónica

Anorexia
Causas
 Estomatitis
 Anemia
 Acidosis
 Cambios bruscos y drásticos en la dieta
 Alimentación forzada o con suplementos
 Alteración del gusto
 Uremia
 Diuréticos
 Deshidratación
 Gastroenteritis
 Hipokalemia
 Azotemia
 Exceso de PTH

Tabla 7. Causas y consecuencias de la hipertensión en la insuficiencia renal crónica**HIPERTENSIÓN****Causas**

- Aumento de los niveles de norepinefrina
- Alteración del eje renina - aldosterona
- Exposición de volumen
- Retención de sodio
- Disminución de vasodilatadores endógenos
- Aumento del gasto cardíaco (fístula, anemia)
- Aumento de las resistencias periféricas
- Aumento de la PTH (hiperparatiroidismo secundario)

Consecuencias

- Progresión de la arteriosclerosis
- Deterioro función ventricular izda.
- Progresión de la IR

Tabla 8. Causas y consecuencias de la hiperpotasemia en la insuficiencia renal crónica**HIPERPOTASEMIA****Causas**

- Inhibición del eje renina - aldosterona
 - Espironolactona
 - IECAs
 - ARA II
- Inhibición de la formación de renina
 - AINEs
 - Betabloqueantes
- Disminución de la carga distal de Na^+
 - Disminución FG
- Disminución intercambio distal $\text{Na}^+ \times \text{K}^+$
 - Disfunción del túbulo distal
 - Acidosis tubular tipo IV
 - Diuréticos ahorradores de K^+

Consecuencias

- Efectos cardíacos
 - Ondas T picudas
 - PR y QRS estrechos
 - FV
- Neuromusculares
 - Parestias
 - Debilidad
 - Parálisis flácida
- Fluidos y electrolitos
 - Inhibición amoniogénesis
 - Natriuresis
 - Acidosis
- Endocrinológicos
 - Estímulo de aldosterona, insulina, glucagón y catecolaminas
 - Inhibición de renina
 - Hipotensión

Tabla 9. Causas y consecuencias de la acidosis en la insuficiencia renal crónica**ACIDOSIS****Causas**

- Retención de aniones
- Lesión túbulo distal
- Acidosis tubular IV
- Lesión túbulo proximal
- Disminución amoniogénesis
- Disminución de la reabsorción de bicarbonato

Consecuencias

- Náusea y anorexia
- Pérdida de peso
- Taquipnea (respiración de Kussmaul)
- Disminución del filtrado glomerular
- Progresión de la IRC
- Hiperpotasemia
- Debilidad muscular
- Desmineralización ósea
- Reducción carga distal de sodio

para la excreción urinaria de fósforo, que es menor de 700 mg/día. El Na^+ y K^+ plasmáticos pueden estar normales hasta fases avanzadas de la enfermedad. La presencia de *anemia* de grado variable es constante, pero puede verse también tras 7 días o más de fracaso renal agudo. Existirán defectos de la dilución y concentración de orina reflejados en la tendencia a la isostenuria, en la poliuria y nicturia.

La IRC es una condición común a todas aquellas patologías glomerulares, vasculares, tubulares e intersticiales que determinan la pérdida irreversible y progresiva de unidades nefronales. En la IRC ambos riñones tienden a presentar un *tamaño* inferior al normal. Algunas condiciones cursan, no obstante, con riñones de tamaño normal o aumentado (diabetes, amiloidosis, tesaurosismosis, poliquistosis renal, uropatía obstructiva). Las pruebas de imagen destinadas a valorar el tamaño renal son útiles en el diagnóstico de sospecha de IRC:

Como hallazgos analíticos acompañantes, es de esperar que la reducción del filtrado glomerular se acompañe de elevación de urea y fósforo y descenso del calcio y bicarbonato plasmáticos. Los niveles de PTH suelen estar inapropiadamente elevados

Tabla 10. Causas y consecuencias de la anemia en la insuficiencia renal crónica

ANEMIA
Causas • Déficit de eritropoyetina • Disminución vida media del eritrocito • Disfunción plaquetaria • Hiperparatiroidismo secundario • Inhibidores urémicos de la eritropoyesis • Condición de inflamación aguda o crónica • Toxicidad del aluminio • Déficit de ácido fólico • Hipotiroidismo • Hemoglobinopatías subagudas • Déficit de hierro • Nutricional • Extracción de sangre • Pérdidas GI
Consecuencias • Disminución de la supervivencia • Aumento comorbilidad • Disminución calidad de vida • Cansancio fácil • Insuficiencia cardíaca de alto gasto • Cardiomegalia • HVI • Angina de pecho • Arritmias • Disminución aporte tisular de oxígeno • Necesidades transfusionales • Disminución de la respuesta inmune • Retraso crecimiento pediátrico • Alteraciones menstruales • Disminución capacidad de erección nocturna • Disminución capacidad cognitiva y agudeza mental

- Rx simple de abdomen.
- Nefrotomografías.
- Ecografía renal.
- Tomografía axial computerizada.
- Renograma isotópico.

La *radiología seriada ósea* es útil para valorar el impacto y evolución de la Osteodistrofia renal. No son de esperar cambios radiológicos apreciables en períodos inferiores a 6 meses. *En el seguimiento de la Osteodistrofia renal, la densitometría ósea no ha mostrado ser superior a otras técnicas radiológicas o bioquímicas.*

El estudio etiológico de la IRC tiene gran interés de cara a:

- Instaurar un posible *tratamiento específico* además del tratamiento conservador.
- Establecer el *pronóstico* de la enfermedad.
- Valorar su posible *recidiva tras un trasplante renal*.
- Hacer en su caso *consejo genético o diagnóstico prenatal* en los familiares del paciente.
- Considerar posibles *implicaciones de índole laboral*.

Evaluación de la gravedad o intensidad de la IRC. Además de estimar el grado de IRC mediante el filtrado glome-

ular, es necesario valorar el grado de *repercusión orgánica* de la misma para iniciar los tratamientos sintomáticos correspondientes. Estas repercusiones orgánicas (Fig. 2) modifican la *calidad de vida* del sujeto y deben ser tenidas en cuenta en la evaluación de su grado de *incapacidad*.

Evaluación de la capacidad progresiva de la IRC: La progresión de la IRC es un parámetro habitualmente constante y propio de cada enfermedad y de cada paciente, aunque puede experimentar aceleraciones o enlentecimientos.

Determinar el comportamiento evolutivo de una IRC es clave para:

- Pronosticar en el tiempo la necesidad de depuración extrarrenal.
- Valorar la utilidad clínica de determinadas maniobras terapéuticas destinadas a frenar la evolución de la IRC.
- Valorar la repercusión en dicha evolución de procesos patológicos intercurrentes.

El aclaramiento de creatinina tiende a sobreestimar el filtrado glomerular a medida que la IRC avanza, debido a la aparición progresiva de secreción tubular de creatinina. Este defecto se puede minimizar:

- Utilizando el valor medio de los aclaramientos de urea y creatinina.
- Estimando la progresión de la IRC en función de la variación del término **1/creatinina** plasmática frente al tiempo.

El recíproco de la creatinina sérica tiende a disminuir de forma lineal con el tiempo en los pacientes con diversos tipos de enfermedad renal. Cuando se ha comparado este método con la determinación del filtrado glomerular utilizando marcadores exógenos, la reducción en el filtrado glomerular fue lineal con el tiempo en la IRC y se correspondió con el descenso de 1/Crp frente a tiempo.

En la Tabla 4 se presentan algunos de los procesos capaces de acelerar la pendiente de la gráfica 1/Crp frente a tiempo.

Evaluación de la IRC como factor de riesgo cardiovascular.

Es importante detectar al paciente con IRC no sólo para evitar la progresión de la enfermedad renal, sino para disminuir el riesgo cardiovascular asociado. Hoy en día se considera la IRC como un factor de riesgo cardiovascular independiente. De hecho es muy superior el porcentaje de pacientes con IRC que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares, que los que progresan a diálisis.

Las últimas guías sobre HTA del *Joint National Committee*, guías de la *American Heart Association* y la *National Kidney Foundation* incluyen a los pacientes con IRC en el grupo de mayor riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares. En estos pacientes deben controlarse los factores de riesgo vascular clásicos (HTA, diabetes, dislipemia, tabaco, obesidad y sedentarismo) y conseguir los objetivos terapéuticos (Tabla 11).

Tratamiento de la IRC

El tratamiento de la IRC comprende cuatro aspectos:

Tratamiento conservador

Tiene como objetivos *prevenir la aparición de síntomas de la IRC, minimizar las complicaciones y preservar la función*

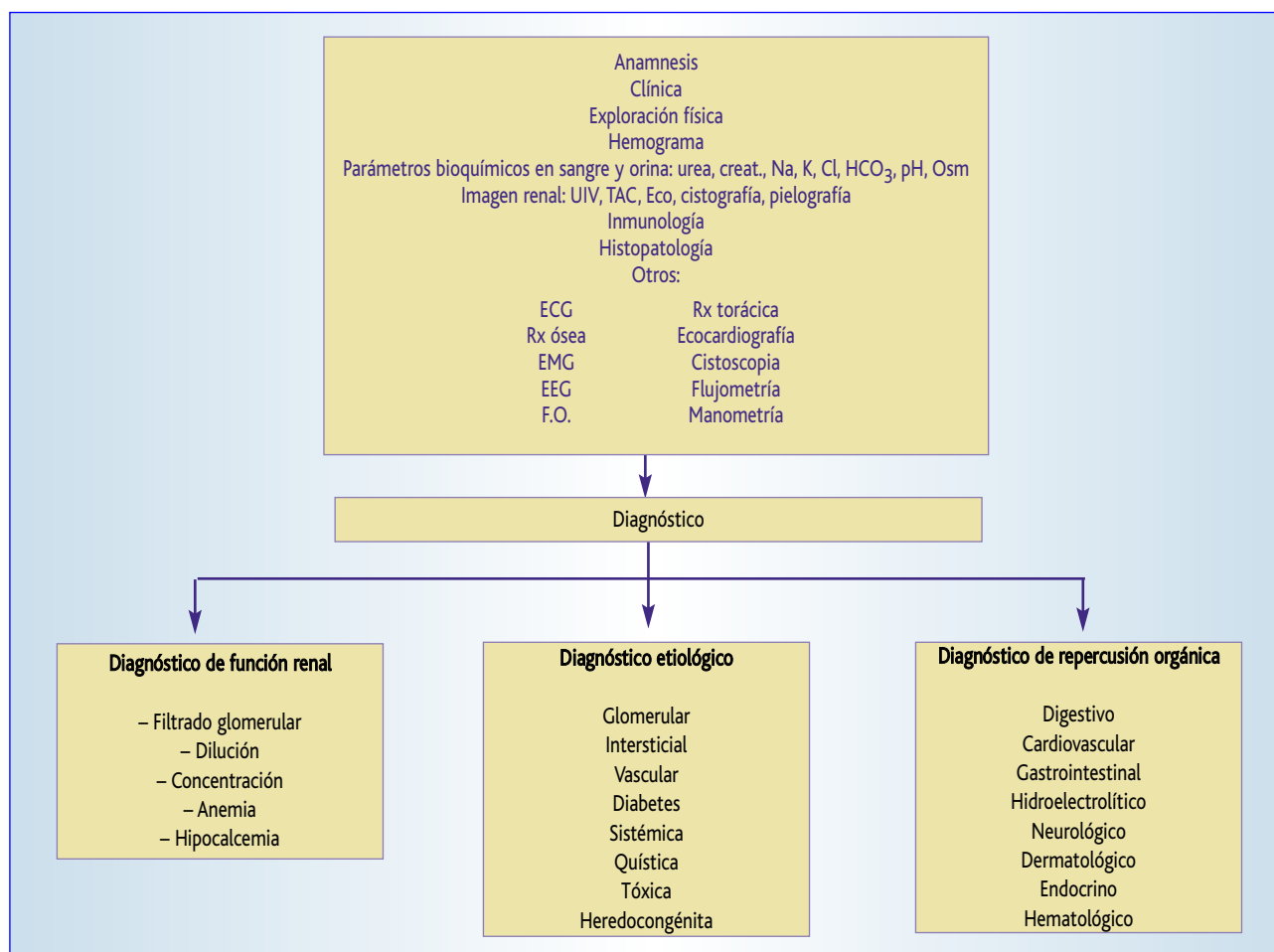


Fig. 2. Elementos en el diagnóstico de la insuficiencia renal crónica.

Tabla 11. Objetivos y metas de tratamiento

Tratamiento	Objetivos	Metas
Presión arterial	Al diagnóstico y en cada visita	TA < 130/80 mmHg IECA/ARA II además de otros fármacos
Mediciones de la función renal	Cr sérica y MDRD cada 6 meses y cuando se modifique el tratamiento farmacológico	Estabilidad en la función renal o < 10% de deterioro anual en el filtrado glomerular
Exámenes de orina	Microalbuminuria periódica o al menos cada 6 meses	Reducir valores alterados en 30 - 50% o más desde la línea basal. Usar IECA/ARA II
Evaluación de riesgo CV: perfil lipídico	Calcular el riesgo CV Analítica al menos anual	Reducir el RCV Triglicéridos < 150 mg/dl. Col DL < 70 - 100 mg/dl Col HDL > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres
Evaluación de condiciones asociadas a la IRC	Hematología, Ca, P y perfil nutricional anualmente o más frecuentemente en IRC avanzada (x 3 meses)	Hb > 11 - 12 g/dl Ferritina sérica > 100 mg/dl Saturación transferrina > 20% Calcemia > 9 mg/dl Fosfatemia < 4,5 mg/l PTH según etapa IRC Albumina > 4 g/dl
Diabetes: control glucémico	HbA _{1c} cada 3 meses	HbA _{1c} < 7%

renal. Se basa en la modificación, restricción y suplementación de la dieta.

Tratamiento sintomático de las complicaciones de la IRC

Requiere la individualización del tratamiento y tiene que ver con los signos y síntomas especificados en la Tabla 6. Los tratamientos sintomáticos más importantes son el tratamiento de la hiperpotasemia aguda y crónica, de la acidosis, de la osteodistrofia renal y de la anemia.

Tratamiento específico de la IRC

En la fase de uremia el tratamiento de la enfermedad de base no modifica la progresión. Sin embargo, en situaciones de reducción de la reserva funcional renal o de insuficiencia renal, un tratamiento específico puede retrasar la progresión de la enfermedad. Es el caso del tratamiento de la hipertensión en la nefroangiosclerosis o en la nefropatía diabética, o los tratamientos específicos de la cistinuria o la hiperoxaluria primaria.

Depuración extrarrenal

En las fases de uremia avanzada el único tratamiento posible es la diálisis bajo cualquiera de sus modalidades o el trasplante renal.

Tratamiento conservador

Restricción proteica

La dieta hipoproteica *retrasa la aparición de los síntomas de uremia* al reducir la producción de residuos nitrogenados: prurito, insomnio, alteraciones neurológicas, neuromusculares, gastrointestinales, etc.

Este efecto es *útil por debajo de filtrados glomerulares de 25 ml/minuto* (cifras de urea > 180 - 200 mg/d.).

Como norma, nunca debe indicarse una dieta con menos de 0,6 g de proteínas/kg/día.

La dieta hipoproteica puede prevenir la progresión en aquellos pacientes en los que existe una *hiperfiltración glomerular* (diabetes mellitus), ya que reduce la hipertensión intraglomerular. Sin embargo, este efecto no es patente si el paciente tiene una tensión arterial bien controlada, recibe IECAs o ARA II o padece una enfermedad renal que no cursa con hipertensión intraglomerular. En estos casos, *la restricción proteica no modifica el curso de la enfermedad y debe realizarse sólo para el control de los síntomas urémicos*.

La dieta hipoproteica puede causar malnutrición, que debe ser evaluada cada 1 - 2 meses mediante:

- Estimación de la ingesta proteica:

$$\text{Ingesta proteica} = (\text{nitrógeno urinario en mg/día} + 30 \text{ mg/kg}) \times 6,25$$

- Estimación de *parámetros antropométricos*:

Índice de masa corporal,
pliegue tricipital y
circunferencia del brazo.

- *Parámetros bioquímicos*:

Albúmina y colesterol séricos,
linfocitos.

De forma práctica y simplificada la dieta diaria debe constar de: Proteínas animales: 1 ración (100 - 120 g), lácteos: 1 ración (equivalente a 200 - 240 ml de leche, o 2 yogures), pan, cereales, pastas (1 taza de pasta, arroz o legumbre + algo de pan o galletas), verduras y frutas relativamente libres, pero con moderación (ver apartado de hiperpotasemia).

Calorías

La dieta del paciente en IRC debe contener 35 - 40 Kcal/kg/día. De ellas el 50 - 60% deben ser aportadas con carbohidratos y el resto con lípidos. En caso de intolerancia a carbohidratos, éstos se pueden reducir hasta soportar el 45% de las calorías. En caso de hipertrigliceridemia, reducirlos hasta el 40%. En caso de hipercolesterolemia, el parámetro más fiable de seguimiento es el nivel de HDL, mejor estimador pronóstico que LDL o colesterol total. En dicha situación, el aporte calórico en forma de carbohidratos puede llegar a ser del 65%.

Agua y sal

La ingesta de agua depende de la diuresis residual del sujeto. Hay que recordar que es necesario un mínimo de 1 ml de agua para asimilar una kilocaloría, lo que supone un mínimo diario de 1.500 ml. *Cuando la diuresis cae por debajo de 1 l/día, si no se produce sobrecarga hídrica se produce malnutrición.*

La sal de la dieta es habitualmente restringida para controlar la hipervolemia y la hipertensión. Sin embargo, es necesario hacer tres consideraciones:

1. En situación de IRC, la osmolaridad urinaria no puede descender de 100 mOsm/l. En otras palabras, para eliminar un litro de orina deben eliminarse 100 mOsmoles. Si un paciente tiene una diuresis de 3 l/día, y bebe dicha cantidad, pero restringe su ingesta sólida a menos de 300 mOsm/día, pierde osmoles endógenos al tiempo que retiene agua e inicia una hiponatremia. Este proceso es especialmente crítico durante la hospitalización, en la que se tiende a abusar de la dieta pobre en sodio más la infusión endovenosa de suero glucosado.
2. En aquellas IRC de etiología intersticial, con acidosis tubular tipo IV es fácil encontrar la situación de "nefropatía pierde sal".
3. La restricción de sal reduce la carga de sodio que alcanza los sitios distales de intercambio de sodio por potasio. *Una dieta muy restrictiva conlleva la aparición de hiperpotasemia*. Especialmente si coexiste un estreñimiento que impide la secreción intestinal de potasio.

En ambos casos es útil revisar la pérdida diaria de agua y sal cada 1 - 2 meses. Habitualmente, el paciente está en balance con aportes de sodio de 50 - 130 mEq/día y 1,5 - 3 litros de agua.

Acidosis metabólica: Bicarbonato

La producción diaria de ácido con una dieta normal es de aproximadamente 1 mEq de H⁺/Kg/día. Con una dieta de 40 - 60 g de proteínas/día, dicha producción se reduce a la mitad (20 - 30 mEq/día). Para filtrados inferiores a 25 ml/minuto, la producción de bicarbonato por el riñón comienza a ser incapaz de reponer en su totalidad el bicarbonato perdido y es necesario reponerlo como suplemento. *En general bastan con 3 - 4 g. (35 - 50 mEq) de bicarbonato al día*, pero dicha cantidad

depende de la función renal residual, y del contenido en proteínas animales (residuo ácido) o vegetales (residuo alcalino) de la dieta.

Osteodistrofia renal: Calcio y fósforo

El control del balance calcio fósforo es el tratamiento específico para prevenir el hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal.

Una dieta normal aporta 1.200 mg de fósforo al día. Al hacer restricción proteica, dicho aporte puede reducirse hasta 700 - 800 mg/día. Cuando la excreción urinaria de fósforo es inferior a 700 mg/día, comienza a producirse retención de fósforo y estímulo de PTH. Dicha cifra se alcanza con filtrados glomerulares de 25 - 30 ml/mn. En tal caso deben utilizarse quelantes de fósforo añadidos a las tres comidas principales. Los quelantes más utilizados contienen aluminio sólo o en combinación, pero *su uso debe ser evitado*. El aluminio acaba por ser absorbido causando toxicidad severa a largo plazo: *anemia, resistencia a la eritropoyetina, enfermedad ósea adinámica, osteomalacia aluminica, demencia presenil*. En la actualidad se dispone de polímeros de polialilaminas no reabsorbibles con una capacidad de quelación de fósforo similar al carbonato cálcico, que también se utiliza.

Una dieta con 40 g de proteínas aporta 300 - 400 mg de calcio, que *para una absorción intestinal normal del 20%* supone menos de 80 mg/día de calcio. Esta cifra se reduce si hay déficit de Vit. D. Es necesario suplementar la dieta con 2 - 6 g de carbonato cálcico administrado fuera de las comidas.

Los *suplementos de vitamina D* comienzan a ser necesarios para filtrados glomerulares inferiores a 25 ml/min. Sin embargo, antes de usarlos debe haberse controlado la hiperfosforemia, ya que tiende a aumentar la absorción intestinal tanto de calcio como de fósforo. **Debe usarse el metabolito 1,25 OH D₃**, de vida media más corta.

Hiperpotasemia

En general la capacidad excretora de potasio se mantiene hasta los estadios finales de la enfermedad renal crónica. Pero hay riesgo de hiperpotasemia en pacientes con diabetes mellitus (hipoaldosteronismo hiporeninémico), utilización de IECAs o de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona, estreñimiento, ayuno prolongado, acidosis metabólica, e incremento de la generación endógena de potasio (hemorragias, destrucción muscular...) o de aporte exógeno (ingesta abundante de frutas como plátano, melón y frutas de hueso, verduras, frutos secos, chocolates y turrónes).

Para su control es necesario:

1. Restringir los alimentos ricos en potasio y la eliminación del potasio en verduras y legumbres mediante doble cocción (descartando el primer agua de cocción).
2. Corregir la acidosis, presente en la IRC avanzada.
3. Y en caso necesario añadir resinas de intercambio iónico sobres de 15 g, 1 - 3 sobres de 1 a 3 veces al día, siendo su principal efecto secundario el estreñimiento que puede requerir el uso de laxantes.

Anemia

La mayoría de los pacientes con IRC presentan anemia normocítica y normocroma, refractaria al tratamiento. Aunque en su

etiopatogenia existen habitualmente varios factores, el *déficit relativo de síntesis renal de eritropoyetina* es con mucho, el más constante y relevante. La eritropoyetina recombinante humana (EPO) se ha venido utilizando en el tratamiento de la anemia crónica de la IRC desde 1986.

El tratamiento específico de la anemia en IRC mejora la supervivencia, disminuye la morbilidad y aumenta la calidad de vida, tanto en pacientes en diálisis como fuera de ella.

El estudio y tratamiento con EPO de la anemia debe iniciarse cuando el nivel de hemoglobina o el hematocrito cae al 80% de sus valores normales:

- Hto < 33% o Hgb < 11 g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepuberales.
- Hto < 36% o Hgb < 12 g/dl en adultos varones y mujeres postmenopáusicas.

Evaluación de la anemia en IRC

La *evaluación* de la anemia de la IRC debe incluir siempre los siguientes parámetros:

- Hematocrito y/o hemoglobina.
- Recuento de glóbulos rojos.
- Recuento de reticulocitos.
- Dinámica del hierro:
 - Hierro sérico.
 - Capacidad total de unión de hierro (TIBC).
 - % de saturación de la transferrina.
 - Saturación = $\text{Fe/TIBC} \times 100$
 - Ferritina sérica.
- Una determinación de sangre oculta en heces.

Se define el déficit absoluto de hierro con una saturación < 16% y/o un valor de ferritina < 12 mg/dl, en pacientes normales, y con una saturación < 20% y/o una ferritina < 100 mg/ml en pacientes con IRC. Antes de iniciar tratamiento con EPO debe haberse corregido la situación de déficit absoluto, caso de existir.

Si no existe déficit absoluto de hierro, deben descartarse otras causas corregibles de anemia antes de iniciar tratamiento con EPO:

- Hipotiroidismo.
- Déficit de Vit. B₁₂.
- Déficit de ácido fólico.
- Otros.

Si no existen otras causas de anemia y se cumple el criterio de IRC, o la Crp > 2 mg/dl durante más de un mes, la anemia es probablemente debida a déficit de EPO. *La determinación de niveles de EPO no es normalmente necesaria (Fig. 3).*

El objetivo del tratamiento de la anemia de la IRC es mantener un hematocrito del 33 - 36% o una hemoglobina de 11 - 12 g/dl. Dicho objetivo se aplica tanto a las recomendaciones de uso de EPO como de suplementos de hierro. Sin embargo, si tras sucesivos aumentos de dosis, la saturación > 50% o la ferritina > 800 ng/ml, no es probable que haya más respuesta a dosis mayores (Tabla 12).

Un problema clínico habitual es distinguir el déficit de hierro en IRC del bloqueo inflamatorio de hierro (anemia crónica inflamatoria), ya que en ambas, la saturación es inferior al 20% y

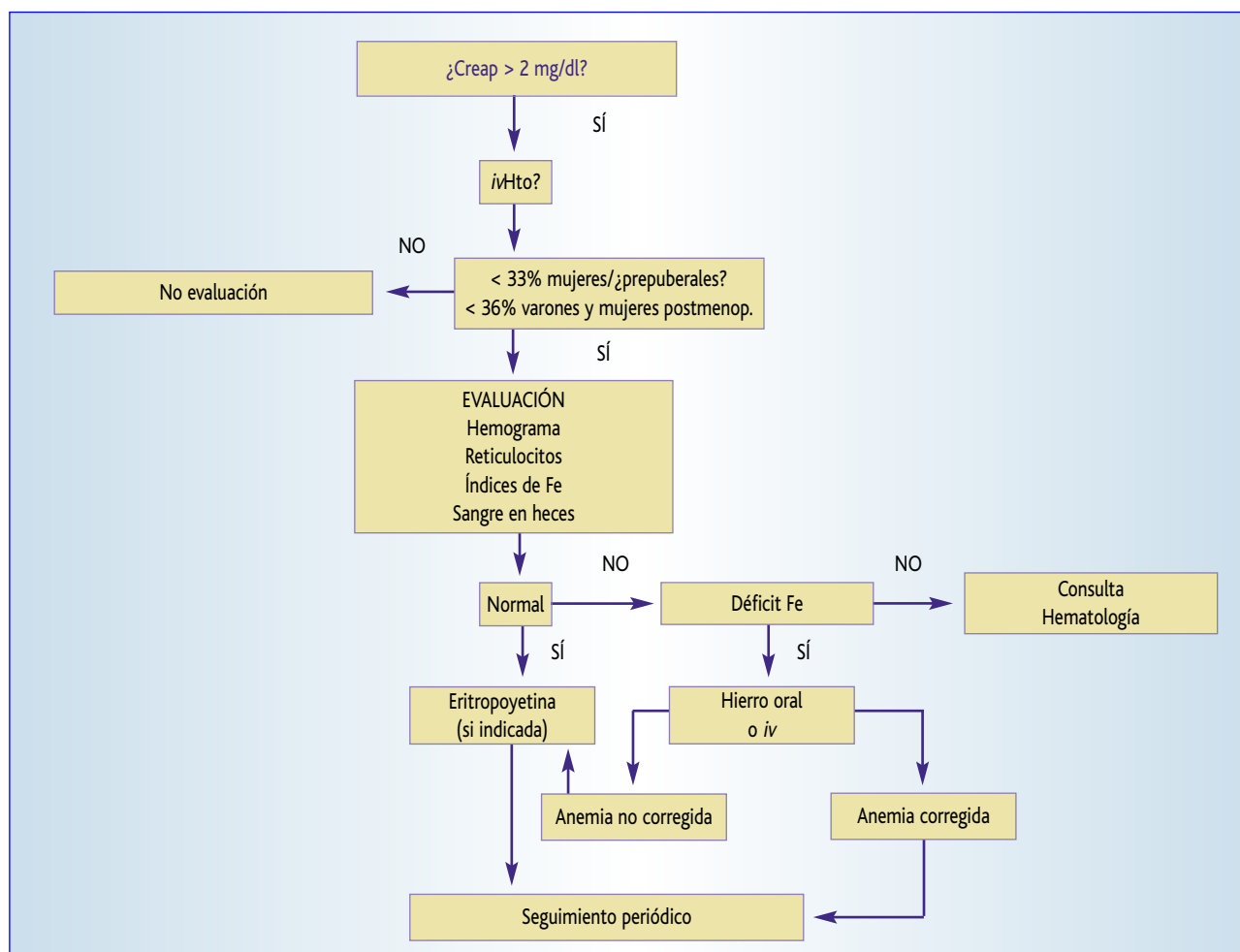


Fig. 3. Evaluación de la anemia en insuficiencia renal crónica.

Tabla 12. Causas de respuesta inadecuada a la eritropoyetina

Déficit de hierro
Infección (acceso vascular, cirugía, SIDA)
Inflamación (lupus)
Pérdida crónica de sangre
Osteitis fibrosa
Toxicidad por aluminio
Hemoglobinopatías
Déficit de folato o B₁₂
Mieloma múltiple
Malnutrición
Hemólisis

la ferritina puede oscilar entre 100 y 700 ng/ml. Algunas propuestas para diferenciarlas han sido:

- Monitorizar la ferritina durante el inicio del tratamiento con EPO: en el déficit de hierro descende, aunque manteniéndose elevada (mayor de 100 ng/ml), mientras que en la anemia crónica inflamatoria aumenta bruscamente al tiempo que cae la saturación.
- Administrar 10 dosis semanales de hierro *iv* de 50 - 100 mg/dosis. Si no hay respuesta eritropoyética, pero la saturación y/o la transferrina aumentan, probablemente se

trata de una anemia crónica inflamatoria y la administración de hierro debe reducirse al mínimo necesario para mantener la saturación superior al 20% y la ferritina menor de 100 ng/dl.

Al iniciar el tratamiento con EPO, la saturación y ferritina deben monitorizarse mensualmente si el paciente no recibe suplementos de hierro, y cada 3 meses si los recibe, hasta alcanzar el nivel deseado de hematocrito o hemoglobina. Las determinaciones deben hacerse siempre con un intervalo de 2 semanas desde la última dosis *iv* de hierro.

Si el paciente tiene un déficit de hierro y requiere suplementos de hierro:

- **Hierro oral:** Al menos 200 mg/día en 2 ó 3 dosis para adultos, y 2 - 3 mg/Kg para pacientes pediátricos.
- **Hierro *iv*:** Si no se consigue una saturación mayor de 20% o una ferritina inferior a 100 mg/ml, es necesario hierro *iv*. No existen recomendaciones estrictas en cuanto a la pauta de administración, pero a título orientativo pueden utilizarse series de 10 dosis de 100 mg de hierro/dosis, a razón de una dosis semanal (prediálisis) o postdiálisis (hemodiálisis). Una vez alcanzada la saturación y nivel de ferritina, bajar a 50 - 100 mg/semana. Una pauta alternativa es la administración de hierro cada 2 semanas.

En cualquier caso, antes de iniciar tratamiento con hierro *iv*, es conveniente hacer una prueba de provocación alérgica con 25 mg *iv* en adultos, 15 mg en niños de 10 - 20 Kg, y 10 mg en niños menores de 10 Kg de peso.

La velocidad de infusión debe ser siempre superior a 50 mg por minuto.

Uso de eritropoyetina

La vía de administración de elección para la EPO es la subcutánea, tanto para pacientes en prediálisis como en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

El sitio de inyección debe ser rotado en cada administración. El paciente debe ser estimulado a administrarse la EPO por sí mismo.

La dosis de EPO es la necesaria para obtener el Hto diana establecido. Dicho objetivo debe ser alcanzado en 2 - 4 meses de tratamiento.

- En adultos la dosis habitual de EPO sc es de 80 - 120 U/Kg. semana, típicamente 6.000 U en 1, 2 o 3 dosis semanales.

Al iniciar el tratamiento o realizar un cambio de dosificación, debe monitorizarse el Hto cada 1 - 2 semanas. En tratamientos estables, cada 4 semanas.

Si el aumento de Hto tras el inicio de EPO o el aumento de dosis de la misma es inferior a 2 puntos en 2 - 4 semanas, se debe aumentar la dosis semanal de EPO en un 50%.

Por el contrario, si el Hto aumenta más de 8 puntos por mes o excede el Hto diana, la dosis semanal de EPO debe reducirse un 25%.

Si el paciente va a ser intervenido, desarrolla una enfermedad aguda intercurrente o requiere transfusión sanguínea por pérdida hemorrágica aguda, la decisión de incrementar la dosis de EPO debe tomarse en base a criterios individualizados.

La transfusión de sangre en la IRC sigue siendo necesaria:

- En el paciente con anemia severa sintomática.
- En el paciente con resistencia a EPO y pérdidas crónicas de sangre.

Posibles complicaciones derivadas del uso de eritropoyetina

- Hipertensión:** Más común si el incremento del Hto ha sido rápido. *Puede ser necesario reducir la dosis de EPO e iniciar tratamiento antihipertensivo.*
- Convulsiones:** Una historia previa de convulsiones **no** contraindica el uso de EPO. No es necesario modificar la actividad física de los pacientes.
- Trombosis del acceso vascular:** El tratamiento con EPO **no** modifica el riesgo de trombosis del acceso vascular.
- Necesidades de heparina:** El uso de EPO **no** modifica los requerimientos de anticoagulantes en IRC.
- Hiperpotasemia:** El uso de EPO **no** plantea riesgo añadido de hiperpotasemia.

Insuficiencia cardíaca

Suele producirse como consecuencia de la afectación miocárdica debida a la hipertensión arterial y agravada por la presen-

cia de sobrecarga hídrica. Para su tratamiento es necesario el control de la tensión arterial, la administración de diuréticos de asa (furosemida), de la anemia (Hb inferior a 10 g/dl) y de posibles arritmias (fibrilación auricular).

Pericarditis

Indica un manejo inadecuado del paciente con IRC y constituye indicación de inicio de diálisis.

Hipertensión arterial

El control de la tensión arterial (TA) y la reducción de la proteinuria retrasan la progresión de la IRC y reducen el riesgo cardiovascular, por lo que el objetivo del tratamiento debe ser el control de ambos factores.

El objetivo de TA en los pacientes con IRC debe ser inferior a 130/80 mmHg y 125/75 mmHg si la proteinuria es mayor de 1 g/24 h.

Deben recomendarse modificaciones del estilo de vida: dieta baja en sodio, reducción del sobrepeso si existe (mantener IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m²), ejercicio físico aeróbico regular, dejar de fumar e ingesta moderada de alcohol.

Generalmente, se necesitan 2 o más fármacos antihipertensivos. Frecuentemente se necesitará un diurético, que en estadios 4 - 5 debe ser un diurético de asa (furosemida, torasemida).

Los bloqueantes del sistema renina - angiotensina - aldosterona son de primera elección en pacientes con nefropatía diabética, en pacientes con nefropatía no diabética con cociente proteína/creatinina superior a 200 mg/g y en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Si la proteinuria no se puede controlar con un IECA o con un ARA II en monoterapia, ambos se podrán combinar, siempre que los niveles de potasio no sean superiores a 5,5 mEq/l.

Al iniciar el tratamiento o modificar la dosis con IECAs o ARA II debe monitorizarse la función renal y la kalemia al menos al cabo de 1 - 2 semanas.

Dislipemia

En todo paciente con IRC debe realizarse una analítica con perfil lipídico.

Las medidas dietéticas reduciendo los hidratos de carbono y aumentando la toma de grasas poli - insaturadas en general resultan insuficientes para lograr el objetivo terapéutico.

En pacientes en estadios 4 - 5 y LDL colesterol superior o igual 100 mg/dl, dado su elevado riesgo cardiovascular, están indicadas las estatinas hasta conseguir un objetivo de LDL inferior a 100 mg/dl y mejor inferior a 70 mg/dl, tanto en prevención secundaria como en prevención primaria en diabéticos. Objetivo de HDL colesterol mayor de 40 en hombres y mayor de 50 mg/dl en mujeres. Triglicéridos inferiores a 150 mg/dl.

En pacientes con IRC estadios 4 - 5 y triglicéridos superiores o iguales a 500 mg/dl que no se corrigen tratando la causa subyacente, puede considerarse el tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de pancreatitis. El tratamiento con fibratos debe utilizarse con cautela y si se asocian con estatinas vigilar la aparición de rabdomiólisis. Los ácidos grasos omega 3 son otra alternativa a los fibratos y con menos efectos secundarios.

Prurito

El prurito con frecuencia se relaciona con un producto calcio - fósforo elevado, por lo que las medidas se dirigirán a normalizar los niveles de calcemia y fosfatemia. En las formas graves pueden beneficiarse de la paratiroidectomía.

El tratamiento es sintomático con antihistamínicos y cremas hidratantes.

Alteraciones de la hemostasia: Trombopatía urémica

La disfunción de las plaquetas que caracteriza la uremia se traduce en un incremento del tiempo de hemorragia y consiguiente riesgo de sangrado. Deberá realizarse profilaxis antes de la cirugía o de las biopsias mediante la infusión de desmopresina.

Hipermagnesemia

Se evitará el uso de antiácidos y de otros fármacos que contengan magnesio.

Síntomas gastrointestinales

Las manifestaciones digestivas de falta de apetito, sabor metálico, náuseas, vómitos y/o diarreas, salvo que obedezcan a proceso intercurrente, constituyen manifestaciones de la uremia avanzada y son indicación de inicio de diálisis.

Hiperuricemia

Si el ácido úrico es mayor de 10 mg/dl o existe clínica de gota hay que comenzar con alopurinol a dosis de 100 - 300 mg/día.

Tratamiento de los síntomas neuromusculares

Las parestesias, calambres, mioclonías, piernas inquietas e insomnio son manifestaciones de la uremia terminal y pueden constituir una de las indicaciones de diálisis.

Diabetes mellitus (DM)

Controlar la hiperglucemia con una dieta baja en azúcares y grasas. Monitorizar la glucemia capilar en DM 1 antes de cada comida y en la DM 2 (mañana y noche) una vez a la semana. Adecuar el tratamiento con insulina en la DM 1 y en la DM 2 evitar el uso de metformina y sulfonilureas, se puede utilizar la repaglinida y la insulina.

Vacunas

Todos los pacientes con IRC avanzada con serología negativa para el HbsAg y el antiHBs serán vacunados contra la hepatitis B, la gripe, el neumococo (si tienen síndrome nefrótico o puedan ser en el futuro candidatos a trasplante renal), la hepatitis A (si tienen enfermedad hepática crónica o vayan a ser candidatos a trasplante renal), el tétanos y la difteria.

La vacuna contra la varicela está indicada en niños con IRC, sobre todo si van a ser trasplantados. En adultos se vacunarán contra la varicela los candidatos a trasplante renal y que no tengan anticuerpos protectores.

No hay evidencia de la utilidad clínica de la vacuna contra el estafilococo aureus.

Por último y como resumen se presenta la tabla de recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Nefrología (Tabla 13).

Tabla 13. Recomendaciones del documento de consenso semFYC - SEN sobre IRC referentes a la enfermedad renal crónica avanzada

1. En el abordaje global del paciente con IRC debe ponerse especial atención al control de factores de riesgo vascular clásicos (Fuerza de Recomendación B).
Los objetivos terapéuticos son:
 - Control de PA < 130/80 mmHg (125/75 mmHg si el cociente albúmina/creatinina es > 500 mg/g).
 - Reducción de la proteinuria (con el objetivo de conseguir un cociente albuminuria < 300 mg/g) con IECA o ARA II.
 - Control de la dislipemia: LDL < 100 mg/dl, HDL > 40 mg/dl.
 - Control de diabetes: HbA_{1c} < 7%.
2. En el abordaje global del paciente con IRC 3 - 5 debe ponerse, además, especial atención en evitar yatrogenia (Fuerza de Recomendación A).
 - Ajustando los fármacos al FG, especialmente en ancianos.
 - Evitando en la medida de lo posible la utilización de AINEs.
 - Usando con precaución la metformina y antidiabéticos orales de eliminación renal (la mayoría) y evitando su uso con FG < 30 ml/min.
 - Evitando la asociación no controlada de fármacos que retienen potasio: IECAs, ARA II, diuréticos ahorradores de potasio, AINEs, betabloqueantes.
3. La derivación a Nefrología se hará teniendo en cuenta el estadio de la IRC, la edad del paciente, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de albuminuria y la presencia o aparición de signos de alarma (Fuerza de Recomendación C). Todos los pacientes con IRC Estadios 4 - 5 deben remitirse a Nefrología.
4. En cada área de salud debe protocolizarse el seguimiento conjunto entre Atención Primaria y Nefrología (Fuerza de Recomendación C).

Bibliografía

- Tejedor A, Ahijado F, Gallego E. Insuficiencia renal crónica. En: Normas de Actuación Clínica en Nefrología. NAC. Diagnóstico sintomático y exploraciones diagnósticas. Sociedad Española de Nefrología. Madrid. 1998;75-98.
- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F y cols. Documento de Consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28(3):273-282.
- Alcázar Arroyo R, Orte Martínez L, Otero González A. Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008;Supl.3,3-6.
- Barril G y Teruel JL. Calendario de vacunas en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008;Supl.3,95-99.
- Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre Riñón y Enfermedad Cardiovascular (versión abreviada). *Nefrología* 2006;26-31-44.
- Otero A, Galloso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;S16-S19.
- Levey AS, Eckardt KU, Tskarmoto Y y cols. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-2100.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population with Chronic Kidney

- Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-663.
- Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 2004;24 (Supl. 6):13-235.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Supl.1):S46-S75.
- Bonet A, Navarro A, García Ramón R, de Miguel A. Insuficiencia renal crónica II: anamnesis y exploración física. Guía clínica de la insuficiencia renal en Atención Primaria. *Nefrología*. Vol. XXI. Suplemento 5,2001;21-27.
- Elola G, Ortiz de Saracho y Sueiro L, Moreno F. Insuficiencia renal crónica III: anamnesis y exploración física. Guía clínica de la insuficiencia renal en Atención Primaria. *Nefrología*. Vol. XXI. Suplemento 5,2001;28-31.

Aproximación al paciente con enfermedades glomerulares. Síndrome nefrótico y nefrítico

E. González

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

El término de glomerulonefritis o glomerulopatías se utiliza para designar a todas aquellas enfermedades que afectan a la propia estructura y función del glomérulo. Así pues, se trata de entidades muy heterogéneas, tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas como en su evolución.

La clasificación clínica se basa en la evolución de la enfermedad en el tiempo: glomerulonefritis agudas, de inicio súbito, bien delimitado en el tiempo, habitualmente, en forma de hematuria, acompañada la mayor parte de las veces de proteinuria, edema hipertensión e insuficiencia renal; *glomerulonefritis rápidamente progresivas*, en las que la función renal se deteriora de forma paulatina a lo largo de semanas o meses, sin tendencia espontánea a la mejoría, con un sustrato histológico común, la proliferación extracapilar en forma de semilunas. Por último, las *glomerulonefritis crónicas* se caracterizan por su curso progresivo y evolución variable a lo largo de los años, expresión del mantenimiento del proceso que inició la enfermedad y que cursa con grados variables de proteinuria, acompañado o no de hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal que puede evolucionar hacia insuficiencia renal terminal.

La clasificación etiológica diferencia entre glomerulonefritis primarias y secundarias, en función de que se conozca la causa etiológica o no. La mayoría de las glomerulopatías primarias están producidas por alteraciones del sistema inmunitario. Las secundarias pueden ser por trastornos inmunológicos, alteraciones metabólicas como la hiperglucemia, enfermedades de depósito entre ellas la amiloidosis, factores hemodinámicos como la nefropatía hipertensiva o la nefropatía por hiperfiltración, tóxicos, agentes infecciosos y factores genéticos donde están representados el Sd. de Alport, Sd. de Fabry y los síndromes nefróticos familiares.

La clasificación histológica es la más utilizada y permite establecer diversos tipos morfológicos para las enfermedades glomerulares (Fig. 1 y Tabla 1). Permite separar las lesiones glomerulares de forma más homogénea y aporta información pronóstica de gran interés. Hay que tener en cuenta que el estudio histológico es una herramienta diagnóstica básica para poder asociar una lesión glomerular a un síndrome clínico y resulta e inestimable valor para establecer un tratamiento específico.

Probablemente la clasificación más completa se obtiene reuniendo la clasificación etiológica, clínica e histológica (Tabla 2).

En la investigación de la etiología de un proceso glomerular hay que reconocer determinados elementos clínicos que son de vital importancia y que permiten efectuar una primera aproximación diagnóstica. La historia clínica, la exploración física cuidadosa y las pruebas complementarias permiten orientar en muchas ocasiones el diagnóstico etiológico.

- La edad del paciente habitualmente permite reducir el listado de diagnósticos diferenciales. De este modo mientras la mayoría de los síndromes nefróticos de la infancia son por cambios mínimos en pacientes mayores de 45 años se deben principalmente a nefropatías diabéticas y membranosas (Tabla 3).
- La presencia de síndrome nefrótico y nefrítico puede diferenciar una entidad histológica de otras aunque hay lesiones glomerulares que pueden manifestarse tanto con síndrome nefrótico como nefrítico (Tabla 4).
- Hipocomplementemia: El consumo de complemento es muy frecuente en la mayoría de las glomerulonefritis, pero sólo en algunas muy concretas este consumo es de tal magnitud que es capaz de inducir hipocomplementemia (Tabla 4).
- Infecciones previas de piel o faríngea puede hacer pensar en una GN postestreptocócica y vale la pena determinar anticuerpos antiestreptocócicos.
- En pacientes con tuberculosis activa, osteomielitis o artritis reumatoide de larga evolución, la aparición de proteinuria masiva puede ser un marcador de la existencia de amiloidosis renal secundaria.
- Pacientes con diabetes mellitus y retinopatía diabética con proteinuria gradual que se transforma en síndrome nefrótico en la mayoría de los casos se trata de una nefropatía diabética.
- Infecciones por VHC, VHB, VIH son responsables de variados procesos glomerulares.
- La presencia de una paraproteína monoclonal puede señalar la posibilidad de una amiloidosis primaria.
- Una serie de fármacos pueden asociarse en el desarrollo de proteinuria en rango nefrótico, entre ellos, las sales de oro, captopril, litio, penicilamina, AINEs, interferon α .

Síndrome nefrótico

Es una situación clínica producida por el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia; por tanto, es una manifestación de enfermedad glomerular. El resto de alteraciones que se describen en el síndrome nefrótico, como son grados variables de edema, hiperlipemia e hiperlipiduria son consecuencia directa de la proteinuria masiva, que constituye el fenómeno fisiopatológico central.

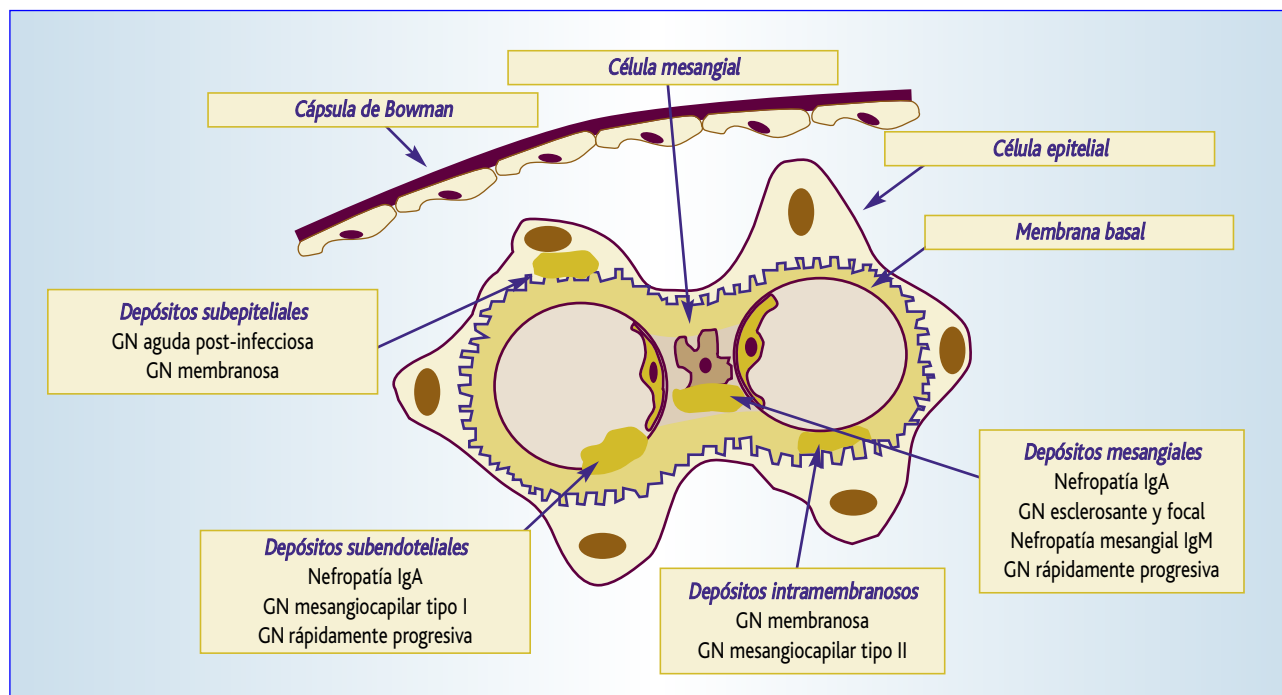


Fig. 1. Depósitos inmunes en las glomerulonefritis primarias y secundarias.

Tabla 1. Clasificación histológica de las glomerulonefritis primarias

Tipo de glomerulonefritis	Localización de la lesión
Enfermedad por cambios mínimos	Podocito
Glomerulonefritis focal y segmentaria	Podocito
Glomerulonefritis difusas	
- Nefropatía membranosa	Membrana basal glomerular
- Glomerulonefritis proliferativas	
- Mesangial proliferativa	Mesangio
- Nefropatía Ig A	Mesangio
- Nefropatía mesangial Ig M	Endotelio
- Endocapilar proliferativa	Mesangio
- Mesangiocapilar o membranoproliferativa	Pared capilar
- Extracapilar o rápidamente progresiva	

De forma arbitraria, se considera proteinuria en rango nefrótico (capaz de producir síndrome nefrótico) a aquella superior a 3,5 g/24 h/1,73 m² en adultos o 40 mg/h/m² en niños. Sin embargo, las manifestaciones clínicas del síndrome nefrótico pueden no aparecer con cifras superiores a este valor o, por otra parte, ser ya muy aparentes con cifras menores a 3,5 g/24 h. Es por ello preferible denominar como proteinuria nefrótica a aquella capaz de producir hipoalbuminemia.

El síndrome nefrótico representa una lesión glomerular importante y, en la mayoría de los casos, un factor del mal pronóstico evolutivo de la lesión renal. Además es un trastorno que se asocia a notables complicaciones sistémicas, precisándose un abordaje terapéutico global independiente del de la nefropatía que lo originó.

Etiología y fisiopatología

Cualquier enfermedad glomerular primaria o secundaria puede producir síndrome nefrótico en algún momento de su evolución. Las causas más frecuentes se recogen en la Tabla 2. Constituye el principal síndrome por el que se realizan biopsias renales. En niños, la mayoría de los síndromes nefróticos lo son por nefropatía de cambios mínimos. En los adultos, la causa más frecuente es una forma secundaria, la nefropatía diabética, que no suele ser biopsiada, ya que el contexto clínico suele ser suficiente para establecer un diagnóstico. En el adulto la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la nefropatía membranosa, seguida de la nefropatía de cambios mínimos y de la glomerulonefritis esclerosante y focal. En otras poblaciones, la prevalencia de las glomerulonefritis primarias puede cambiar. Así en la raza negra es la glomerulone-

Tabla 2. Clasificación etiológica, histológica y clínica de las glomerulonefritis

1. GN primarias	
- GN agudas	
GN proliferativa endocapilar	
- GN rápidamente progresivas	
GN proliferativa extracapilar	
- GN crónicas	
GN mesangiocapilar	
GN proliferativas mesangiales	
Nefropatía IgA	
Nefropatía IgM	
Enfermedad por cambios mínimos	
GN focal y segmentaria	
Nefropatía membranosa	
2. GN asociadas a enfermedades sistémicas	
- Vasculitis sistémicas	
- Vasculitis de grandes vasos	
- Arteritis de células gigantes	
- Arteritis de Takayasu	
- Vasculitis de vasos medianos	
- Poliarteritis nodosa	
- Enfermedad de Kawasaki	
- Vasculitis de pequeños vasos	
- Granulomatosis de Wegener	
- Síndrome de Churg-Strauss	
- Poliangeítis microscópica	
- Púrpura de Schönlein Henoch	
- Crioglobulinemia mixta esencial	
- Angeítis leucocitoclástica cutánea	
- Síndrome de Goodpasture	
- Disproteinemias y paraproteinemias	
- Mieloma múltiple	
- Macroglobulinemia de Waldenström	
- Amiloidosis	
- Enfermedad por cadenas ligeras	
- GN fibrilar o inmunotactoide	
- Crioglobulinemia	
- Nefropatía diabética	
- Lupus eritematoso sistémico	
- Artritis reumatoide. Sd de Sjögren	
- Enfermedades infecciosas	
- GN proliferativa endocapilar difusa	
- GN de la endocarditis bacteriana	
- GN asociadas a virus VIH, VHC, VHB	
- Otras infecciones bacterianas (leptospira, salmonela, shigela, lepra, sífilis, cólera)	
- GN por parásitos (malaria, esquistosomiasis, leishmaniasis, filariasis, triquinosis)	
- Neoplasias	
- Nefropatías hereditarias	
- Síndrome de Alport	
- Hematuria benigna familiar	
- Síndrome de uña - rótula	
- Síndrome nefrótico congénito	
- Enfermedad de Fabry	
- Otras	
- Nefropatía por obesidad mórbida	
- Nefropatía del embarazo	
- Nefropatía del reflujo	
- Fármacos	
- Probenecid, rifampicina, interferón α , sales de oro, captopril, litio, warfarina, penicilamina, AINE, clorpropamida	

fritis esclerosante focal la principal causa de síndrome nefrótico del adulto (Tabla 3).

Consecuencias del síndrome nefrótico

- 1. Hipoproteinemia:** La hipoalbuminemia (albúmina inferior a 3 g/dl) se produce si la tasa de síntesis hepática de albúmina no compensa las pérdidas urinarias y el catabolismo a nivel del túbulo renal de esta proteinuria. La gravedad de la hipoalbuminemia se correlaciona bien con la magnitud de la proteinuria, aunque el estado nutricional y el tipo de lesión renal también influye, lo que justifica que haya pacientes con proteinurias muy elevadas sin hipoalbuminemia. Este comportamiento es característico de algunas lesiones glomerulares que cursan con hiperfiltración como la nefropatía de la obesidad, la nefropatía de reflujo o la secundaria a reducción de masa renal. Además de la hipoalbuminemia, se constata un descenso en las inmunoglobulinas séricas, especialmente la IgG,

manteniéndose normales o incluso elevadas aquellas de mayor peso molecular como las IgA, IgM e IgE. La pérdida renal de otras proteínas favorece la aparición de trastornos nutricionales, inmunológicos y situaciones de hipercoagulabilidad.

- 2. Edema:** La aparición de edemas es el signo clínico más llamativo. Suele ser un edema blando, con fóvea y que se acumula en zonas declives y en regiones con presión tisular pequeña, como en la región periorbitaria. A medida que el edema progresa puede aparecer ascitis, derrame pleural, e incluso edema genital y anasarca. El edema pulmonar no ocurre a menos que exista alguna otra condición añadida (insuficiencia cardíaca, valvulopatías, insuficiencia renal). Los mecanismos implicados en la génesis de los edemas no están del todo aclarados, y en él intervienen mecanismos hidrostáticos por disminución de la presión oncótica plasmática y mecanismos glomerulares y tubulares que favorecen la retención renal de sodio y agua (Fig. 2).
- 3. Hiperlipidemia.** Es el resultado de un incremento en la síntesis hepática de lípidos y apolipoproteínas y, sobre

Tabla 3. Clasificación de las glomerulonefritis en función de la edad

Síndrome predominante	En niños (< 15 años)	Adultos 15-65 años	Adultos > 65 años
Síndrome nefrótico	- Nefropatía de cambios mínimos - GN focal y segmentaria	- GN membranosa - Nefropatía por cambios mínimos - GN focal y segmentaria - Diabetes	- GN diabética - GN membranosa - GN focal y segmentaria - Nefropatía por cambios mínimos - Amiloidosis - Mieloma
Síndrome nefrítico	- GN membranoproliferativa - Púrpura de Shönlein Henoch - GN proliferativa endocapilar - Nefropatías hereditarias	- Nefropatía Ig A - Lupus eritematoso sistémico - GN membranoproliferativa - GN rápidamente progresiva - GN proliferativa endocapilar	- Nefropatía Ig A - GN rápidamente progresiva - Vasculitis - GN proliferativa endocapilar

Tabla 4. Síntomas y signos de enfermedad glomerular agrupados por diagnósticos histológicos

Glomerulonefritis	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico	Hematuria recidivante	Insuficiencia renal	HTA	Complemento
Cambios mínimos	++++	-	-	Poco frecuente	Poco frecuente	N o ↑
Membranosa	+++	-	-	Común	Común	N o ↑
Focal y segmentaria	++	-	-	Común	Común	N
Mesangiocapilar	++	++	+	Común	Común	↓
Mesangial IgA	-	++	++	Común	Común	N
Rápidamente progresiva	++	++	-	Siempre	Común	N
Proliferativa endocapilar	+	++++	-	Muy frecuente	Común	↓ o N
GN secundarias						
Lupus eritematoso sistémico	++	++	++	Común	Común	↓
Crioglobulinemia mixta esencial	++	++	+	Común	Común	↓

todo, de un descenso en el aclaramiento de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, de baja densidad y de densidad intermedia.

La hipercolesterolemia es la anomalía lipídica más constante, aparece en más del 85% de los pacientes. La hipertrigliceridemia, menos frecuente, sólo aparece cuando la albúmina sérica disminuye por debajo de 1 - 2 g/dl.

4. Trombosis. Los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más graves del síndrome nefrótico. La incidencia puede variar según el método diagnóstico empleado desde el 5 - 60% de los pacientes con síndrome nefrótico, siendo en general más frecuente en los meses iniciales de la enfermedad. El riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda aumenta en la hipoalbuminemia grave (albúmina sérica inferior a 2 g/dl), en proteinurias superiores a 10 g/24 h, con valores de antritrombina III inferiores al 75% de lo normal y en el seno de hipovolemias severas.

5. Hipertensión arterial. En el registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología, la prevalencia de hipertensión arterial comunicada en el síndrome nefrótico biopsiado fue del 42,5%.

Los factores que predisponen a la hipertensión arterial en este síndrome son múltiples y están en relación con la activación intrarrenal y sistémica del sistema renina - angiotensina estimulados por el aumento de la presión intracapilar glomerular, y probablemente por la pérdida urinaria de proteínas antihipertensivas.

6. Insuficiencia renal aguda. Alrededor del 30% de los pacientes con síndrome nefrótico tienen un moderado deterioro de la función renal.

En la etiología pueden intervenir diferentes mecanismos, como son: la hipovolemia, especialmente en situaciones de hipoalbuminemia graves y tras un tratamiento intenso con diuréticos. El edema intrarrenal por intensa extravasación de líquidos al espacio intersticial que provocaría un aumento de la presión tubular y un descenso en la filtración glomerular. La administración de IECAS y ARAII, especialmente en aquellos casos en los que existe hipovolemia y se haya instaurado un tratamiento diurético agresivo. La administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), al inhibir la vasodilatación dependiente de prostaglandinas que tiende a mantener el flujo plasmático en situaciones de contracción de volumen. La trombosis bilateral de la vena renal como consecuencia de la situación de hipercoagulabilidad.

7. Alteraciones endocrinas. El síndrome nefrótico altera la regulación de diversos sistemas endocrinos por la pérdida urinaria de hormonas proteicas. De esta manera disminuyen los niveles de la proteína fijadora de la vitamina D (VDBP), tiroxina (T4) y triiodotironina (T3), eritropoyetina, transferrina y testosterona.

8. Infecciones. Los factores que condicionan las infecciones son múltiples incluyendo el déficit de IgG (por disminución de su síntesis y aumento de las pérdidas por filtración y catabolismo renales), así como trastornos en la inmunidad celular favorecidos por el déficit de vitamina D, la malnu-

trición y las carencias de transferrina esencial para la adecuada función linfocitaria.

9. Otras complicaciones. La proteinuria prolongada y el aumento en el catabolismo renal de las proteínas filtradas desencadena una malnutrición proteica.

El aumento en la fracción sérica libre de algunos fármacos de elevada fijación proteica puede facilitar la aparición de efectos secundarios adversos. Especial precaución debe seguirse con la utilización de anticoagulantes orales y de fármacos hipolipemiantes del tipo de los fibratos por riesgo aumentado de necrosis muscular.

Indicaciones de biopsia

La biopsia renal percutánea con el desarrollo de las técnicas de inmunofluorescencia y microscopia electrónica permiten establecer los patrones morfológicos del síndrome nefrótico.

Si los datos clínicos no revelan una causa clara de síndrome nefrótico, la biopsia renal es el único método para obtener un diagnóstico de certeza.

En los niños mayores de 1 año y menores de 15, la posibilidad de que un síndrome nefrótico puro (ausencia de hematuria, función renal normal y presión arterial normal) responda a la administración de esteroides es muy elevada. En esta situación se retrasa la biopsia renal y se instaura un tratamiento con esteroides al menos durante cuatro semanas. La biopsia renal se reserva para los casos de corticorresistencia.

El diagnóstico específico del síndrome nefrótico en adultos con edades superiores a los 15 años debe basarse en la biopsia renal, que orienta acerca de la causa, la decisión terapéutica óptima y el pronóstico.

En casos concretos como la aparición de un síndrome nefrótico en la diabetes mellitus tipo I o II, asociada a retinopatía, no requiere biopsia renal, ya que en la mayoría de los casos se trata de una nefropatía diabética. Sólo en los casos de evolución atípica con síndrome nefrótico explosivo, ausencia de retinopatía, rápido deterioro de la función renal o sedimento con cilindros hemáticos está indicada la biopsia renal.

Tratamiento

Con independencia del tratamiento específico de la enfermedad subyacente que causa el síndrome nefrótico deben adoptarse una serie de medidas generales cuyo objetivo es disminuir los edemas y prevenir las complicaciones asociadas al síndrome nefrótico. En estos casos el peso corporal es un marcador importante para evaluar la retención hidrosalina y la eficacia del tratamiento.

- **Tratamiento del edema:** Este tratamiento se lleva a cabo con la restricción de sal y líquidos. La restricción de sal a 2 - 4 gramos diarios es una medida eficaz para evitar la progresión de los edemas, pero no suele ser suficiente para conseguir un balance negativo de sodio. En los períodos de máximo edema debe restringirse parcialmente la ingesta de líquidos, que no debe superar la diuresis. A pesar de utilizar todas estas medidas dietéticas en la mayoría de los casos se precisa la utilización de diuréticos, fundamentalmente, del asa. Debe tenerse en cuenta que la respuesta natriurética a estos fármacos es inferior a la

observada en sujetos normales y que las dosis habitualmente empleadas son aproximadamente dos a tres veces las normales. Si se precisa mayor efecto diurético, pueden asociarse a los diuréticos del asa, tiacidas o diuréticos distales ahorradores de potasio.

En casos refractarios, habitualmente con hipoalbuminemia grave (mayor de 2g/dl), el empleo de diuréticos de asa junto a albúmina mejora discretamente discretamente la respuesta natriurética. Esta asociación debe reservarse para situaciones extremas, debido a su elevado coste y a que la albúmina se perderá rápidamente por la orina. En los casos de anasarca resistente a toda pauta diurética, deben considerarse la utilización de técnicas de hemodiálisis y ultrafiltración para extraer líquido.

- **Manejo de la hipoproteinemia:** No se recomiendan dietas hiperproteicas, ya que no mejoran la hipoalbuminemia e incrementan notablemente la proteinuria que conlleva una lesión estructural y funcional de las células glomerulares y tubulares. Las dietas hipoproteicas favorecen la malnutrición a medio o largo plazo, por lo que no se prescriben habitualmente. Se recomienda en enfermos con función renal normal una dieta equilibrada que tenga un contenido normal de proteínas.

- **Control de la hipertensión arterial:** Además de las medidas dietéticas, deben emplearse fármacos hipotensores si la presión arterial está elevada. Por su efecto anti-proteinúrico tienen particular interés los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Estos fármacos han demostrado que son muy eficaces para disminuir la proteinuria asociada a las enfermedades glomerulares, tanto en nefropatía diabética, como en otras nefropatías glomerulares, incluso en pacientes normotensos. Con su administración puede existir riesgo de fracaso renal agudo y su uso debe ser muy cuidadoso especialmente en pacientes con depleción de volumen intravascular y en los que se haya iniciado tratamiento diurético.

- **Tratamiento de la hiperlipemia:** En la mayoría de los pacientes es necesario el tratamiento farmacológico, siendo de elección en monoterapia los inhibidores de la hidroximetilglutaril - coenzima A - reductasa, ya que son los que consiguen reducciones más importantes de colesterol LDL. Los fibratos mejoran de forma importante los triglicéridos, pero se debe disminuir su dosis en al menos un 50% ya que su fracción libre aumenta en situaciones de hipoalbuminemia, favoreciendo la aparición de efectos secundarios, como son la miopatía y rabdomiólisis.

- **Profilaxis de complicaciones trombóticas:** Está indicada la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular en pacientes adultos que necesiten guardar reposo y estén muy edematosos.

Síndrome nefrítico

En el síndrome nefrítico el cuadro clínico habitualmente es de comienzo agudo y se define por una tríada característica de síntomas: hematuria, edemas e hipertensión arterial.

Generalmente se ha asociado a la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica. Sin embargo, se ha descrito un síndrome nefrítico en otras muchas enfermedades glomerulares, vasculares e incluso intersticiales (Tabla 4). Por otra parte, la glomerulonefritis aguda además del origen postestreptocócico, se asocia a

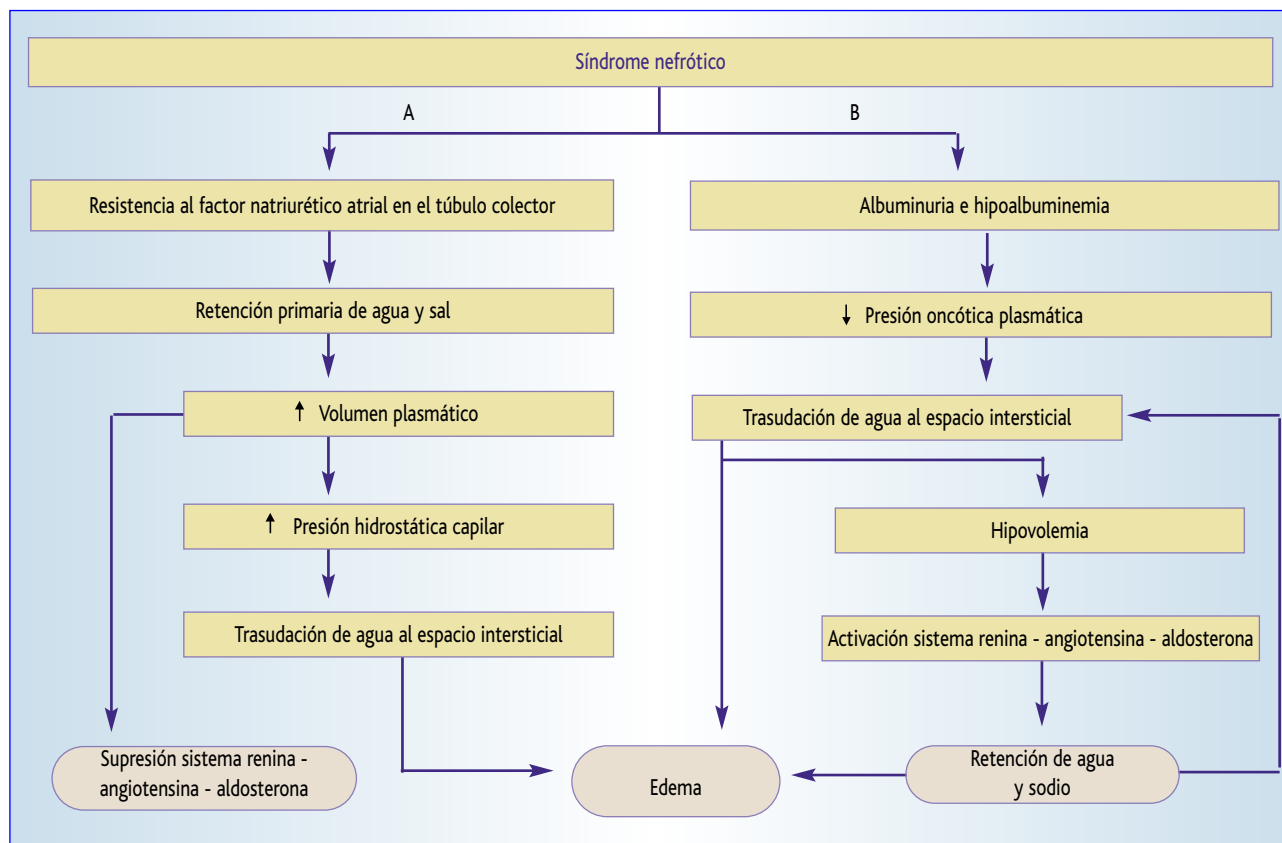


Fig. 2. Patogenia de la formación del edema en el síndrome nefrótico. A) Teoría de la expansión de volumen según la cual el edema es el resultado de la retención de agua y sodio por el propio riñón deteriorado. B) Teoría clásica de la hipovolemia. Esta situación sólo tiene trascendencia clínica en circunstancias de hipoalbuminemia grave ($< 2 \text{ g/dl}$).

otras infecciones, tanto agudas como crónicas, bacterianas o víricas.

Entre las glomerulonefritis primarias que pueden dar un síndrome nefrótico están la nefropatía IgA, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la presentación de una enfermedad sistémica como el lupus eritematoso sistémico o una crioglobulinemia (Tabla 5).

La incidencia y etiología del síndrome nefrótico es muy variable según la edad de los pacientes. En niños y jóvenes, el síndrome nefrótico es más frecuente y en general se asocia a nefropatías glomerulares, mientras que en adultos y ancianos la causa está relacionada con nefropatías glomerulares o vasculares e intersticiales. Los registros basados en amplias series sobre glomerulonefritis y/o biopsias renales observan una incidencia de síndrome nefrótico en el 15% de los niños, mientras que aparece en un 3 - 4% de los estudios realizados en la población adulta y en ancianos.

Clinica

- **Hematuria:** Es el hallazgo más frecuente y en la mitad de los casos la hematuria es macroscópica. Con frecuencia se observan cilindros hemáticos en el sedimento urinario. Habitualmente en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, la hematuria aparece una o dos semanas después de un proceso infeccioso faringoamigdal y de dos a cuatro semanas tras una infección cutánea. La presencia de

hematuria coincidente en el tiempo con un proceso infeccioso o asociada a datos de enfermedad sistémica indica otra nefropatía glomerular no postestreptocócica.

- **Hipertensión arterial:** Aparece habitualmente con la hematuria y es consecuencia de la retención hidrosalina originada por la afectación glomerular. Es un tipo de hipertensión volumen dependiente y coincide con disminución de la eliminación urinaria de sodio, observándose una excreción fraccional inferior al 1%. La hipertensión en general es moderada, pero excepcionalmente puede ser lo bastante grave como para condicionar cuadros de encefalopatía y cuadros convulsivos, así como insuficiencia cardíaca, sobre todo en adultos con enfermedad cardiovascular previa.
- **Edema:** De distribución habitual en cara, párpados y extremidades, suele ser infrecuente la anasarca. Este edema se produce por la retención hidrosalina y en algunos casos puede condicionar insuficiencia cardíaca congestiva.
- **Proteinuria:** Por lo general es no selectiva y los valores son reducidos, inferiores a 1 - 2 g/día.
- **Insuficiencia renal y oliguria:** Están presentes en un alto porcentaje de pacientes y no implica necesariamente mal pronóstico. En algunas ocasiones se precisa realización de técnicas de depuración extrarrenal.

Indicaciones de la biopsia renal

En los casos en los que el antecedente infeccioso está bien documentado y la afectación renal aparece tras un intervalo

Tabla 5. Causas del síndrome nefrítico

Glomerulonefritis postinfecciosas	
Bacteriana	- Faringoamigdalitis y/o cutánea (estreptococo β hemolítico grupo A) - Endocarditis (estafilococo, <i>Streptococcus viridans</i>) - Cortocircuito ventrículo peritoneal o auricular (estafilococo, <i>Streptococcus viridans</i>, difteroides) - Abscesos viscerales y osteomielitis (estafilococo, <i>Pseudomonas</i>, <i>Proteus</i>) - Neumonía (neumococo, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma</i>) - Meningitis (meningococo, estafilococo) - Otras: fiebre tifoidea, lepra brucelosis, leptospirosis, sífilis, etc.
Viral:	- VHB, VHC, VIH, virus de Epstein - Barr, citomegalovirus, varicela, rubéola, hantavirus, parotiditis, sarampión, Coxsackie
Parasitaria:	- Malaria, esquistosomiasis, toxoplasmosis, filariasis, triquinosis, tripanosomiasis
Otras:	- Hongos: <i>Candida albicans</i>, <i>Coccidioides immitis</i> - Rickettsias: Coxiella
Glomerulonefritis primarias	
Glomerulonefritis extracapilar tipo I, II, III Glomerulonefritis membranoproliferativa Glomerulonefritis proliferativa mesangial IgM Glomerulonefritis mesangial IgA	
Enfermedades sistémicas	
Lupus eritematoso sistémico Púrpura de Schönlein - Henoch Vasculitis de mediano y pequeño vaso Síndrome de Goodpasture Síndrome hemolítico urémico Púrpura trombótica trombocitopénica Ateroembolismo de colesterol	
Otras enfermedades renales	
Nefritis tubulointerstitial aguda inmunoalérgica Nefritis postradiación Nefropatía postquimioterapia Nefropatía asociada a síndrome de Gillain - Barré Enfermedad de Charcot - Marie - Tooth	

libre de síntomas en un paciente joven y con un curso benigno, la biopsia renal no es necesaria. Este procedimiento diagnóstico se reserva para los casos en los que los datos clínicos - analíticos - inmunológicos no indiquen una enfermedad infecciosa específica o en presencia de una insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Otra circunstancia que justifica la realización de la biopsia renal es una proteinuria masiva en la fase aguda de la enfermedad o la persistencia de unos niveles bajos de complemento sérico tras dos, tres meses del síndrome nefrítico agudo que obliga a descartar otros procesos, como el lupus eritematoso sistémico o una glomerulonefritis membranoproliferativa.

Tratamiento

Independientemente de la causa del síndrome nefrítico y de su tratamiento concreto, existe un tratamiento general mediante

medidas dietéticas y farmacológicas que disminuye la morbilidad de las complicaciones asociadas a este síndrome.

- **Tratamiento del edema:** Este tratamiento engloba medidas dietéticas con restricción de sal que habitualmente no suele ser suficiente para conseguir un balance negativo de sodio y hay que asociar en la mayoría de los casos la utilización de diuréticos, fundamentalmente, del asa. Si se precisa intensificar el efecto diurético puede asociarse tiazidas o diuréticos distales ahorradores de potasio.
- **Tratamiento de la hipertensión arterial:** En los casos con insuficiencia renal se debe evitar inicialmente el uso de IECA y ARA II especialmente en los casos donde se haya instaurado un tratamiento diurético intensivo para evitar empeorar el deterioro de función renal.
- En aquellos casos con insuficiencia renal severa, anasarca importante o signos de insuficiencia cardiaca congestiva puede ser necesario la realización de hemodiálisis y ultrafiltración.

Bibliografía

- Alcazar R, Egido J. Síndrome nefrótico. Fisiopatología y tratamiento general. En: Hernado L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. *Nefrología Clínica*. Madrid. Editorial Médica Panamericana (3rd ed.): 2009;326-337.
- Cameron JS. The nephrotic syndrome: management, complications, and pathophysiology. En: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press, 1998:461-92.
- Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. En: Brenner BM, Rectir FC (eds). *The Kidney* (6 ed.). Philadelphia: WB Saunders, 1999:1392-495.
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1998;338: 1201-11.
- Rivera F, Alcázar R, Egido J y cols. Síndrome nefrótico. En: *Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas*. Madrid: Harcourt Brace de España, 1998:19-28.
- Feehaly J, Floege J, Saviull J, Turner AN. Glomerular injury and glomerular response. En: Davidson AM (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (3rd ed.). Oxford University Press, 2005: 364-87.
- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez García R. Epidemiología de las biopsias renales en España. Datos de 1996 y 1997. Registro de glomerulonefritis. Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 1999; 19:124-34.
- Adler SG, Cohen AH, Glasscock RJ. Secondary glomerular diseases. En: Brenner BM, Rectir FC (eds). *The Kidney* (6ª ed.). Philadelphia: WB Saunders, 1999:1498-596.
- Rodríguez-Iturbe B. Acute endocapillary glomerulonephritis. En: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). *Oxford textbook of clinical nephrology* (2nd ed). Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Martínez J, Junco E, Rodríguez A. Síndrome nefrótico. En: *Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas*. Madrid: Harcourt Brace de España, 1998: 37-46.

Abordaje del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y crónica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Cor pulmonale* crónico. Síndrome de apneas - hipopneas del sueño. Asma bronquial

R. Alvarez - Sala, S. Alcolea, J.A. Rosado

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y CRÓNICA

Definición

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad de los pulmones para mantener el adecuado intercambio de gases entre la sangre y el medio alveolar. En definitiva, la incapacidad para oxigenar la sangre venosa que alcanza los pulmones y/o el fallo en la eliminación del exceso de anhídrido carbónico (CO_2). Para su diagnóstico es imprescindible una gasometría arterial que objetiva una $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg y/o una $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, respirando aire ambiente, a nivel del mar y en reposo.

Clasificación

La insuficiencia respiratoria se puede clasificar en: hipoxémica o parcial, es decir, fracaso en el intercambio gaseoso y, por tanto, una PaO_2 baja; o bien en hipoxémica/hipercápnica o global, cuando además se desencadena un fracaso en la ventilación. Los mecanismos de compensación de la hipoxemia son la hiperventilación, la poliglobulia y la disminución de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina; los de la hipercápnica la retención de bicarbonato por los túbulos renales.

En función de la rapidez de instauración podemos hablar de insuficiencia respiratoria aguda o crónica. La primera constituye una auténtica urgencia médica.

Etiología y etiopatogenia

La insuficiencia respiratoria puede tener un origen cardíaco (edema agudo de pulmón, disfunción ventricular izquierdo,...), neuromuscular (esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miastenia,...), alteraciones musculoesqueléticas (cifoescoliosis, fibrotórax,...) o pulmonar. Las principales causas pulmonares de insuficiencia respiratoria quedan reflejadas en la Tabla 1.

Los mecanismos etiopatogénicos de la insuficiencia respiratoria se exponen en la Tabla 2. El desequilibrio ventilación/perfusión es, con diferencia, el que con mayor frecuencia influye

en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria. El cálculo del gradiente alvéolo - arterial de oxígeno (A - a de O_2) determina si la causa es intra o extrapulmonar.

$$P(A - a)\text{O}_2 = ((P_{\text{at}} - P_{\text{va}}) \cdot F_{\text{IO}_2}) - (P_{\text{aCO}_2}/R) - P_{\text{aO}_2}$$

$$R = 0,8$$

Clínica

La clínica va a depender, fundamentalmente, de la enfermedad de base. En cualquier caso, el síntoma más característico es la disnea. En muchas ocasiones puede detectarse también aumento del trabajo respiratorio con utilización de los músculos accesorios de la respiración (tiraje supraclavicular, supraesternal o intercostal), respiración abdominal, taquipnea y taquicardia. La cianosis se aprecia cuando la hemoglobina reducida en sangre periférica es mayor de 5 mg/dl.

Los síntomas específicos de la hipoxemia son: irritabilidad, ansiedad y agitación. A veces aparece cefalea e, incluso, deterioro del nivel de conciencia. Este último síntoma es un parámetro de alarma, pues puede indicar que la parada respiratoria está muy próxima. Los signos de la hipoxemia son: taquicardia, hipertensión y cianosis. Los síntomas de la hipercapnia incluyen: excitación al inicio del proceso, cefalea, hipersomnolia diurna, confusión y alteración del ritmo vigilia/sueño. En las fases más graves de la insuficiencia respiratoria hipercápnica se aprecia estupor y coma. Los signos que denotan hipercapnia son asterixis y diaforesis.

Diagnóstico

La sospecha se hace, como es lógico, por las manifestaciones clínicas, pero se precisa una gasometría arterial basal para establecer el diagnóstico. En caso de insuficiencia respiratoria parcial o hipoxémica, si la situación del enfermo es estable, bastará con el control de la saturación de oxígeno, mediante un saturímetro, para su manejo. Sin embargo, si se trata de una insuficiencia respiratoria global, se hacen necesarias gasometrías seriadas para conocer el pH y la PaCO_2 . Para el diagnóstico de la etiología de la insuficiencia respiratoria serán fundamentales la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias.

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia respiratoria

<i>Insuficiencia respiratoria aguda</i>	<i>Insuficiencia respiratoria crónica</i>
Asma Neumonía Tromboembolismo Distres Edema agudo pulmón Neumotórax Aspiración masiva	EPOC Enfermedades intersticiales Alteraciones caja torácica - Deformidades óseas - Trastornos neuromusculares Enfermedad pleuropulmonar cicatricial - Tuberculosis residual - Radioterapia

Tabla 2. Mecanismos etiopatogénico de la insuficiencia respiratoria

	PaO ₂	PaCO ₂	P(A - a)O ₂	Resp O ₂
↓FIO ₂	↓	↓	N	Sí
Alt V/Q	↓	Variable	↑	Sí
Shunt	↓	↓	↑	No
Difusión	↓	↓	↑	Sí
Hipoventilación	↓	↑ o ↓	N	Sí

Tabla 3. Criterios de oxigenoterapia crónica domiciliaria

PaO ₂ < 55 mm Hg
PaO ₂ : 55 - 60 mm Hg
- Hipertensión pulmonar - Cor pulmonale crónico - Insuficiencia cardíaca congestiva - Arritmias - Hematocrito > 55%

(Normativa SEPAR)

Tratamiento

En el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hay que tener en cuenta una serie de medidas generales que pueden ser trascendentales para el enfermo. En este sentido, hay que asegurar la permeabilidad de la vía aérea, canalizar una vía venosa y mantener al enfermo en reposo en cama con elevación del cabecero. Tras sacar una gasometría arterial, generalmente de la arteria radial, se administrará oxígeno, con mascarilla tipo Venturi o bien con gafas nasales. Si fuera necesario aportar concentraciones elevadas de oxígeno se empleará mascarilla con reservorio, para poder alcanzar fracciones inspiradas de oxígeno elevadas. En situaciones más graves o que no se corrijan con estos métodos se utilizará la ventilación mecánica invasora o no invasora. En definitiva, el objetivo es conseguir una saturación de oxígeno igual o superior al 90% o bien una PaO₂, en la gasometría arterial, mínima de 60 mm Hg sin aumentar la PaCO₂ a niveles peligrosos. Por supuesto, también habrá que tratar la enfermedad de base con antibióticos, broncodilatadores, esteroides, diuréticos,...

En el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica hay que tener en cuenta, asimismo, una serie de medidas generales. Se recomienda a los enfermos que dejen de fumar. Se debe vigilar la hidratación, pues por el incremento del trabajo respiratorio los pacientes pueden deshidratarse. No se usarán sedantes o hipnóticos por la depresión de los centros respiratorios que provocan, lo cual puede desencadenar una hipoventilación y ello un aumento de la PaCO₂. Cuando los enfermos estén estabilizados deben hacer ejercicio leve/moderado, como pasear a diario media a una hora (dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del grado de disnea). Es claro que el tratamiento de la enfermedad de base es fundamental.

El tratamiento clave de la insuficiencia respiratoria crónica es la oxigenoterapia y, en algunos casos, la ventilación mecánica no invasora. Se ha podido comprobar como la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) modifica las condiciones hemodinámicas, la capacidad de ejercicio, las alteraciones psicológicas y prolonga la vida de este tipo de enfermos. Además, existe una relación directa entre la mejoría y la duración del tratamiento. El objetivo de la OCD es evitar la hipoxia tisular para incrementar la calidad y esperanza de vida. Para indicar la OCD deben cumplirse una serie de premisas, como son: tratamiento correcto y completo de la enfermedad de base, supresión del tabaquismo, situación clínica estable y actitud colaboradora de los enfermos. Los criterios para la indicación de la OCD vienen determinados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR (Tabla 3). La indicación no debe considerarse definitiva hasta llevar al menos tres meses de tratamiento. En cualquier caso, debe replantearse si en algún momento de la evolución la PaO₂ es superior a 60 mm Hg. La cantidad de oxígeno que se debe suministrar en la OCD es la suficiente para lograr una PaO₂ entre 60 - 80 mm Hg y el máximo tiempo posible incluyendo los periodos de sueño y nunca inferior a 15 horas al día. Por supuesto, esto no implica que los enfermos no puedan salir a la calle y hacer su vida lo más normal posible.

Las fuentes de oxígeno disponibles son: cilindros de alta presión, concentradores y oxígeno líquido. Los cilindros son más caros a largo plazo, no son portátiles y crean mayor dependencia a los enfermos; los concentradores son más económicos y dan mayor autonomía a los pacientes, pero tienen los inconvenientes del ruido y que no son adecuados para flujos elevados; el oxígeno líquido es el más fiable y el que da más autonomía a los enfermos, pues pueden salir a la calle con él. El oxígeno

se administra con gafas nasales o mascarilla tipo Ventimark. Las gafas son más cómodas, permiten a los enfermos toser, hablar y comer, la mascarilla se usa, sobre todo, cuando se necesitan fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) más altas.

La ventilación mecánica no invasora, es decir, sin necesidad de intubación endotraqueal, está indicada en algunos casos de insuficiencia respiratoria, como son: exacerbación de EPOC con hipercapnia, insuficiencia respiratoria aguda en fibróticos quísticos, insuficiencia respiratoria crónica en enfermos neuromusculares o con deformidades importantes de la caja torácica y para facilitar y acelerar la retirada de la ventilación mecánica endotraqueal.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Concepto

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una entidad caracterizada por una obstrucción al flujo aéreo no reversible en su totalidad, progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria de los pulmones a gases o partículas nocivas, fundamentalmente el humo del tabaco. Es una enfermedad prevenible y tratable, aunque muy invalidante, que tiene con frecuencia manifestaciones extrapulmonares y comorbilidades asociadas. El término EPOC incluye a la bronquitis crónica y al enfisema. La primera tiene una definición clínica, tos y expectoración más de tres meses al año y dos años seguidos, mientras que el enfisema es una terminología anatomopatológica, aumento anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal y con destrucción de sus paredes. Con el paso de los años o ya desde su inicio pueden aparecer características de ambas entidades, por lo que se emplea el término de EPOC. La EPOC se puede sospechar por la historia de tabaquismo, la presencia de tos, expectoración y disnea. No obstante, para la confirmación diagnóstica es imprescindible una espirometría que ponga de manifiesto una alteración ventilatoria obstructiva, es decir, un FEV_1 disminuido, una FVC normal o algo disminuida y un índice de Tiffeneau (FEV_1/FVC) bajo ($< 70\%$).

Epidemiología

El estudio español IBERPOC en 1999 estimó la prevalencia de EPOC en personas entre 40 y 69 años en 9,1%. En el 2009 otro estudio de nuestro país (EPI - SCAN) calcula la prevalencia de EPOC, en población española entre 40 y 80 años, en 10,2%. Solamente el 27% de los pacientes con EPOC estaban diagnosticados y existía un infratratamiento hasta en el 19% de los casos. En el momento actual la EPOC es la cuarta causa de muerte en el mundo. Se considera que en el 2030 la EPOC será la quinta enfermedad en cuanto a repercusión económica y la tercera como causa de muerte.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista anatomopatológico coexisten la bronquitis crónica y el enfisema. En los grandes bronquios se aprecia una hipertrofia y una hiperplasia de las glándulas mucosas y células caliciformes con hiperproducción de moco y, por tanto, facilidad para las infecciones. Hay un mayor grosor de la capa

Tabla 4. Criterios de ingreso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- Insuficiencia respiratoria
- Neumonía
- Neumotórax
- Tromboembolismo pulmonar
- Falta de respuesta al tratamiento
- Enfermedad grave concomitante
- Alteración estado mental

bronquial (glándulas) con respecto al resto de la pared bronquial (índice de Reid). En los grandes bronquios de la EPOC se produce una descamación epitelial que favorece el aumento de la permeabilidad, descubre las terminaciones nerviosas, con lo que se facilita la broncoconstricción. También se ven alterados los cilios, lo que dificulta la expulsión del moco. En las paredes de estos grandes bronquios puede, asimismo, aparecer edema, infiltrados inflamatorios (leucocitos), incremento del músculo de la pared bronquial y atrofia de los cartílagos.

En los pequeños bronquios se detecta un aumento de las células cebadas, una metaplasia escamosa del epitelio, tapones de moco e infiltrados inflamatorios. En fases más avanzadas de la enfermedad se visualiza hipertrofia del músculo liso e, incluso, fibrosis de la pared. Se pueden detectar también fenómenos de remodelado bronquial con aumento del tejido colágeno, tejido cicatricial y estrechez de la luz de los bronquios.

En los pacientes con EPOC se aprecia en los alvéolos un aumento del volumen distal al bronquiolo terminal, con desaparición del soporte elástico pulmonar. Además, se afectan los vasos pulmonares con engrosamiento de la íntima, aumento del músculo liso e infiltración de la pared vascular por células inflamatorias.

Etiopatogenia y fisiopatología

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC es el tabaco. Se estima que alrededor del 25% de los fumadores tendrán una EPOC. En España la prevalencia de tabaquismo es del 26,4%. El tabaco genera a nivel pulmonar una inflamación (con acúmulo de macrófagos y neutrófilos, fundamentalmente), un desequilibrio proteasa - antiproteasas y un estrés oxidativo.

Desde el punto de vista fisiopatológico se pueden observar tres fenómenos: obstrucción de la vía aérea, pérdida de elasticidad pulmonar y alteración del intercambio gaseoso.

Clínica

En estos enfermos es fundamental hacer una historia de tabaquismo. Habrá que concretar el parámetro paquetes/año (número de años fumando X número de cigarrillos al día/20). Los pacientes con EPOC suelen tener tos crónica matutina con expectoración. Cuando en ellos aumenta la expectoración y, sobre todo, si cambia de color, habrá que sospechar que se ha producido una reagudización infecciosa. La disnea aparece en

Tabla 5. Enfermedades asociadas a *cor pulmonale*

Enfermedades pleura - pulmonares	Enfermedad vasculares pulmonares
EPOC	Alteraciones de la caja torácica
Enfermedades intersticiales	Cifoescoliosis
Enfermedades pleurales	Toracoplastia
Alteración regulación ventilación	
Obesidad mórbida	
Síndrome de apneas/hipopneas del sueño	
Enfermedades neuromusculares	

fases avanzadas de la enfermedad, pero es el síntoma que más preocupa a los enfermos e interfiere mucho con su calidad de vida. Algunos de ellos pueden tener dolor torácico o hemoptisis, por erosiones de la mucosa bronquial debido a la inflamación permanente de los bronquios o por bronquiectasias añadidas. Sin embargo, no hay que olvidar que la mayoría de las personas con EPOC son o han sido fumadores, por lo que la hemoptisis obliga a descartar un cáncer broncogénico. Ciertos síntomas se detectan en las fases finales de la enfermedad, como la anorexia, la pérdida de peso o la intolerancia al ejercicio. En ocasiones, la EPOC se asocia con el síndrome de apneas hipopneas del sueño y hablamos entonces de síndrome de solapamiento. Cuando los pacientes con EPOC se reagudizan hay que tener en cuenta su posible ingreso hospitalario (Tabla 4).

Diagnóstico

El diagnóstico habrá que sospecharlo ante un enfermo fumador con clínica compatible (tos, expectoración, disnea, ruidos torácicos,...), pero su confirmación exige una espirometría. En ella se detecta una alteración ventilatoria obstructiva definida por un cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ tras la prueba broncodilatadora. En la EPOC sería muy importante el diagnóstico precoz pero ello se consigue pocas veces. Esto tiene un origen multifactorial, entre posibles causas estarían: pocos síntomas en las fases iniciales de la enfermedad, escasa información en la población general de esta enfermedad, el fumador, en general, no se concientia el peligro del tabaco y no deja de fumar, apenas se practican espirometrías en Atención Primaria (prueba clave para el diagnóstico). En el enfisema se puede detectar un aumento del volumen residual y de la capacidad pulmonar y una disminución de la difusión. Las pruebas de esfuerzo son muy útiles para la estimación de la capacidad de ejercicio. En el enfisema existe una muy buena correlación entre la tomografía computarizada y la anatomía patológica.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad se ha valorado clásicamente con el FEV_1 , de tal forma que un FEV_1 entre 40 - 50% podría tener una supervivencia estimada a los cinco años del 80%. En cambio, si el FEV_1 es inferior al 40% la supervivencia a los cinco años podría ser del 40%.

Se consideran factores de mal pronóstico el tabaquismo activo, las reagudizaciones frecuentes, la presencia de *cor pulmo-*

nale crónico, la malnutrición y la comorbilidad asociada. Las comorbilidades más frecuentes son la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial y la diabetes.

Celli y colaboradores describieron un índice para determinar el pronóstico de la EPOC, el índice BODE. En él se tiene en cuenta la masa corporal (B: *body mass index*); la obstrucción (O), la disnea (D) y la capacidad de ejercicio (E), analizada esta última mediante la prueba de marcha de seis minutos. Parece ser que el índice BODE podría ser más útil que el FEV_1 en la valoración pronóstica de estos enfermos. Por desgracia, su implantación en la clínica es lenta, probablemente por la prueba de la marcha.

Tratamiento

En el tratamiento de la EPOC es fundamental el manejo integral que contemple el abandono del tabaco, el ejercicio físico, las vacunas antigripal (evidencia B) y antineumocócica (evidencia B) y la optimización del tratamiento. El mero consejo médico logra un 5% de éxitos para que los enfermos dejen de fumar. En cualquier caso, las unidades específicas de tratamiento del tabaquismo son claves en la lucha contra el hábito de fumar en la población.

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de broncodilatadores, preferiblemente por vía inhalada, los cuales mejoran la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, producen alivio sintomático (disnea), y reducen las exacerbaciones, todo ello sin que necesariamente se produzcan cambios significativos en el FEV_1 . Disminuyen la hiperinsuflación pulmonar, no modifican la historia natural de la enfermedad. Entre los broncodilatadores se incluyen:

• Agonistas β_2 :

- *De acción corta (salbutamol, terbutalina)*: producen alivio sintomático rápido. De elección en situaciones agudas.
- *De acción prolongada (salmeterol, formoterol)*: su acción dura aproximadamente 12 horas. Formoterol posee además un rápido inicio de acción, similar al de salbutamol o terbutalina. Su posología (1 - 2 inhalaciones/12 horas) favorece un mejor cumplimiento terapéutico y mejor control de los síntomas nocturnos. Presentan taquifilaxia (disminución de su efecto tras tres meses de empleo).

• Anticolinérgicos:

- *De acción corta (bromuro de ipratropio)*: bloquea los receptores muscarínicos M_2 y M_3 del músculo liso bronquial con acción broncodilatadora. Inicio de acción en 5 - 15 minutos, durando su efecto hasta 8 horas. Dosis habi-

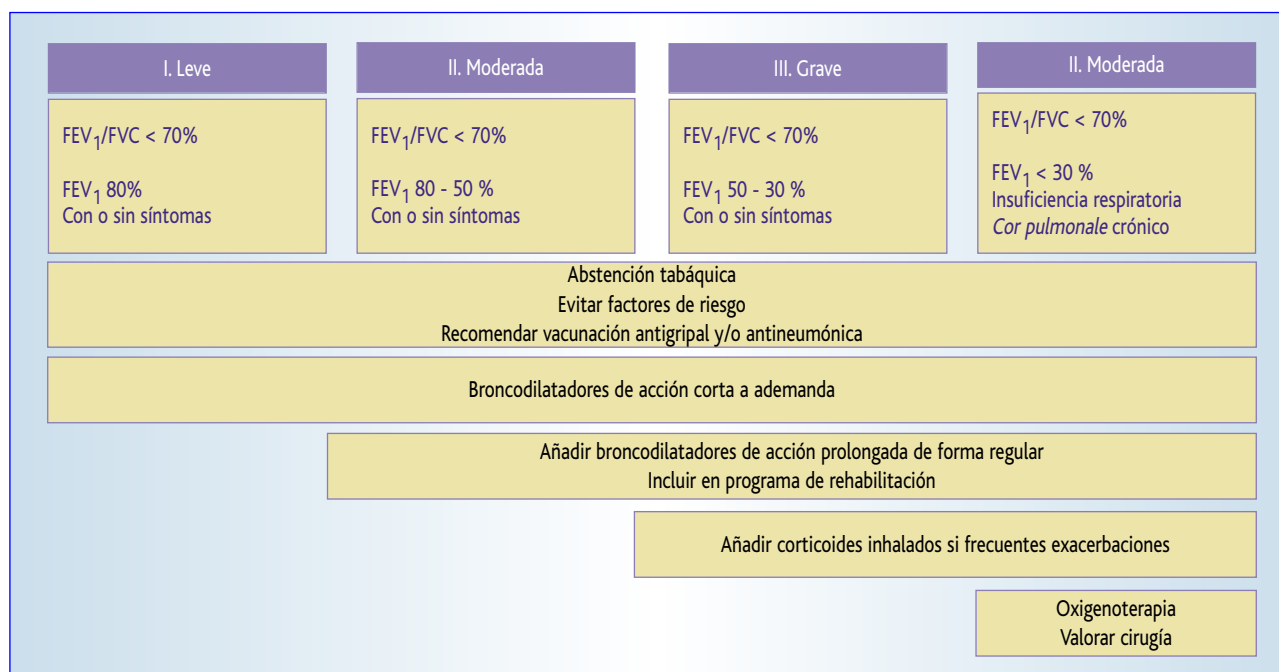


Fig. 1. Tratamiento escalonado de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

tual: 2 - 4 inhalaciones/6 - 8 horas. Indicado principalmente en situaciones agudas.

- De acción prolongada (bromuro de tiotropio): bloquea selectivamente receptores M₃. Mayor potencia farmacológica que el bromuro de ipratropio. Duración de efecto hasta 24 horas.

El efecto secundario más frecuente de los anticolinérgicos es la sequedad bucal. Se deberá tener precaución en caso de hipertrofia prostática o glaucoma. No presentan taquifilaxia, por lo que son el medicamento de primera elección en la EPOC moderada.

- **Metilxantinas (teofilina, aminofilina):** fármaco de segunda elección por tener un menor efecto broncodilatador. Requiere monitorización de niveles plasmáticos por tener un margen terapéutico estrecho.

El uso de medicamentos anti - inflamatorios en la EPOC se fundamenta en su etiopatogenia inflamatoria, aunque su eficacia es menor que en el asma. Aunque existen controversias sobre su uso, no modifican el curso natural de la enfermedad, está descrita una predisposición a mayor número de neumonías (si bien esto sólo se ha demostrado con el uso de fluticasona), están indicados en aquellos pacientes con una EPOC grave, donde han demostrado una disminución del número de exacerbaciones. En este grupo se incluyen:

- **Corticoides inhalados (fluticasona, budesonida, beclometasona):** dosis orientativa: fluticasona 500 µg³/12 horas, budesonida 200 - 400 µg/12 horas.
- **Corticoides orales (metilprednisolona, prednisona, deflazacort):** indicados en las agudizaciones. La dosis recomendada es 0,5 mg/kg de peso durante 1 - 2 semanas. No está indicado un tratamiento a largo plazo.
- Por último comentar que la combinación de budesonida/formoterol con bromuro de tiotropio ha demostrado una mejora en la reducción en la tasa de exacerbaciones e ingresos

hospitalarios, una mejora adicional de la función pulmonar, de la calidad de vida asociada con la salud y de la sintomatología matutina, en comparación con tiotropio solo.

En la EPOC estable se seguirá un esquema terapéutico basado en la gravedad de la enfermedad, según lo mostrado en la Figura 1.

La oxigenoterapia crónica domiciliar, cuando los pacientes con EPOC han desarrollado una insuficiencia respiratoria crónica, es fundamental para corregir la hipoxemia, para aumentar la supervivencia (evidencia A), para mejorar las funciones neurológicas, incrementar la tolerancia al ejercicio y disminuir el número de ingresos.

COR PULMONALE CRÓNICO

Definición

El *cor pulmonale* es el aumento de tamaño del ventrículo derecho secundario a enfermedades del pulmón, del tórax o de la circulación pulmonar. A veces se acompaña de insuficiencia ventricular derecha y una elevación de la presión pulmonar. Aproximadamente el 20% de los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca se deben a insuficiencia ventricular derecha, asociada a *cor pulmonale*. Más de la mitad de los pacientes con enfermedades respiratorias pulmonares obstructivas, fundamentalmente EPOC, tienen *cor pulmonale*.

Fisiopatología

La gravedad del aumento de tamaño ventricular derecho en el *cor pulmonale* es función de la magnitud del incremento de la postcarga. Cuando la resistencia vascular pulmonar está aumentada y es relativamente constante, como en las lesiones

Tabla 6. Principales definiciones del síndrome de apneas - hipopneas del sueño (SAHS)

Origen	Definición	Limitaciones
American Sleep Disorders Association 1990	Apneas e hipopneas recurrentes que se asocian con deterioro clínico manifestado por un aumento de la somnolencia o alteración de la función cardiorrespiratoria	No especifica cuántas apneas o hipopneas son necesarias para producir un problema
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol 1998;34:204-6	Cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS que provocan repetidas desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador	Pondera las manifestaciones clínicas y no especifica el número de eventos necesario para constituir el síndrome
American Academy of Sleep Medicine (AASM). Sleep 1999;22:667-89	1. Un IAH ≥ 5 incluyendo presencia de esfuerzos respiratorios relacionados con <i>arousals</i> más uno de los siguientes, no explicables por otras causas: 2. Excesiva somnolencia diurna 3. Dos o más de los signos: - Asfixias en el sueño - Despertares recurrentes - Torpeza al despertar - Fatiga durante el día - Concentración difícil	Pondera en conjunto el IAH y las manifestaciones. Algunos consideran que el punto de corte de IAH ≥ 5 es excesivamente bajo, especialmente en ancianos

VAS: Vía aérea superior. IAH: Índice apnea - hipopnea

vasculares o parenquimatosas graves de los pulmones, se origina durante el ejercicio físico una elevación del gasto cardíaco que puede aumentar considerablemente la presión en la arteria pulmonar. Este incremento de la presión desencadena cambios estructurales y funcionales en el ventrículo derecho, con hipertrofia, dilatación, insuficiencia tricuspídea secundaria, así como en las arterias y arteriolas de la circulación pulmonar, con tumefacción endotelial, hipertrofia de la capa media y fibrosis.

Etiología

Se clasifica, fundamentalmente, según sea su instauración en agudo y crónico, quedando recogidas las causas fundamentales en la Tabla 5.

Manifestaciones clínicas

Junto a la sintomatología propia de la enfermedad causante, el desarrollo de *cor pulmonale* conlleva una aparición o aumento de la disnea, tos no productiva, dolor en la parte anterior del tórax, debido a dilatación de la raíz de la arteria pulmonar o a isquemia del ventrículo derecho. Con frecuencia se puede observar taquipnea y cianosis por hipoxemia arterial y bajo gasto cardíaco.

En la exploración física se puede escuchar un desdoblamiento fijo o aumento de intensidad del segundo ruido cardíaco, un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea que aumenta con la inspiración y, en algunos casos, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. En el pulso venoso yugular son evidentes ondas a prominentes. Cuando se desarrolla insuficiencia ventricular derecha, son también patentes signos de insuficiencia cardíaca derecha, como son el aumento de la

presión venosa central, hepato - esplenomegalia, edemas maleolares y ascitis.

Entre las pruebas diagnósticas, la radiología muestra un aumento de los vasos hiliares, índice cardiorrástico incrementado, a expensas del ventrículo derecho, y elevación de la relación entre el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo. En el electrocardiograma se puede encontrar una onda P pulmonar, desviación del eje a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho.

La ecocardiografía permite medir el espesor de la pared del ventrículo derecho y muestra el crecimiento de la cavidad ventricular en relación con la izquierda. El tabique interventricular puede estar desplazado hacia la izquierda. La presión sistólica del ventrículo derecho se calcula midiendo el flujo regurgitante tricuspídeo máximo, mediante *Doppler*.

El cateterismo cardíaco derecho puede ser necesario en determinados procesos para medir con precisión las presiones vasculares pulmonares, determinar la resistencia vascular pulmonar, así como su respuesta a vasodilatadores. Está indicado en pacientes con *cor pulmonale* para excluir cardiopatías congénitas, aquellos con instauración aguda u obstrucción de la vasculatura pulmonar por embolia.

Tratamiento

El tratamiento, en general, se basa en el de la patología que lo haya causado. Si bien, se deberán instaurar medidas de soporte, como la oxigenoterapia, en aquellos casos que sea preciso, diuréticos, para combatir la insuficiencia cardíaca derecha y, cuando sea necesario, inotrópicos como la digoxina.

Tabla 7. Definiciones de los principales eventos respiratorios

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción del 90% de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración en presencia de continuo esfuerzo respiratorio detectado por la bandas toracoabdominales
Apnea central	Ausencia o reducción del 90% de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectada por la bandas toracoabdominales
Apnea mixta	Evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo
Hipopnea	Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración, acompañada de una desaturación 3% y/o un <i>arousal</i> en el EEG

Tabla 8. Síntomatología del síndrome de apneas - hipopneas del sueño (SAHS)

Diurnos	Nocturnos
Excesiva somnolencia diurna	Ronquidos
Cansancio crónico	Apneas observadas
Cefalea matutina	Episodios asfícticos
Irritabilidad	Movimientos musculares anormales
Apatía	Diaforesis
Depresión	Despertares frecuentes
Dificultad de concentración	Nicturia (adultos)
Pérdida de memoria	Enuresis (niños)
Disminución de la libido	Pesadillas
	Sueño agitado
	Insomnio

SÍNDROME DE APNEAS - HIPOPNEAS DEL SUEÑO

Definición y concepto

El síndrome de apneas - hipopneas del sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación del paso del aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico - funcional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares, que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos. En la Tabla 6 se recogen las principales definiciones en la bibliografía médica.

En 1976 Guilleminault y colaboradores introdujeron el término de síndrome de apnea del sueño, definiendo el concepto de apnea como el cese completo de la señal respiratoria de al menos 10 segundos de duración. El tiempo de 10 segundos fue adoptado por consenso, estando basado en un grupo de sujetos normales. Sin embargo, este concepto no contempla la presencia de desaturaciones asociadas, despertares transitorios o *arousals*, la edad e, incluso, podría ser diferente en hombres que en mujeres. Además, no tiene en cuenta la comorbilidad asociada, como las enfermedades respiratorias y/o cardíacas. A pesar de estas limitaciones el concepto de apnea se ha mantenido hasta la actualidad, con la única salvedad de que el cese total actualmente, con los modernos equipos con señales de alta sensibilidad no suele verse. Es por ello que, en general, se acepta como apnea cuando el cese de la señal respiratoria es mayor del 90%.

Más tarde Kurtz y colaboradores hablan del concepto de hipopnea para referirse a la reducción parcial de la señal respiratoria, que cursaba con desaturación, comprobando que sus repercusiones eran similares a las apneas. Hoy en día, la definición más aceptada de hipopnea es la de la Academia Americana del Sueño (AASM), considerándola como una reducción claramente significativa de la señal respiratoria (entre en 30 y un 90%), que cursa con una disminución de la saturación de al menos un 3% y/o en microdespertar transitorio electroencefalográfico.

En la Tabla 7 se expone un resumen de las diferentes definiciones de los eventos respiratorios. Tanto las apneas como las hipopneas pueden ser obstructivas cuando se acompañan de un aumento del esfuerzo respiratorio en la banda toracoabdominal, centrales si este esfuerzo no está presente, y mixtas, como combinación de ambos, siendo frecuente un comienzo como central y que terminen con un componente obstructivo.

El número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño es lo que se conoce con el índice de apnea - hipopnea (IAH). Un IAH mayor de 5 - 10 se considera como patológico. Sin embargo, un IAH anormal no define un SAHS por sí mismo. Recientemente la AASM ha definido el SAHS como la presencia de un índice de un IAH mayor de 5, asociado con síntomas y signos clínicos relevantes.

Fisiopatología

La fisiopatología de SAHS es compleja y todavía no bien conocida. La estabilidad en el calibre de la vía aérea superior (VAS) depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores, que normalmente se activan de forma rítmica

Tabla 9. Escala de somnolencia de Epworth

	Señale la respuesta que se asemeje más a su situación actual			
	<i>Nunca se adormilaría</i>	<i>Pocas posibilidades de dormirse</i>	<i>Es posible que se adormilase</i>	<i>Muchas posibilidades de dormirse</i>
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, inactivo, en un lugar público	0	1	2	3
Como pasajero en un coche una hora seguida	0	1	2	3
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico	0	1	2	3
Suma total de puntos:				

con cada proceso inspiratorio. Cuando la fuerza producida por estos músculos es sobrepasada por la presión negativa generada por la actividad inspiratoria del diafragma y músculos intercostales, la VAS se colapsa. Existen diversos factores que favorecen este colapso, entre los que se incluyen:

- Factor anatómico: reducen el calibre de la VAS predisponiéndola al colapso. La micrognatia, por ejemplo, lleva la base de la lengua hacia atrás, interfiriendo en la eficacia muscular del geniogloso. La obesidad y el depósito de grasa entre las fibras de la musculatura del cuello reducen su capacidad contráctil.
- Factor muscular: entre éstos se incluyen una actividad dilatadora anormal de la musculatura faríngea, demostrado mediante estudios electromiográficos, así como una discordancia con la contracción diafragmática.
- Factor neurológico: cambios en la estabilidad del sistema del control respiratorio y el descenso del volumen pulmonar en el sueño también pueden desempeñar un papel en su patogenia. A este respecto, cabe destacar que incluso en individuos con una VAS estrechada, el tono de la musculatura faríngea la mantiene permeable en vigilia, apoyando el hecho de que el SAHS es una alteración que depende de mecanismos del sueño, guardando una estrecha relación con una correcta coordinación de la sincronización y de la intensidad de la musculatura inspiratoria y los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores.

Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos más relevantes se deben a la hipoxemia que condiciona las apneas e hipopneas y a la distorsión de la arquitectura del sueño, que conduce a la hipersomnia diurna, dishabilidades cognitivas y alteraciones neuropsiquiátricas.

En general, el biotipo del paciente con SAHS, es una persona obesa, aunque la enfermedad no es exclusiva de éstos, ronca-

dor con una excesiva somnolencia diurna con relevancia clínica. Entre los factores de riesgo se incluyen:

- El sexo, con una relación varón/mujer de 3:1 en las edades medias de la vida, con tendencia a igualarse después de la menopausia.
- La obesidad.
- Factores agravantes, como el consumo de alcohol, el tabaquismo y la postura de sueño, especialmente el decúbito supino.

Durante el sueño de un paciente con SAHS se repite cíclicamente los siguientes eventos: sueño, apnea - hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea-hipopnea. Este ciclo da lugar a una fragmentación del sueño, con mal descanso nocturno y favoreciendo las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad, como la excesiva somnolencia diurna, trastornos de conducta y de la personalidad.

Los síntomas más frecuentes quedan recogidos en la Tabla 8, siendo los más frecuentes la excesiva somnolencia diurna, ronquidos y las pausas respiratorias durante el sueño. En los casos más graves pueden aparecer trastornos de la concentración, cansancio, cefaleas de predominio matutino y nicturia. En algunas ocasiones, la excesiva somnolencia durante la conducción puede condicionar accidentes de tráfico. Con frecuencia presentan hipertensión arterial, antecedentes de cardiopatía isquémica, disminución de la libido o impotencia y sensación asfíctica nocturna.

El síntoma diurno más frecuente y a lo que se debe la mayoría de las consultas es la excesiva somnolencia diurna (ESD). Es difícil de medir, pero se acepta una definición de consenso como la tendencia a dormirse en situaciones involuntarias o inapropiadas. Existen diversas situaciones en que la ESD se considera fisiológica, como en el embarazo, tras ejercicio físico intenso o la postprandial. Hay múltiples formas de medir la ESD, tanto de forma objetiva como subjetiva:

Tabla 10. Indicaciones de tratamiento del síndrome de apneas - hipopneas del sueño (SAHS)

IAH superior a 30, con síntomas secundarios notorios o con patología vascular relevante: el tratamiento consistirá en medidas higiénico - dietéticas y CPAP.
IAH superior a 30, sin síntomas referidos por el paciente o sus familiares, o sin factores de riesgo importantes: en principio, la terapéutica con CPAP no está indicada en la actualidad; acaso deberá individualizarse.
IAH inferior a 30, con síntomas notorios secundarios a las apneas/hipopneas, y/o con patología cardiovascular asociada, y una vez excluidas otras patologías: aparte de las medidas generales, la aplicación de CPAP se individualizará en cada caso.
IAH inferior a 30, roncador, sin clínica acusada, o sin patología cardiovascular asociada: se aconsejarán las medidas higiénico - dietéticas del sueño y control de la evolución.

- Mediciones objetivas de la ESD:

1. Test de latencia múltiple del sueño. Mide el tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido cuando se encuentra en unas condiciones favorables y potencialmente inductoras de sueño. Es el test de referencia para la medición objetiva de la ESD.
2. Test de mantenimiento de la vigilia. Es una variante del anterior y cuantifica la habilidad del sujeto para permanecer en vigilia mediante la medición de su capacidad para estar despierto en condiciones de baja estimulación.
3. Test de OSLER (*Oxford Sleep Resistance*). Más simple que el anterior, mide la habilidad para mantener la vigilia en condiciones de baja estimulación, pero sin monitorizar variables neurofisiológicas.
4. Test de vigilancia motriz. Evalúa el tiempo de reacción del sujeto en respuesta a un estímulo visual. Considera la capacidad para mantener la atención, la cual se encuentra influida por la ESD.

- Mediciones subjetivas de la ESD:

Se trata de la forma más sencilla y aceptada como valoración inicial y en el seguimiento de todo paciente con sospecha de SAHS. Para ello se diseñó la escala de somnolencia de Epworth, elaborada para ser realizada por el paciente (Tabla 9). Se trata de una escala de ocho preguntas, donde se exponen diferentes situaciones, debiendo el sujeto establecer qué posibilidades tendría de dormirse en cada una. Se puntúa de 0 a 24, considerándose anormal cuando el resultado es igual o superior a 12.

La prevalencia de la ESD es muy elevada, pudiendo ser secundaria a múltiples causas, tales como el síndrome de la insuficiencia de sueño, trabajos a turnos, consumo de alcohol, empleo de medicación sedante, enfermedades psiquiátricas, neurológicas o alteraciones del ritmo circadiano. Por otra parte, la ESD puede estar ligada a patología primaria, que aunque no frecuente, es necesario descartar en el diagnóstico diferencial, como es el caso de la narcolepsia, la hipersomnia diurna idiopática, las hipersomnias recurrentes y el síndrome de piernas inquietas.

Entre los síntomas nocturnos, los ronquidos y las pausas respiratorias repetidas durante el sueño son los más importantes. El ronquido más frecuentemente asociado al SAHS es el que se acompaña de ruidos asfícticos y sonido entrecortados. Las pausas respiratorias se definen como las apneas o hipopneas observadas por el compañero, que suelen terminar con sonidos asfícticos e, incluso, con movimientos de todo el cuerpo.

Diagnóstico

Una buena historia clínica donde se recojan todos los antecedentes previos de enfermedades y, sobre todo, de toma de medicación sedante, horario laboral, hábito de sueño, clínica cardinal de somnolencia excesiva, cefaleas de predominio matutino, dificultad de concentración,... asociada a variables antropométricas como la medición del diámetro del cuello, índice de masa corporal, presencia de micro o retrognatia y orofaringoscopia directa para detectar hipertrofia del paladar blando o amígdalas, serán de gran ayuda para estimar el nivel de sospecha diagnóstica que permita establecer el tipo de prueba de sueño que se debe hacer. Esto permitirá también dar prioridad a los pacientes en lista de espera con alta sospecha de enfermedad y no efectuar estudios en casos de baja probabilidad clínica.

En general, se considera que un paciente que tiene ronquidos entrecortados, con pausas asfícticas, ESD o cansancio crónico no atribuible a otras causas nos debe hacer sospechar un SAHS y es indicación de una prueba de sueño. Entre los métodos diagnósticos de SAHS figuran la polisomnografía convencional y la poligrafía respiratoria.

Polisomnografía convencional. Es el método de elección para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS. En ella se registran de forma simultánea variables neurofisiológicas y respiratorias que permitan evaluar la cantidad y calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. Esta prueba deberá hacerse en horario nocturno o en el habitual del sueño del sujeto, con un registro no menor de 6,5 horas y que incluya por lo menos 180 minutos de sueño.

Poligrafía respiratoria. Consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas, sin evaluar los parámetros neurofisiológicos. Es un sistema aceptado como diagnóstico del SAHS, teniendo la ventaja de que se trata de un método más simple y barato. En teoría, los pacientes más aptos para este tipo de prueba son aquellos con una baja probabilidad clínica de SAHS, ya que en su mayoría se podrá descartar la enfermedad y aquellos otros con una alta probabilidad clínica, en quienes se podrá establecer el diagnóstico con suficiente grado de certeza. La principal desventaja es que no permite evaluar las variables neurofisiológicas. En consecuencia, no se conoce la calidad y cantidad de sueño, por lo que el número de eventos no puede dividirse por el número de horas de sueño, sino por el tiempo de registro en cama, lo que tiende a infraestimar la gravedad del SAHS. Sin embargo, el sueño se puede inferir con la ayuda de otros

Tabla 11. Criterios de reversibilidad y variabilidad del asma bronquial

	$FEV_1 \text{ post Bd} - FEV_1 \text{ pre Bd} \geq 200 \text{ ml}$
Reversibilidad	$y \text{ } FEV_1 \text{ post Bd} - FEV_1 \text{ pre Bd} \times 100 \geq 12\%$ $FEV_1 \text{ pre Bd}$
Variabilidad	$PEF \text{ max} - PEF \text{ mín} / (PEF \text{ max} + PEF \text{ mín} / 2) > 20\%$ número de días
Bd: broncodilatación; FEV_1 : volumen espiratorio en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo	

canales, como el de ronquido, la posición, las bandas de esfuerzo toracoabdominal y la actimetría.

Tratamiento

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha elaborado unas recomendaciones para el tratamiento del SAHS, las cuales quedan recogidas en la Tabla 10. Entre las medidas terapéuticas del SAHS se encuentran las siguientes:

1. Medidas higiénico - dietéticas. Son las primeras opciones a instaurar en los pacientes con SAHS y, en ocasiones, pueden solventar los problemas. Se debe recomendar a los pacientes ejercicio físico y pérdida de peso, ya que no solamente son excelentes y el tratamiento más inteligente para el SAHS, sino que son imprescindibles y óptimos para la salud en general. Dentro de las medidas higiénico - dietéticas se incluyen los siguientes puntos: pérdida de peso, dormir en decúbito lateral, evitar sedantes, tabaco y alcohol, así como mantener unas horas adecuadas de sueño.
2. Tratamiento de la obstrucción nasal. Éste es un fenómeno presente en un alto porcentaje de pacientes con SAHS (50 - 60%), además de ser un efecto secundario común del tratamiento con CPAP. La contribución de la obstrucción nasal en la génesis de las apneas no es un factor aclarado completamente, pero en principio, empeora el número de apneas/hipopneas. Es importante estudiar otros defectos anatómicos como tabique desviado, poliposis, rinitis alérgica o vasomotora.
3. Tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior. Es el tratamiento de elección para los pacientes sintomáticos con SAHS grave. Consiste en la aplicación de presión positiva continua por vía nasal (CPAP), mediante un aparato que genera constantemente un flujo de aire que a través de una tubuladura llega a una máscara, habitualmente nasal. Este flujo genera una presión en el interior de la mascarilla que se transmite a la vía aérea superior impidiendo su colapso. Cada paciente precisa de una presión determinada de CPAP, por lo que ésta será determinada individualmente mediante un estudio nocturno. Es un tratamiento altamente eficaz y satisfactorio, mejorando el paciente de forma marcada desde los primeros días de instauración.
4. Cirugía en el tratamiento del SAHS. El papel de la cirugía en esta patología es controvertido, con pocos estudios de eficacia a largo plazo. Los criterios de selección de los pacientes subsidiarios de cirugía serían aquellos con un SAHS moderado - grave, con intolerancia a CPAP y altera-

ción anatómica específica, bien de partes óseas (maxilo-mandibular) o blandas (hipertrofia amigdalina, úvula,...). Entre las diferentes modalidades de cirugía se encuentran: adenoamigdalectomía, osteotomía mandibular y avance maxilo - mandibular, glossectomía media y lingua-plastia, traqueotomía y la uvulopalatofaringoplastia. Esta última es la técnica más conocida y utilizada, consistiendo en ampliar el área retropalatal mediante la resección de la úvula y parte del paladar blando, tensando las paredes laterales de la faringe.

5. Dispositivos orales. Existen dos tipos, los retenedores de lengua y las férulas de avance mandibular. Los más utilizados son los segundos, cuyo uso está recomendado en roncadores simples y en pacientes con SAHS leve o moderado que no toleran la CPAP. El porcentaje de eficacia oscila entre el 32% y el 75% en pacientes seleccionados.

ASMA BRONQUIAL

Definición

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, condicionada en parte por factores genéticos, en cuya patogenia intervienen numerosas células y mediadores inflamatorios y que cursa con una obstrucción variable al flujo aéreo, parcial o totalmente reversible, ya sea de forma espontánea o con tratamiento, e hiperrespuesta bronquial.

Prevalencia

Varía ostensiblemente de una zona a otra, oscilando entre el 2% de Estonia y el 12% de Australia. En nuestro país, según el estudio IBERPOC, se sitúa en el 4,9% en el grupo de edad de 40 a 70 años, con tasas variables según la zona, oscilando desde el 4,7% en Albacete al 1% en Huelva. Otro estudio en pacientes pediátricos, ISAAC, ha constatado un incremento significativo de la sintomatología asmática entre 1993 y 2002, en el grupo de edad de 6 - 7 años, permaneciendo en rango similar en el grupo de niños más mayores, 13 - 14 años.

Patogenia y fisiopatología

La inflamación de las vías respiratorias conduce a obstrucción e hiperrespuesta bronquial. En el asma el patrón de inflamación es similar al de otras enfermedades alérgicas produciéndose:

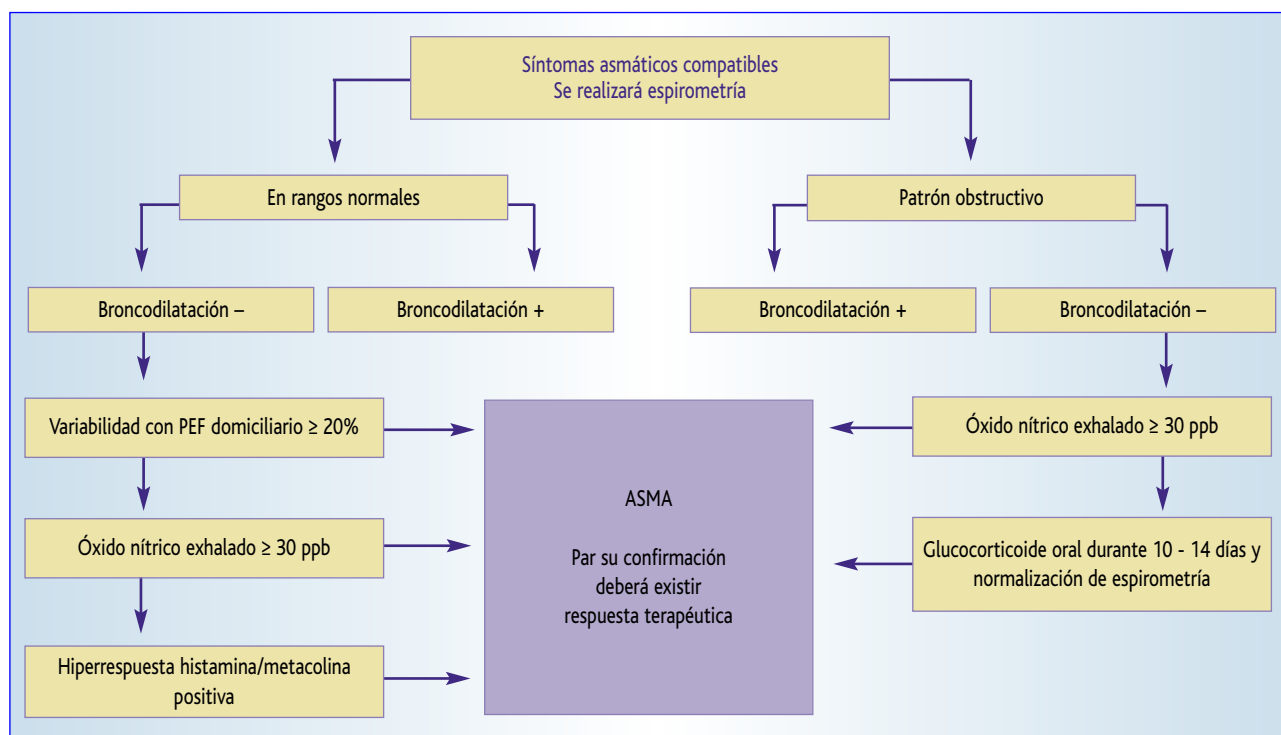


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico del asma.

- Activación de los mastocitos, que liberan cisteinileucotrienos, potentes broncoconstrictores.
- Aumento del número de eosinófilos, célula fundamental en la inflamación asmática, estando su número relacionado con la gravedad, liberando sustancias responsables del daño epitelial y mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.
- Elevación de los linfocitos T cooperadores, con perfil Th2 que liberan citocinas, fundamentalmente interleucina 5 (IL - 5), que promueve la activación del eosinófilo, IL - 4 necesaria para la diferenciación a linfocito Th2, e IL - 13, que junto a la anterior es necesaria para la síntesis de inmunoglobulina E, responsable de la activación de la reacción alérgica.
- En algunos casos, como en el asma grave, en las exacerbaciones, exposición a tabaquismo, o en el asma ocupacional, puede encontrarse un aumento de los neutrófilos.

El hecho fisiológico fundamental del asma es el estrechamiento de la vía aérea, generado por la hipertrofia y contracción muscular, edema de la vía aérea secundario a la liberación de mediadores inflamatorios y la hipersecreción mucosa. Existen numerosos desencadenantes de la broncoconstricción, entre los más frecuentes se encuentran las infecciones respiratorias, el tabaco, los alérgenos, el ejercicio físico, fármacos, sinusitis y el reflujo gastroesofágico.

La variación o fluctuación de los síntomas y la función pulmonar en el tiempo es una característica del asma, denominándose variabilidad, que se puede determinar con la medida diaria del flujo espiratorio máximo (PEF). Otra característica de la enfermedad, aunque no exclusiva, es la hiperrespuesta bronquial, definida como la respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos.

Conforme la enfermedad se hace más persistente y la inflamación progresa, se observan otros cambios en el epitelio bronquial, con engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa, proliferación y dilatación de los vasos, asociándose con una pérdida progresiva de la función pulmonar, que no se previene o no es del todo reversible con la medicación. Este fenómeno se conoce con el nombre de remodelado.

Diagnóstico

Se basa ante la presencia de síntomas y signos clínicos característicos, como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada y provocados por diferentes desencadenantes. Ninguno de estos síntomas es específico de asma, por lo que junto a una clínica característica se necesitará alguna prueba objetiva, habitualmente la espirometría, que demuestra obstrucción al flujo aéreo reversible. En la Figura 2 se muestra un algoritmo de diagnóstico del asma.

La espirometría, como se ha dicho, es la prueba diagnóstica de primera elección. En ella se deberá objetivar una alteración obstructiva, disminución del cociente entre el flujo espirado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC), la reducción del FEV_1 confirma y gradúa la obstrucción. Se deberá de practicar una prueba de broncodilatación con 3 - 4 inhalaciones de 100 µg de salbutamol. Los criterios de reversibilidad se encuentran en la Tabla 11.

La variabilidad también resulta esencial en el diagnóstico y control del asma. El índice más recomendable es la amplitud

Tabla 12. Clasificación del control del asma

	Bien controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente controlada Cualquier medida en cualquier semana	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si $\geq$ características de asma parcialmente controlada
Limitación actividad física	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio (rescate)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar			
– FEV ₁	$> 80\%$ del valor teórico	$< 80\%$ del valor teórico	
– PEF	$> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas			
– ACT	≥ 20	16 - 19	≤ 15
– ACQ	$\leq 0,75$	$\geq 1,5$	no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

GEMA 2009

Tabla 13. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados

	Inicio	Acción máxima	Duración
Acción corta			
- Salbutamol	3 - 5	60 - 90	180 - 360
- Terbutalina	3 - 5	60 - 90	180 - 360
Acción larga			
- Salmeterol	20 - 45	120 - 140	660 - 720
- Formoterol	3 - 5	60 - 90	660 - 720

Tiempo expresado en minutos

del PEF con respecto a la media promediada, analizado durante un mínimo de dos semanas. Una variabilidad mayor del 20% es diagnóstica de asma (Tabla 11).

La identificación de la hiperrespuesta bronquial mediante la inhalación de agentes químicos inespecíficos como la histamina o la metacolina puede resultar de ayuda en pacientes con sospecha de asma y función pulmonar normal.

El óxido nítrico exhalado mide de una forma no invasora la inflamación de la vía aérea. Por lo tanto, su aumento, junto con una clínica compatible y en ausencia de otras patologías que lo eleven, puede ayudar al diagnóstico de asma.

Clasificación del asma

La clasificación más empleada habitualmente y aceptada es en función de la gravedad, dividiéndose en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, moderada y grave (Tabla 12). Esta clasificación es útil en la evaluación inicial porque la elección del tratamiento, dosis y pauta dependerá de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, ésta no es una característica constante, por lo que habrá que reevaluarla periódicamente.

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento es lograr y mantener el control de la enfermedad, prevenir exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, además de reducir la mortalidad. Para ello se dispone de diferentes fármacos, clasificados generalmente como de mantenimiento y de rescate.

Entre los fármacos de mantenimiento se incluyen: los glucocorticoides inhalados o sistémicos, que son el tratamiento de elección a partir del segundo escalón terapéutico, ya que tratan la inflamación subyacente, los antileucotrienos, los agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga, teofilinas de acción retardada y anticuerpos monoclonales anti - IgE.

Los fármacos de alivio o rescate se usarán a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de una forma rápida. Entre ellos se encuentran los β_2 adrenérgicos de acción corta (Tabla 13) y anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio.

Los diferentes escalones terapéuticos del asma quedan recogidos en la Figura 3. Los fármacos para el asma pueden administrarse por distintas vías, pero las ventajas de la vía inhalada,

		BAJAR ← → SUBIR					
		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
Elección			Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + β2 agonista acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + β2 agonista acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + β2 agonista acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + β2 agonista acción larga
Otras opciones			Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias Glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno	Añadir: Antileucotrieno, teofilina y/o anticuerpo anti Ig - E	Añadir: Glucocorticoides orales Añadir: Antileucotrieno, teofilina y/o anticuerpo anti Ig - E
		β2 agonista acción corta a demanda	β2 agonista acción corta a demanda	β2 agonista acción corta a demanda	β2 agonista acción corta a demanda	β2 agonista acción corta a demanda	β2 agonista acción corta a demanda

Fig. 3. Escalones terapéuticos del tratamiento del asma.

facilidad de uso, pocos efectos adversos sistémicos y buena distribución pulmonar, hacen que ésta sea de elección. Entre los dispositivos más empleados, se encuentran los cartuchos presurizados, preferiblemente con cámara espaciadora y los inhaladores de polvo seco (Accuhaler®, Turbuhaler®, Handihaler®, Aerolizer®,...). En cada dispositivo podrá existir un único fármaco, o si el escalón terapéutico lo requiere, se podrán utilizar aquellos dispositivos con dos fármacos en combinación, en general un $\beta 2$ adrenérgico de acción larga y un corticoide inhalado. A este respecto existen las siguientes combinaciones: budesonida con formoterol, en dispositivo turbuhaler®, beclometasona con formoterol en cartucho presurizado y fluticasona con salmeterol en disco accuhaler® o cartucho presurizado.

En todos los escalones se tendrá que recurrir a un $\beta 2$ adrenérgico de acción corta para tratamiento de los síntomas agudos. Otra opción, disponible a partir del tercer nivel terapéutico sería la combinación con budesonida y formoterol, que al presentar un inicio de acción tan rápido con salbutamol o terbutalina, podría emplearse en terapia de mantenimiento y de rescate (SMART® *Symbicort maintenance and reliever therapy*). Dicha estrategia proporciona una reducción de las agudizaciones y un mejor control del asma, con una menor cantidad de glucocorticoides inhalados.

Bibliografía

- Cabrera Navarro P, Rodríguez de Castro F. Manual de enfermedades respiratorias. Ed. Unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias. Las Palmas. 2005.
- Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J. Medicina Respiratoria. Ed Aula Médica. 2ª edición. Madrid. 2006.
- Carlos Villasante C. Enfermedades respiratorias. 2ª ed. Ed. Aula médica. Madrid. 2009.
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;140:833-9.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2008. <http://www.goldcopd.org>.
- Peces Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;5:271-81.
- Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009.
- Álvarez-Sala R. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, más allá de los pulmones. *Rev Clin Esp* 2010.
- Perezagua Clamagirand C, Collado Yurrita L. Tratado de Medicina Interna. Ed Ariel. Barcelona. 2005.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*.
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C,

- et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34:641-7. 2009;374:712-9.
- FT Seretide
- Estudio CLIMB. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in COPD Patients. Welte T et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-750.
- Caminero Luna JA, Fernández Fau L. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Ed. Editores Médicos, S.A. Madrid. 1998.
- De Miguel Díaz J, Álvarez-Sala Walther R. Manual de Neumología Clínica. Ed. Ergón. Madrid. 2009.
- Álvarez-Sala Walther JL, González Mangado N. Trastornos respiratorios del sueño. Ed. Ergón. Madrid. Monografías NEUMOMADRID 2004;VI.
- Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. SEPAR. Ed. Doyma. Barcelona. 2007.
- Durán J, Puertas F, Pin G, et al. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Grupo español de sueño (GES). *Arch Bronconeumol* 2005;41(Suppl 4):5-107.
- Durán-Cantolla J, Mar J, De La Torre G, et al. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del estado español. *Arch Bronconeumol* 2004;40: 259-67.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force-Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-89.
- Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 2009. Editorial Luzán 5. Disponible en www.gemasma.com.
- Sobradillo V, Miratvilles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España_ prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-66.
- Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales M, García de Andoaín N. Variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol* 2005;41:659-66.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martínez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.

Estudio básico de la función respiratoria

S. Alcolea

Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

En los últimos años se han realizado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares y la fisiopatología de las enfermedades respiratorias. A pesar de ello, las pruebas funcionales respiratorias continúan siendo uno de los pilares en los que se asienta el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los enfermos.

Sus principales indicaciones consisten en evaluar síntomas, signos o alteraciones de laboratorio, caracterizar el curso clínico de enfermedades, valorar intervenciones terapéuticas, establecer el pronóstico, estimar el riesgo preoperatorio, determinar el grado de incapacidad laboral y estudiar el estado de salud.

En este capítulo se pretende efectuar una revisión de las bases conceptuales, metodología e interpretación clínica de las principales técnicas realizadas en un laboratorio de exploración funcional respiratoria.

Espirometría

El término fue acuñado por Lavoisier en el siglo XVIII, que etimológicamente significa "medida del aliento o respiración". Posteriormente, en 1846 John Hutchinson diseñó el primer espirómetro, describiendo la técnica de la capacidad vital. En 1947 Tiffeneau y Pinelli describieron en París el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, así como su relación con la capacidad vital, dos parámetros que observaron estaban alterados en los procesos obstructivos.

La espirometría consiste en el análisis, bajo circunstancias controladas, de la magnitud absoluta de los volúmenes pulmonares y la rapidez con que éstos pueden ser movilizados (flujos aéreos).

Hasta hace pocos años los parámetros eran derivados del trazado del volumen y del volumen - tiempo, intentando derivar valores de flujo a partir de estos trazados. El desarrollo de los neumotacógrafos ha permitido el registro simultáneo del flujo y del volumen, facilitando la representación de las dos figuras clásicas de la espirometría, la de volumen - tiempo y flujo - volumen (Fig. 1).

Clásicamente se han considerado dos tipos de parámetros: estáticos y dinámicos. Los parámetros estáticos más habitua-

les quedan reproducidos en la Figura 2. Estos volúmenes quedan recogidos al realizar una espirometría lenta.

Los parámetros dinámicos se obtienen al realizar la maniobra de capacidad vital forzada (espiración máxima y rápida desde una situación de inspiración máxima) (Fig. 1). En este trazado se mide el volumen de aire expulsado durante la maniobra de espiración forzada (FVC) y el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra (FEV₁). Este último depende de la edad, talla, raza y peso del individuo, siendo normalmente > 80% de la FVC. Otro parámetro que se mide es el flujo máximo mesoespiratorio, expulsado entre el 25 - 75% de la FVC (FEF_{25-75%}), que, aunque discutido, parece ser un marcador de obstrucción de pequeña vía aérea, considerándose normal si es > 65% de la FVC. La curva flujo - volumen aporta algunos parámetros exclusivos, entre los que destacan el flujo espiratorio máximo (PEF) y otros flujos instantáneos. El PEF, máximo flujo registrado en la espiración, se encuentra reducido en caso de obstrucción de la vía aérea o si se realiza un pobre esfuerzo respiratorio. Hoy en día, con aparatos sencillos, denominados "peak - flow meters" o medidores de pico de flujo, es posible medir un análogo del PEF, utilizándose en el control evolutivo de los enfermos asmáticos. Los flujos instantáneos se calculan respecto a la FVC, denominándose flujos mesoespiratorios al 25, 50 ó 75% de la espiración (MEF_{25%}, MEF_{50%}, MEF_{75%}), presentando cierta utilidad en la detección precoz de la obstrucción al flujo aéreo.

Procedimiento

Existen recomendaciones publicadas por diversos organismos para la correcta realización de una espirometría. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), aconseja dar previamente instrucciones al paciente, colocarlo sentado, erecto, y sin cruzar las piernas, aplicarle unas pinzas nasales, utilizar una boquilla no deformable y realizar un mínimo de tres maniobras satisfactorias y un máximo de ocho. La selección de las maniobras se hará en función de que tengan un inicio, trazado y finalización satisfactorios, no debiendo existir una diferencia superior al 5% o a 100 ml, entre las dos mejores curvas de las tres aceptadas. Se elegirán como parámetros la FVC y el FEV₁. A pesar de que los espirómetros actuales realizan en muchos casos la selección de las curvas de modo automático, la capacitación del técnico que lleva a cabo las pruebas es fundamental para conseguir que el paciente efec-

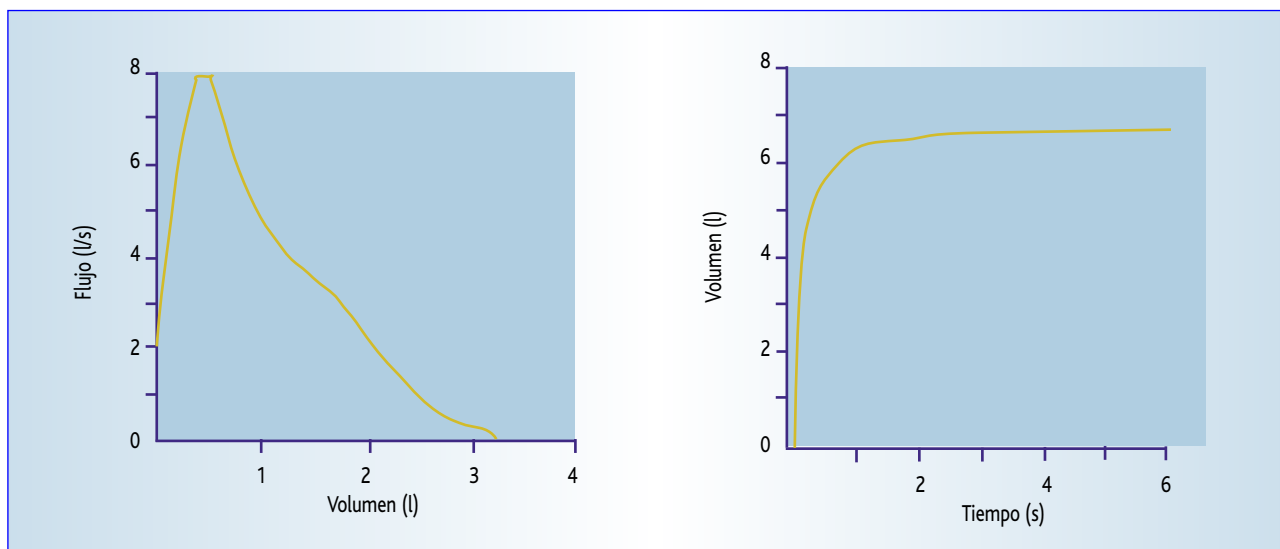


Fig. 1. Representación de las curvas flujo-volumen (izquierda) y volumen tiempo (derecha).

túe una buena maniobra de capacidad vital forzada y para identificar artefactos en su realización.

Los errores más frecuentes son:

- Mal comienzo de la espiración con un incremento lento del flujo (afecta sobre todo al PEF).
- Tos en el primer segundo de la maniobra.
- Finalización brusca de la FVC. Este problema puede deberse a insuficiente tiempo espiratorio cuando existe una obstrucción importante o a un equipo con un umbral de detección del flujo alto. Es una de las causas más frecuentes de falsas restricciones.
- Cierre de glotis que produce un cese en el flujo.
- Obstrucción de la boquilla. En los equipos neumotacógraficos es muy importante controlar continuamente el estado de la membrana, para asegurarse de que no hay depósitos de saliva o secreciones, que suelen originar un aumento de las resistencias y flujos falsamente altos. Lo más adecuado para evitar este problema es colocar previamente un filtro bacteriano para atrapar estas partículas.

Indicaciones

En general, esta prueba debería realizarse en todo paciente con síntomas respiratorios. Es útil en determinar la naturaleza de su afección, la gravedad y la respuesta al tratamiento. Sus indicaciones son:

- Ayuda para establecer el diagnóstico de la enfermedad.
- Evaluación pronóstica.
- Monitorización del tratamiento.
- Evaluación preoperatoria en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de alto riesgo de tórax o abdominal alta.
- Establecer la incapacidad laboral. En este sentido se considera disfunción grave un $FEV_1 < 40\%$, $FVC < 50\%$, o $FEV_1/FVC < 40\%$.
- Identificación del riesgo laboral o de hábitos tóxicos. Como herramienta para valorar el estado de salud de la población general, detección o *screening* de los fumadores susceptibles,...

Interpretación

Los límites de normalidad se establecen a partir de valores considerados de referencia, estratificados en función del sexo, la edad y la talla. De modo convencional se considera que los valores "normales" de FVC y FEV_1 se encuentran entre el 80 y el 120% de sus teóricos, mientras que el límite inferior para el $FEF_{25-75\%}$ se establece en el 50 - 60% del teórico. El límite inferior de la normalidad de la relación FEV_1/FVC lo determinaron Miller y Hyatt en 1997, estableciéndose en el 70%.

La espirometría y la curva flujo - volumen permiten clasificar a los pacientes en diversos patrones de anormalidad (Fig. 3). La alteración ventilatoria obstructiva, característica, sobre todo, del asma, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el enfisema, se define por el descenso del FEV_1 , con una FVC conservada y, por tanto, con una reducción de la relación FEV_1/FVC menor del 70%. En las fases avanzadas de la enfermedad, se puede producir una reducción de la FVC, debida al atrapamiento aéreo o a la propia naturaleza de la enfermedad, que puede elevar la relación FEV_1/FVC . Por ello, se prefiere considerar al FEV_1 como parámetro de gravedad. La morfología de la curva flujo - volumen suele ser convexa hacia el eje de volumen y con escasa pendiente (Fig. 3).

La alteración ventilatoria restrictiva se define por la disminución de la FVC sin afectación inicial de los otros parámetros, por lo que la relación FEV_1/FVC debe ser normal. La morfología de la curva flujo - volumen es cóncava hacia el eje de volúmenes en la parte final de la rama espiratoria (Fig. 3).

El valor de la espirometría y de la curva flujo - volumen en el diagnóstico de la restricción pulmonar es limitado, puesto que para confirmarlo se requiere la presencia de una capacidad pulmonar total (TLC, total lung capacity) reducida, hecho que se tiene que demostrar con una pletismografía.

Cuando existe una alteración obstructiva muy intensa y con gran atrapamiento aéreo, la reducción de la FVC puede llegar a normalizar la relación FEV_1/FVC , por lo que es posible consi-

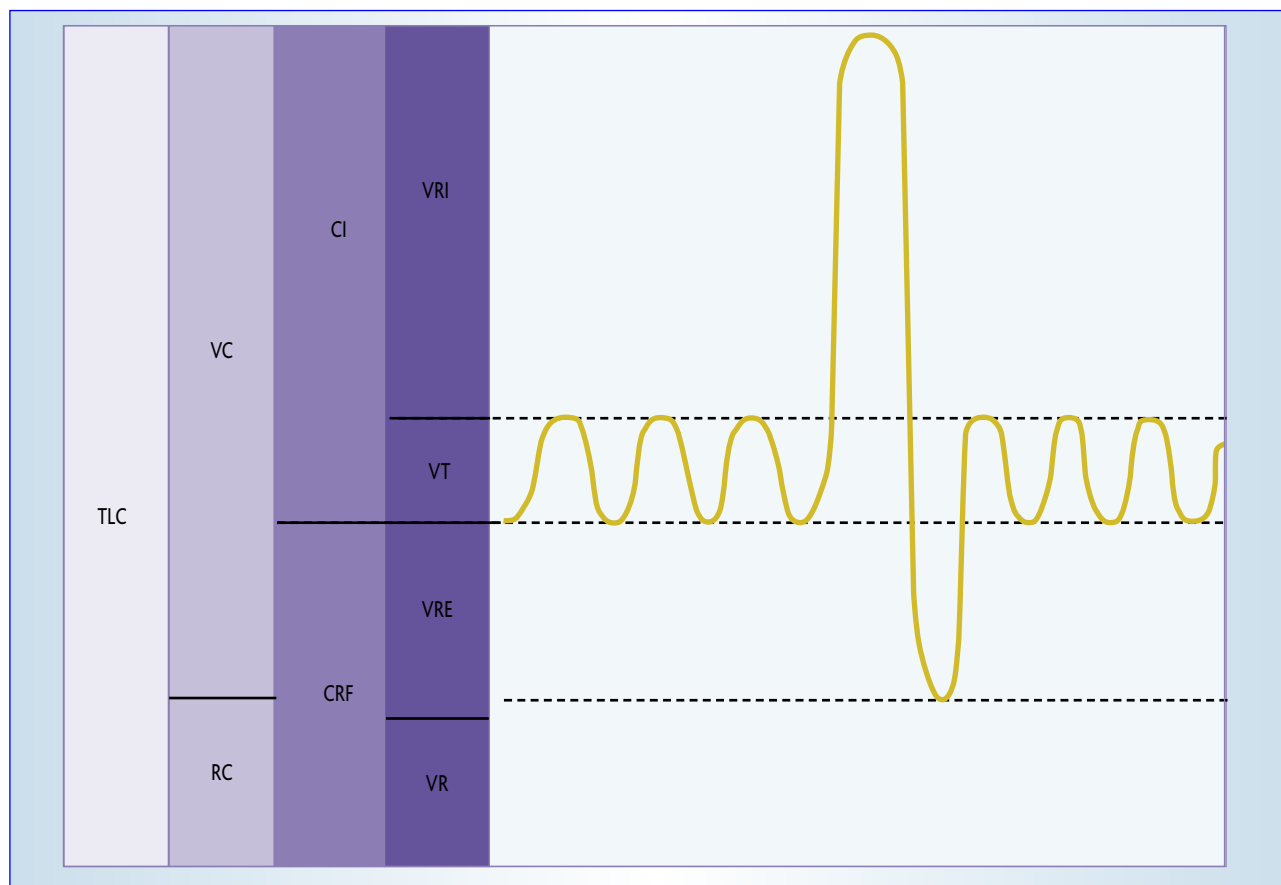


Fig. 2. Volúmenes espiratorios estáticos. VT: Volumen tidal o corriente. VRI: Volumen de reserva inspiratorio. VRE: Volumen de reserva espiratorio. VR: Volumen residual. VC: Capacidad vital. CI: Capacidad inspiratoria. CRF: Capacidad residual funcional. TLC: Capacidad pulmonar total.

derar erróneamente dicha alteración como un trastorno restrictivo. El incremento de la capacidad vital inspiratoria (VCIN) con respecto a la FVC, en una cuantía mayor a 200 ml y el descenso de los flujos mesoespiratorios e instantáneos, podrían sugerir la existencia del atrapamiento aéreo.

La alteración ventilatoria mixta se caracteriza por un descenso de la relación FEV_1/FVC y de la FVC mayor del 50% de la reducción del FEV_1 . Entre otras circunstancias, está presente en la enfermedad granulomatosa crónica, la fibrosis quística, las bronquiectasias, neumoconiosis y la insuficiencia cardíaca congestiva.

Prueba broncodilatadora

Su utilidad es valorar el grado de broncoconstricción. Para ello, normalmente se utilizan β_2 agonistas de acción corta inhalados, debiéndose repetir la espirometría forzada a los 15 - 20 minutos de la dosis para valorar su respuesta. Se considera significativo un incremento superior al 12% sobre el basal, que represente al menos 200 mililitros en el valor absoluto. Se deberá evaluar tanto el FEV_1 como la FVC.

Esta sencilla maniobra sirve para caracterizar a los enfermos y dividirlos en aquellos que presentan una obstrucción reversible, normalmente diagnosticados de asma, y los que tienen una alteración obstructiva irreversible, fundamentalmente

caracterizados como EPOC. Esta asunción no es del todo cierta, ya que en la EPOC no es infrecuente observar un ligero, pero significativo grado de broncodilatación o incluso presentar criterios de reversibilidad, sobre todo en los estadios más precoces.

Mientras esta discusión puede ser superflua desde el punto de vista del tratamiento, ya que lo que importa es el grado de respuesta en un paciente concreto, sí es relevante para efectuar el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades.

Evaluación de la hiperreactividad bronquial

En aquellos pacientes con sospecha de asma, pero con espirometría normal y prueba broncodilatadora negativa, habría que demostrar si el sistema bronquial del sujeto responde de manera inapropiada a diferentes estímulos.

La hiperreactividad bronquial (HRB) puede definirse como el incremento inapropiado de la limitación al flujo aéreo tras la exposición a un estímulo no alérgico. Es un hallazgo característico del asma, aunque no específico, prácticamente todos los asmáticos tienen HRB en el momento sintomático, que aumenta durante los episodios de exacerbación.

Los estímulos que causan la broncoconstricción los podemos dividir en directos e indirectos (Tabla 1).

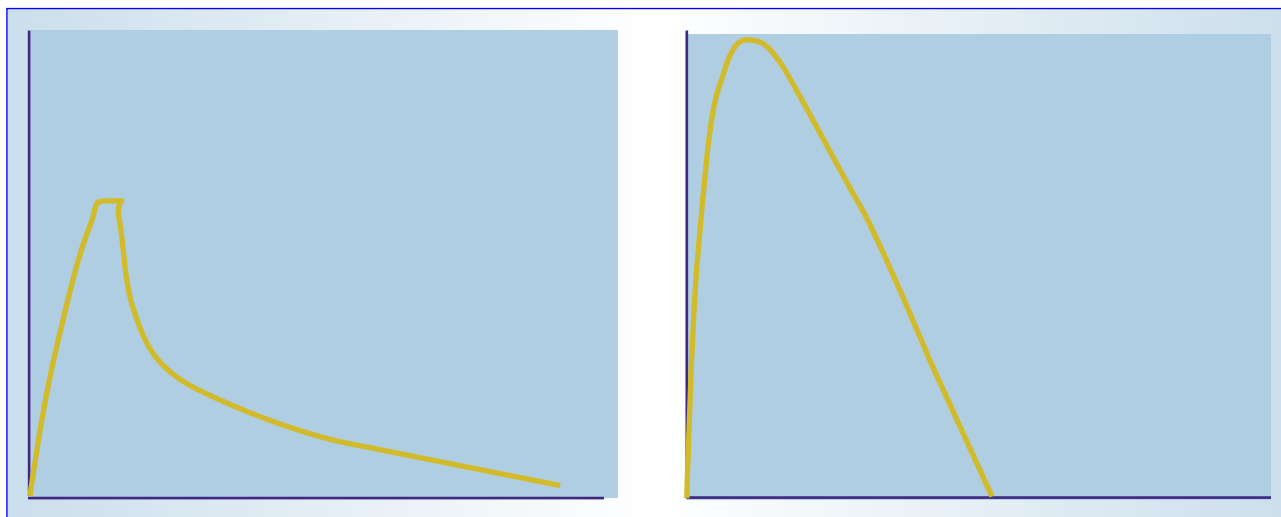


Fig. 3. Representación esquemática de los principales patrones espirométricos, obstructivo (izquierda) y restrictivo (derecha).

Las pruebas de provocación bronquial inespecífica más utilizadas en la clínica son: la metacolina o histamina y la prueba de esfuerzo.

Provocación bronquial con metacolina

La histamina y la metacolina producen broncoconstricción con concentraciones equivalentes. Hoy en día se usa menos la histamina, ya que tiene efectos secundarios sistémicos (dolor de cabeza, enrojecimiento, ronquera) y sus medidas son menos reproducibles.

La broncoprovocación bronquial con metacolina está estandarizada, siendo su método más habitual la técnica de cinco respiraciones a capacidad vital con dosímetro. Ésta consiste en nebulizar la metacolina a dosis progresivamente mayores, realizando una espirometría forzada para evaluar la respuesta tras cada nebulización. El dosímetro es un sistema de válvulas eléctricas que permite administrar aerosol con dosis controladas, normalmente en 0,1 - 0,6 segundos durante cada inhalación del nebulizador, siendo el método más preciso y reproducible.

La prueba se considera positiva cuando existe una caída del FEV_1 mayor o igual al 20% del basal, debiéndose expresar el

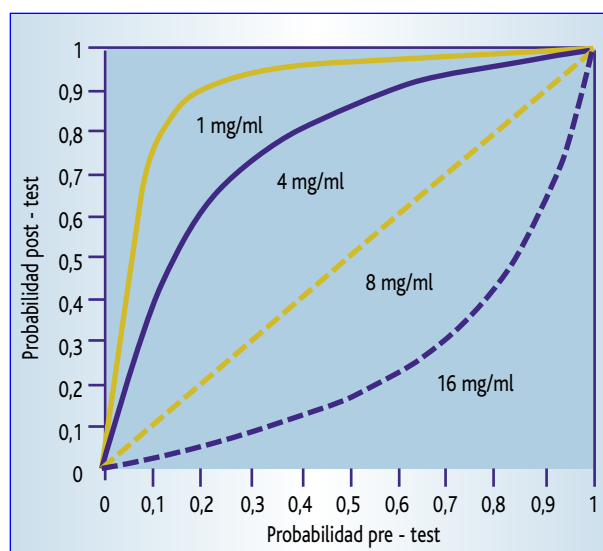


Fig. 4. Diagrama de posibilidades de tener asma. Representa la probabilidad de tener asma bronquial (post - test), en función de la probabilidad pre - test, según historia clínica, exploración y respuesta a la metacolina. Se representan las curvas correspondientes a una PC_{20} de 16, 8, 4 y 1 mg/ml.

Tabla 1. Estímulos causantes de broncoconstricción y su mecanismo de acción

Sustancias		Mecanismo de acción
Estímulos indirectos	- Físicos (ejercicio, aerosoles no isotónicos, ventilación isocápica con aire seco)	Actúan sobre células inflamatorias y nerviosas que liberan mediadores o citoquinas
	- Farmacológicos (adenosina, taqui - bradicininas, propanolol)	
Estímulos directos	- Otros (ozono, factor activador de plaquetas)	Actúan sobre células que producen la obstrucción:
	Acetilcolina	
	Metacolina	
	Histamina	
	Carbacol	
	Prostaglandina D2	
	Leucotrienos C4, D4 y E4	

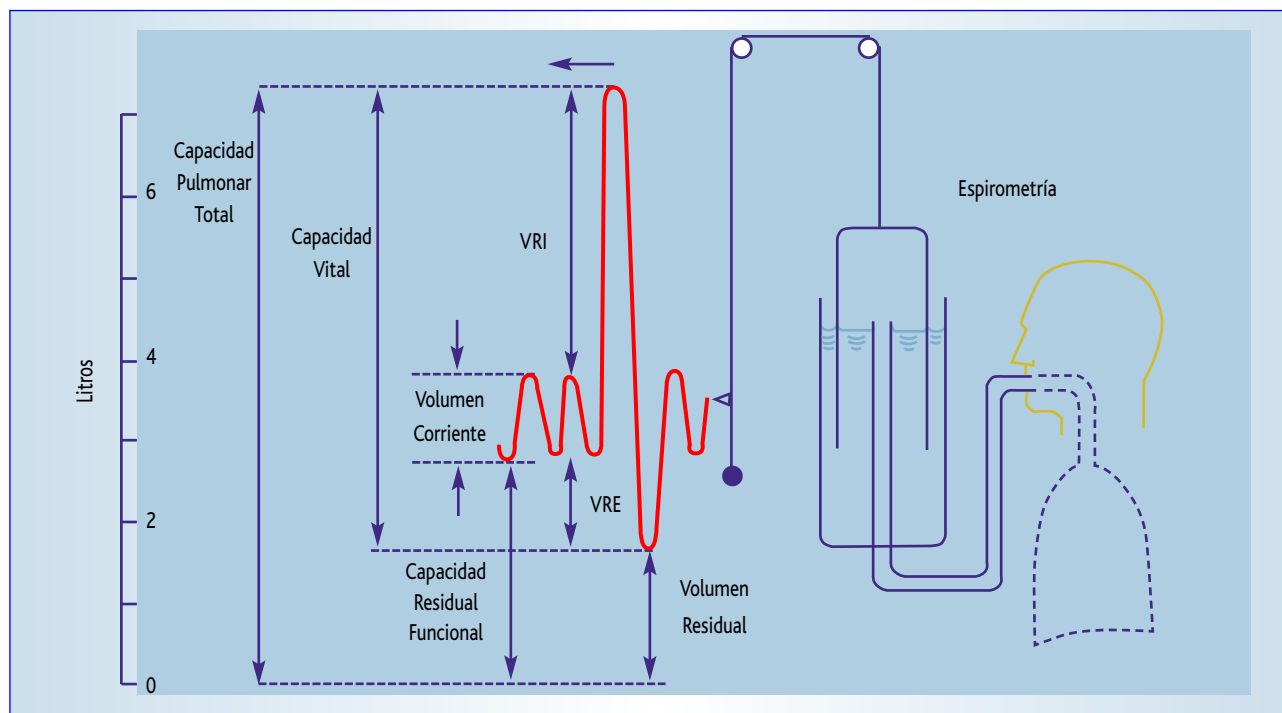


Fig. 5. Representación de los volúmenes pulmonares. Nótese que para poder medir capacidad pulmonar total y capacidad residual funcional, es preciso conocer el volumen residual, no siendo posible realizarlo por espirometría, debiéndose de practicar una pletismografía.

resultado como la concentración o la dosis de metacolina que provoca una caída del 20% del FEV_1 (PC_{20} o PD_{20}). Para interpretar correctamente la prueba, se deben tener en cuenta tres puntos:

- Realización de forma correcta.
- Suprimir con suficiente antelación factores que alteren la respuesta bronquial (fármacos, comidas, tabaco,...).
- Conocer la probabilidad clínica de padecer asma del sujeto (Fig. 4).

Antes de descartar el asma ante un test negativo, habrá que considerar si se han cumplido los tres criterios previos. También se debe tener en cuenta que en algunos casos de asma ocupacional sólo reaccionan con provocación específica, así como los falsos negativos que tiene esta prueba para el diagnóstico de asma inducida por ejercicio.

Provocación bronquial por esfuerzo

En este caso se realizará una prueba de esfuerzo, en cinta continua o cicloergómetro, con el fin de desencadenar un episodio de broncoconstricción. Se deberá realizar un ejercicio sostenido durante 4 - 6 minutos, para producir una ventilación o una frecuencia cardíaca del 80 - 90% de su frecuencia máxima.

Se evalúa la respuesta realizando espirometrías a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos de finalizar el esfuerzo. Se considera positiva si cae el FEV_1 por debajo del 10% del basal.

Es una prueba menos sensible, porque quizá en el asma leve el estímulo sea insuficiente, pero más específica, al identificar pacientes con alteraciones inflamatorias en la vía aérea, que la metacolina para distinguir sujetos asmáticos.

Determinación de volúmenes pulmonares

La espirometría es la prueba de mayor utilidad para evaluar la mecánica pulmonar. Aun así, en sujetos con restricción, puede quedar la duda de si ésta es auténtica o es por atrapamiento aéreo.

Para aclarar este punto necesitamos medir el volumen residual (VR), que es el gas que queda en los pulmones después de una espiración completa. Con este volumen más el correspondiente a la capacidad vital, obtenemos la capacidad pulmonar total (TLC). De igual forma, la capacidad residual funcional (CRF) se obtiene de sumar el VR con el volumen de reserva espiratorio (VRE) (Fig. 5).

En sujetos sanos, la CRF representa el punto de equilibrio entre el componente elástico del pulmón, que tiende a colapsarse, y el de la caja torácica, que tiende a expandirse y suele estar aproximadamente al 50% de la TLC. En las patologías que producen alteración de la vía aérea periférica, como puede ser el enfisema, asma o la bronquiolitis, este volumen puede incrementarse marcadamente, pudiéndose producir el fenómeno de hiperinsuflación.

Existen varios métodos para medir estos volúmenes, entre los que se encuentran los dilucionales, de circuito abierto o cerrado, los pletismográficos y los radiológicos, mediante planimetría o elipsoidal. De todos ellos el más fiable y empleado es la pletismografía.

El método pletismográfico fue descrito inicialmente en 1956 por Dubois, se basa en el principio físico de Boyle, que afirma que en un gas sometido a cambios de presión, el volumen inicial por su presión es igual al volumen final por su presión final.

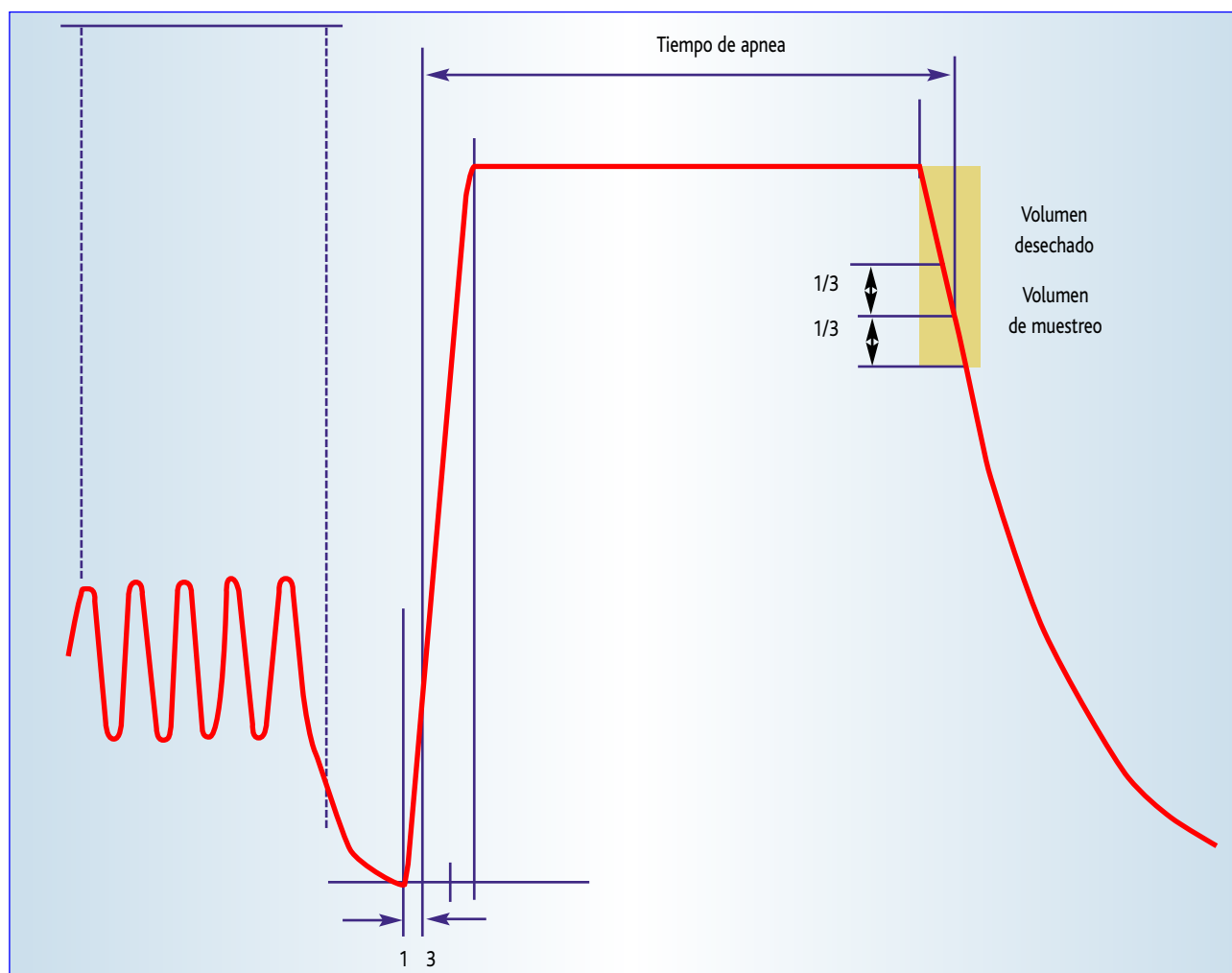


Fig. 6. Representación de la técnica empleada para medir la transferencia gaseosa por el método de respiración única singlebreath.

Para efectuar la medición se utiliza una cabina herméticamente cerrada. El sujeto respira a través de un sistema que incluye un neumotacógrafo y una válvula de oclusión. Al cerrar la vía aérea se produce un cambio de presión alveolar, que se mide en la boca y también se produce un cambio de volumen en la cámara, que se expresa como un cambio de presión.

Esta técnica se basa en la asunción de que los cambios de presión en la boca reflejan los cambios en la presión alveolar en el momento de la oclusión o flujo cero. Mide todo el gas corporal, principalmente intratorácico, incluyendo bullas y neumotórax, pero también puede medir gas abdominal, aunque con frecuencia este error es desdéniable.

La medición de los volúmenes pulmonares está indicada en todos los sujetos que tengan una disminución de la capacidad vital, así como en todos aquellos que se sospeche una enfermedad con atrapamiento aéreo.

Se aceptan como valores de la normalidad en la TLC entre el 80 - 120%, mientras que en RV los valores estarían entre el 60 y el 160%.

La TLC suele disminuir en enfermedades con ocupación alveolar, neumopatías intersticiales, alteraciones neuromusculares con afectación de la musculatura inspiratoria y alteraciones de la caja torácica (cifoescoliosis), así como en alteraciones pleurales (derrame, paquipleuritis). En ocasiones la podemos encontrar disminuida en la obesidad mórbida.

El volumen residual puede aumentar, aparte de en el enfisema, en casos de afectación de la vía aérea periférica, como en las bronquiolitis, afectaciones neuromusculares y en casos de congestión pulmonar (estenosis mitral con fallo izquierdo)

Transferencia gaseosa alvéolo - capilar

La medida de la transferencia de gases a través de la membrana alvéolo - capilar puede hacerse mediante diferentes métodos, respiración única, estado estable o reinhalación y, con gases diferentes, monóxido de carbono, helio, SF - 36. La forma más estandarizada es la respiración única con monóxido de carbono. El resultado se expresa como "capacidad de difusión alvéolo - capilar para el monóxido de carbono (DLCO)" o "factor de transferencia pulmonar para monóxido de carbono (TLCO)".

La TLCO determina la velocidad a la que las moléculas de CO se mueven por difusión desde el gas alveolar hasta combinarse con la hemoglobina de los hematíes en los capilares pulmonares. Está sometido a la influencia de diversos factores, entre los que se encuentran las propiedades físicas del gas, la superficie y grosor de la barrera alvéolo - capilar, la resistencia a la difusión ofrecida por la membrana de los hematíes y la velocidad de reacción con la hemoglobina.

El método de respiración única "*single breath*", requiere de unas maniobras sencillas (Fig. 6). Cuando el paciente ha realizado varias respiraciones a volumen corriente, se le solicita que efectúe una espiración hasta volumen residual, seguida por una inspiración rápida y profunda de una mezcla de gas que contiene aproximadamente 0,3% CO y 10% de helio, diluido en nitrógeno o en oxígeno. El paciente mantendrá una apnea en capacidad pulmonar total durante 10 segundos y, después, realizará una espiración forzada. Se desecha la porción inicial del volumen espiratorio (750 - 1.000 mililitros), puesto que corresponde al espacio muerto. El restante volumen espiratorio se recoge y se analizan sus concentraciones de CO y helio.

Aunque el método de respiración única es sencillo y no resulta cruento, presenta algunos problemas en relación con el mantenimiento de la apnea, que resulta complicado en pacientes muy disneicos. Además, en enfermos con un volumen espiratorio muy reducido, puede resultar imposible recoger la muestra alveolar del volumen espiratorio. Cuando los factores técnicos son bien controlados, la variabilidad intraindividual media puede ser menor de un 5%.

Las causas más habituales por las que la TLCO puede estar reducida son la anemia, debiéndose corregir el valor en función de la cifra de hemoglobina, el enfisema, la fibrosis quística, la enfermedad vascular pulmonar, la resección pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial difusa y las enfermedades de ocupación alveolar (proteínosis alveolar).

Bibliografía

- Pino García JM, García Río F. Exploración funcional. En: Villasante Fernández-Montes C (ed.): Enfermedades respiratorias. Aula Médica S.L., Madrid, 2002;119-35.
- González Mangado N. Exploración funcional. Valoración clínica de la mecánica respiratoria. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J (eds.): Medicina Respiratoria. Aula Médica S.L. Madrid, 2005;183-202.
- Agustí AGN. Función pulmonar aplicada. Doyma eds., S.A. Barcelona, 1995.
- Brand PLP, Quanjer PhH, Postma DS, Kerstjens HAM, Koëter GH, Dekhuijzen PNR, et al. Interpretation and bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992;47:429-36.
- ATS/ERS. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
- Valencia Rodríguez A, Casan Clara P, Perpiñá Tordera M, Sebastian Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1998;34;36-44.
- Gibson GJ. Lung volumes and elasticity. *Clin Chest Med* 2001;22: 623-35.

Aproximación práctica al paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Diagnóstico diferencial

J.R. Donado - Uña

Unidad de Neumología.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas, fisiológicas, patológicas y radiológicas similares caracterizadas por la afectación del intersticio pulmonar. El intersticio es el espacio virtual situado entre la membrana basal del epitelio alveolar y el endotelio capilar. Este espacio está constituido por tejido conjuntivo y un escaso número de macrófagos y fibroblastos. El término intersticial confunde porque la mayoría de estas enfermedades también tienen asociada una afectación alveolar y de la vía aérea así como de la vasculatura pulmonar.

Muchas de estas enfermedades comparten un mecanismo etiopatogénico común. Una lesión inicial se sigue de una reacción inflamatoria en el alveolo (alveolitis) que puede transmitirse al intersticio apareciendo en el mismo células inflamatorias, células epitelioides y/o fibroblastos. Si la inflamación persiste comienza a aparecer depósito desordenado de fibras de colágeno, proliferación de músculo liso, formación de granulomas, fibrogenesis y/o cicatrización, etc., que finalmente alteran la estructura anatómica del intersticio con fenómenos de destrucción pulmonar.

Etiología y clasificación

Se conocen más de 150 causas diferentes de EPID. Un 65% de las EPID son de causa desconocida. La sociedad española de Neumología divide a las EPID en tres grupos (Tabla 1). El primer grupo son las neumonías intersticiales idiopáticas, cuya clasificación ha sido renovada recientemente por consenso entre la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*. En el segundo grupo figuran las EPID de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas. En él se incluyen las manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno, que con frecuencia tienen una histología indistinguible de las neumonías intersticiales idiopáticas. En este grupo también se incluyen las EPID ocasionadas por fármacos, polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas), polvos inorgánicos (neumoconiosis) y las asociadas a enfermedades hereditarias. El tercer grupo está formado por un conjunto de entidades que, aunque son idiopáticas, presentan una clínica e histología bien definidas.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de las EPID es muy variable y no se conocen con seguridad, ya que los métodos epidemiológicos utilizados difieren entre estudios. Además los cambios recientes en su clasificación impiden conocer con certeza la incidencia y prevalencia de las nuevas entidades clínicas. Series americanas hablan de una prevalencia de 80,9/100.000 hombres y 67,2/100.000 mujeres y de una incidencia de 31,5/100.000/año en hombres y 26,1/100.000/año en mujeres pero estos datos deben ser interpretados con cautela. Un dato cierto es que la prevalencia de las EPID aumenta con la edad. A pesar de la falta de datos, existe acuerdo general en que las EPID más frecuentes son la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis seguidas por las neumonitis por hipersensibilidad y las asociadas a colagenosis.

Protocolo diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial difusa

Se propone un algoritmo diagnóstico del paciente con EPID en la Figura 1.

Sospecha clínica: anamnesis y exploración

La sintomatología de las EPID es muy inespecífica y de inicio insidioso, por lo que no es infrecuente que el paciente haya sido diagnosticado de alguna otra enfermedad respiratoria más prevalente con el consiguiente retraso diagnóstico y terapéutico.

La disnea es el síntoma principal. Suele ser inicialmente sólo de esfuerzo, lentamente progresiva y durante un tiempo puede ser el único síntoma. La mayoría de los pacientes presenta además tos seca.

Algunas enfermedades presentan un curso subagudo o agudo, en ocasiones asociados con fiebre y otros síntomas sistémicos: NINE, NIA, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis por fármacos, BONO, eosinofilia pulmonares. El enfermo puede referir sibilancias en el Churg Strauss, NEC y las bronquiolititis. El dolor torácico pleurítico es infrecuente aunque la histiocitosis X o la linfangioleiomiomatosis pueden debutar con un neumotórax. La hemoptisis es rara, pero puede observarse en pacientes con hemorragia alveolar o linfangioleiomiomatosis. Los pacientes con silicosis pueden presentar melanoptisis.

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas**Neumonías intersticiales idiopáticas**

- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
- Neumonía intersticial aguda (NIA)
- Neumonía intersticial no específica (NINE)
- Bronquiolitis respiratoria con EPID (BR - EPID)
- Neumonía organizada criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)
- Neumonía intersticial descamativa (NID)
- Neumonía intersticial linfóide (NIL)

EPID de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas**bien definidas**

- Asociadas a colagenosis/vasculitis
- Polvos inorgánicos (neumoconiosis: silicosis, asbestosis, beriliosis)
- Polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas o AAE)
- Inducidas por fármacos/radioterapia
- Asociadas a enfermedades hereditarias (Hermansky - Pudlak, etc.)

EPID primarias o asociadas a otros procesos peor definidos y de etiología desconocida

- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar (PA)
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis (LAM)
- Eosinofilia pulmonares
- Histiocitosis X o granulomatosis de células de Langerhans
- Amiloidosis

Un alto porcentaje de EPID presenta afectación extrapulmonar (Tabla 2) por lo que siempre hay que indagar sobre síntomas de enfermedades sistémicas que puedan asociarse a EPID.

La edad y el sexo pueden orientar al diagnóstico. La sarcoidosis, la histiocitosis X, las EPID asociadas a enfermedades del colágeno y la linfangioleiomiomatosis son más frecuentes en pacientes menores de 40 años mientras que la FPI se diagnostica a partir de los 50. Asimismo, tanto la linfangioleiomiomatosis como las EPID asociadas a enfermedades del colágeno son más frecuentes en las mujeres.

Los antecedentes familiares son relevantes porque algunas EPID son hereditarias: microlitiasis alveolar, esclerosis tuberosa, síndrome de Hermansky - Pudlak, neurofibromatosis y algunos casos de FPI y sarcoidosis.

Algunas EPID (NID, bronquiolitis respiratoria/EPID, histiocitosis X) son propias de fumadores mientras que la sarcoidosis y las neumonitis por hipersensibilidad son más frecuentes en no fumadores.

Se debe investigar la exposición ocupacional y laboral principalmente para descartar neumoconiosis y neumonitis por hipersensibilidad.

Por último, hay que recoger de manera detallada los fármacos que toma o ha tomado el paciente, la dosis y la duración del tratamiento así como prestar atención a los antecedentes de radioterapia torácica.

Tabla 2. Afectación sistémica en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas**Afectación dérmica**

Eritema nudoso: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
 Neurofibromas y manchas "café con leche": neurofibromatosis
 Nódulos subcutáneos: artritis reumatoidea, neurofibromatosis, sarcoidosis
 Exantema heliotropo: dermatomiositis
 Albinismo: síndrome de Hermansky - Pudlak

Afectación ocular

Escleritis: lupus, esclerodermia, sarcoidosis
 Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren
 Uveítis: sarcoidosis

Aumento de la glándula lacrimal: sarcoidosis

Afectación musculoesquelética

Miositis: enfermedades del colágeno
 Artritis: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
 Afectación ósea: histiocitosis X, sarcoidosis

Afectación neurológica

Sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedades del colágeno

Afectación renal

Angiolipomas: linfangioleiomiomatosis
 Síndrome nefrótico: amiloidosis, lupus
 Glomerulonefritis: enfermedades del colágeno

Afectación digestiva

Hepatosplenomegalia: sarcoidosis, histiocitosis X, enfermedades del colágeno, amiloidosis
 Diarrea crónica: enfermedad inflamatoria intestinal
 Disfagia: esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis

Afectación cardíaca

Miocardio: sarcoidosis
 Pericardio: enfermedades del colágeno

Afectación endocrina

Diabetes insípida: sarcoidosis, histiocitosis X

La exploración física también es muy anodina. Un 80% de las EPID presentan crepitantes secos tipo velcro y entre un 25 - 50% de los pacientes tienen acropaquias. Puede haber sibilancias en las neumonitis por hipersensibilidad y en las eosinofilia pulmonares. Con la progresión de la enfermedad puede aparecer hipertensión pulmonar que ocasiona cor pulmonale (edemas, hepatomegalia, ingurgitación yugular).

Muchos síntomas y signos extrapulmonares pueden estar presentes en diversas EPID (Tabla 3).

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es la prueba que habitualmente sugiere el diagnóstico de una EPID. Un 90% de los pacientes con EPID presentan alteraciones en la radiografía de tórax en el momento del diagnóstico. La localización y características de las alteraciones son útiles para orientar el diagnóstico. La mayoría de las EPID presentan un patrón radiológico intersticial, bien reticular, nodulillar o mixto. Las lesiones suelen afectar de forma difusa ambos hemitórax y acompañarse de pérdida de volumen de los campos pulmonares. En estadios finales aparecen quistes y panalización. La correlación entre el patrón y su extensión y la gravedad y el estadio de la enfer-

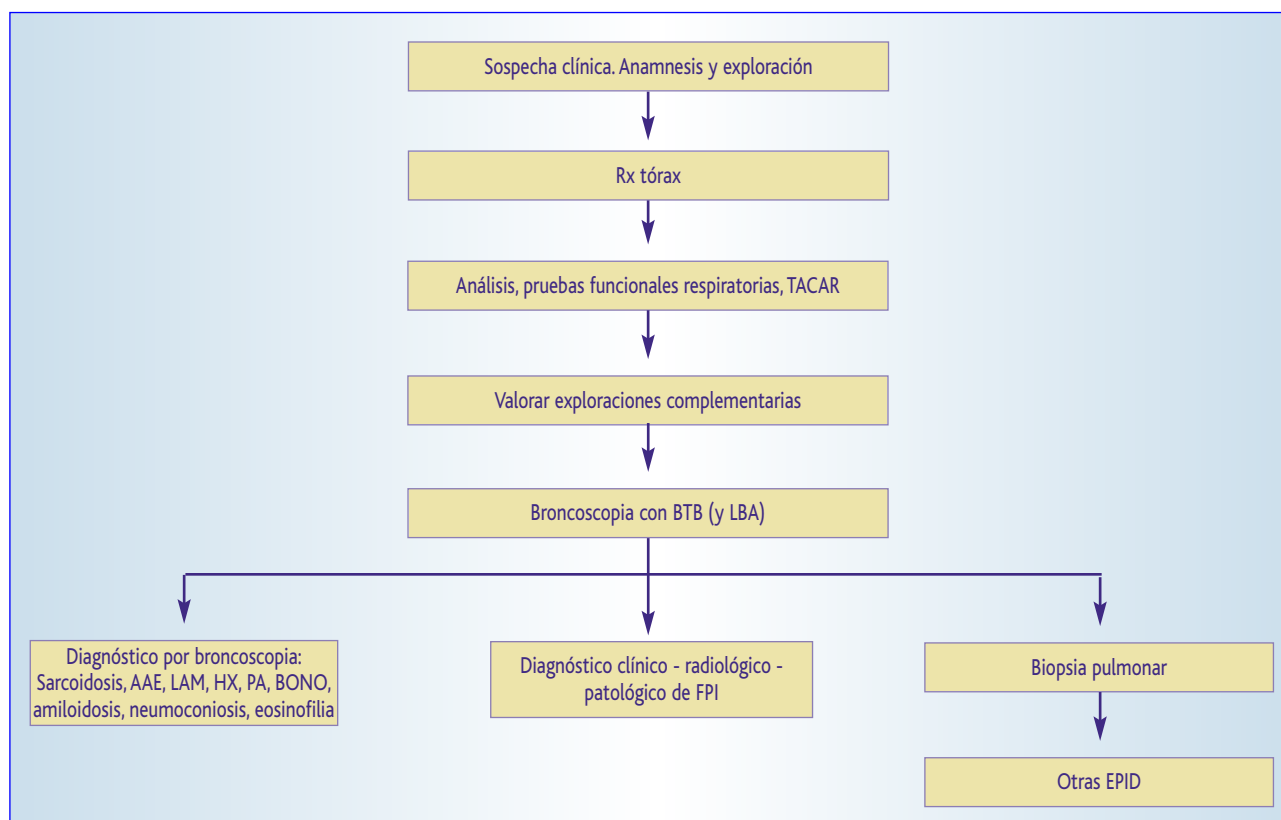


Fig. 1. Protocolo diagnóstico en las EPID.

medad es pobre salvo el patrón en panal que es el único que implica mal pronóstico.

La afectación predominante de lóbulos superiores ocurre en la silicosis, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, histiocitosis X, neumonía eosinófila mientras que la afectación basal predominante es típica de la FPI, collagenosis, asbestosis y la NINE.

Algunas EPID pueden cursar con patrón alveolar: NIA, NINE, NID, BONO, NIL, proteinosis alveolar, neumonitis por hipersensibilidad y eosinofilia pulmonares.

Si encontramos un aumento de volumen pulmonar se debe sospechar Histiocitosis X, LAM, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad o neurofibromatosis. La presencia de adenopatías mediastínicas es habitual en la sarcoidosis, silicosis (con frecuencia calcificadas en cáscara huevo) y en la NIL, amiloidosis y linfangitis. Un derrame pleural sugiere LAM, EPID por fármacos/radioterapia, sarcoidosis, collagenosis (principalmente LES, AR, esclerodermia, EMT), asbestosis y linfangitis carcinomatosa. Un neumotórax es altamente sugestivo de histiocitosis X, LAM o esclerosis tuberosa. Por último no hay que olvidar que un 10% de los pacientes presentarán una radiografía normal, lo más frecuente en las neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, collagenosis, bronquiolititis, asbestosis, LAM y esclerosis tuberosa.

Laboratorio

Es frecuente el hallazgo de alteraciones analíticas inespecíficas en las EPID (aumento de VSG, hipergammaglobulinemia,

aumento de LDH, inmunocomplejos, ANAs positivos, FR positivo). No obstante, algunos hallazgos pueden orientar el diagnóstico (Tabla 4).

Así, a pesar de su papel limitado en el diagnóstico de las EPID, en todos los pacientes se solicitará:

- *Hemograma*, con especial atención en el recuento de eosinófilos.
- *Coagulación* con vistas a broncoscopia/biopsia pulmonar.
- *Bioquímica elemental*, incluyendo necesariamente perfil hepático, LDH, calcemia y CPK.
- *Otras determinaciones*: FR, ANAs, ANCAs, ECA, serología VIH.
- *Mantoux*: previendo un posible tratamiento con inmunosupresores.

TAC torácico de alta resolución

La tomografía axial computarizada (TAC) torácica es más sensible que la radiografía de tórax para el estudio de las alteraciones del intersticio pulmonar. En todo paciente con una EPID se debe solicitar una TAC torácica de alta resolución (TACAR) que es una TAC de cortes finos con un algoritmo de reconstrucción específico que aumenta la resolución de la imagen. Los patrones radiológicos son los mismos que en la radiografía de tórax: reticular, nodular y panalización. Además puede demostrar zonas de vidrio deslustrado que sugieren un componente inflamatorio mientras que el patrón reticular se asocia a predominio del componente fibrótico y el nodular a la presencia de granulomas. La TACAR valora mejor que la radiografía el tipo y extensión de las lesiones, puede detectar la EPID en ese

Tabla 3. Hallazgos extrapulmonares en la exploración física en las EPID

Hallazgos extrapulmonares	EPID
Fiebre	Infecciones, neumonía eosinófila, colagenosis, vasculitis, sarcoidosis, neumonitis por fármacos, BONO, linfoma, linfangitis carcinomatosa, neumonitis por hipersensibilidad
HTA	Colagenosis, neurofibromatosis, hemorragia alveolar
Eritema nodoso	Colagenosis, sarcoidosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, Behçet
Rash maculopapular	Neumonitis por fármacos, amiloidosis, lipoidosis, colagenosis, Gaucher
Rash heliotropo	Dermatomiositis
Telangiectasias	Escleroderma
Raynaud	Colagenosis
Vasculitis cutánea	Vasculitis, colagenosis
Nódulos subcutáneos	AR, Enf. Von Recklinghausen
Calcinosis	Dermatomiositis, esclerodermia
Uveítis	Sarcoidosis, Behçet, espondilitis anquilosante
Escleritis	Vasculitis, LES, escleroderma, sarcoidosis
Queratoconjuntivitis seca	Sjögren, NIL
Aumento de glándulas salivares	Sarcoidosis, Sjögren, NIL
Linfadenopatía periférica	Sarcoidosis, linfoma, linfangitis carcinomatosa, NIL
Hepatoesplenomegalia	Sarcoidosis, histiocitosis X, colagenosis, amiloidosis, NIL
Pericarditis	Neumonitis por radiación, colagenosis, vasculitis
Miositis	Colagenosis, fármacos (L - triptófano)
Debilidad muscular	Colagenosis
Artritis	Colagenosis, vasculitis, Goodpasture, sarcoidosis

10% de pacientes con radiografía normal, permite seleccionar el lugar más adecuado para realizar el lavado broncoalveolar o las biopsias transbronquial y/o quirúrgica, es útil para orientar el diagnóstico etiológico e incluso es criterio diagnóstico para algunas patologías: FPI, histiocitosis X, asbestosis y linfangioleiomiomatosis. Una TACAR normal no excluye aunque hace improbable el diagnóstico de EPID.

Pruebas respiratorias funcionales

Son vitales para establecer el diagnóstico, orientar el pronóstico, controlar la evolución de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. En el 15% de los casos la alteración de la función pulmonar puede ser la primera manifestación de las EPID. No obstante, una exploración funcional respiratoria normal no excluye el diagnóstico de EPID. Las alteraciones funcionales se correlacionan con el grado de desestructuración del parénquima pulmonar, aunque no permite distinguir las alteraciones ocasionadas por la alveolitis o la fibrosis.

En todo paciente con EPID se solicitarán pruebas funcionales que incluyan una espirometría con prueba broncodilatadora, un test de difusión de CO, volúmenes pulmonares por pletismografía, una gasometría arterial y un test de la marcha de 6 minutos (TM6M).

Habitualmente las EPID presentan un patrón funcional restrictivo aunque algunas pueden cursar con alteración ventilatoria obstructiva: neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis. La difusión pulmonar suele estar disminuida y es uno de los indicadores más sensibles de las EPID. Algunos casos de hemorragia alveolar cursan con difusión pulmonar aumentada.

La gasometría arterial muestra habitualmente al menos un aumento del gradiente alveolo - arterial de O₂ con moderada

hipocapnia. La hipoxemia arterial sólo aparece de forma evidente en las fases avanzadas de la enfermedad, y la hipercapnia, en estadios finales. No obstante, una gasometría arterial normal no excluye el diagnóstico.

Es muy útil realizar algún tipo de prueba de esfuerzo, ya que muchos pacientes con EPID presenta una limitación de la tolerancia al esfuerzo por disnea asociada a hipoxemia desencadenada por el ejercicio y en ocasiones está será la única alteración funcional. El TM6M es una prueba de esfuerzo extremadamente sencilla que consiste en caminar en llano durante 6 minutos al mayor ritmo que el paciente tolere midiendo distancia recorrida, disnea y saturación de O₂ por pulsioximetría. Además de hacer una valoración de la afectación funcional del paciente, sirve como prueba basal con la que comparar en el curso evolutivo de la enfermedad y puede detectar la enfermedad en pacientes con disnea y exploraciones radiológicas y funcionales respiratorias normales.

Valorar pruebas complementarias

En cada paciente de forma individualizada se valorará la conveniencia y utilidad de realizar exploraciones complementarias:

- Autoanticuerpos específicos: en caso de positividad de los ANAs.
- Precipitinas específicas en caso de sospecha clínica de neumonitis por hipersensibilidad.
- Analítica de orina con calciuria en orina de 24 horas si la sospecha es de sarcoidosis.
- Electrocardiograma/ecocardiograma en caso de signos de insuficiencia cardíaca.
- Radiografía óseas dirigidas por síntomas, en caso de sospecha de colagenosis, sarcoidosis o histiocitosis X.
- Examen ocular: en caso de sospecha de colagenosis o sarcoidosis.

Tabla 4. Alteraciones analíticas específicas en las EPID

Alteración analítica	Enfermedad
Eosinofilia	Eosinofilias pulmonares
Aumento de la LDH	Proteinosis alveolar
Hipercalcemia, hipercalcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares	Dermatomiositis/polimiositis
Anticuerpo anti - Jo - 1	Dermatomiositis/polimiositis
Factor reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos antitissulares	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anti - ENA Scl - 70	Esclerosis sistémica
Precipitinas séricas	Neumonitis por hipersensibilidad

Tabla 5. Utilidad clínica del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de las EPID

<i>Enfermedades en las que posee un valor diagnóstico</i> • Proteinosis alveolar: Material proteináceo PAS positivo y alcian blue negativo; cuerpos lamelares en microscopia electrónica • Histiocitosis X: Células CD1 [+] > 5%, gránulos de Birbeck en microscopia electrónica • Eosinofilias pulmonares: Eosinofilia <i>Enfermedades en las que posee un valor orientativo</i> • Sarcoidosis: Linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/CD8+ > 3,5 • Alveolitis alérgicas extrínsecas: Linfocitosis, mastocitosis, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+; Linfocitos con fenotipo CD3 [+]/CD8 [+]/CD56 [+]/CD57 [+]/CD16 [-] • Fibrosis pulmonar idiopática: Neutrofilia con o sin eosinofilia • Asbestosis: Neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto • Neumonitis inducida por fármacos: Fórmula variable, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+ • Neumonía organizada criptogénica: Linfocitosis con moderada neutrofilia/eosinofilia; Inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+ • Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID: Macrófagos pigmentados

La gammagrafía pulmonar con galio no es útil en el diagnóstico de las EPID por su falta de especificidad.

Broncoscopia

Indicada en todas las EPID como primera aproximación al diagnóstico cito - histológico. La broncoscopia no suele demostrar lesiones endobronquiales pero se realiza para tomar muestras de lavado broncoalveolar (LBA) y de biopsia transbronquial (BTB). Ambos se deben realizar en una zona afectada demostrada por TACAR y con control radioscópico a ser posible.

El análisis celular e inmunohistoquímico del LBA en general sólo tiene valor orientativo aunque es diagnóstico en algunas EPID (proteinosis alveolar, histiocitosis X y eosinofilia pulmonar). Los hallazgos del LBA apoyan el diagnóstico en pacientes con sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca, FPI, asbestosis, neumonitis por fármacos, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria/EPID (Tabla 5). Algunas de estas técnicas sólo están disponibles en laboratorios especializados.

La BTB habitualmente es inespecífica aunque puede diagnosticar algunas EPID (sarcoidosis, AAE, histiocitosis X, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar) y en otras puede sugerir el diagnóstico en presencia de cuadros clínicos muy

sugerentes (BONO, eosinofilia pulmonar y algunas neumocosis). El hallazgo de parénquima normal en la biopsia no excluye la presencia de EPID.

Diagnóstico clínico - radiológico de FPI

En ausencia de diagnóstico específico y de biopsia pulmonar se puede asumir el diagnóstico de FPI si cumple todos los criterios mayores y al menos 3 de los menores de los siguientes:

a) Criterios mayores

- Exclusión de otras causas de EPID incluyendo toxicidad por drogas, exposiciones ambientales y collagenosis,
- Alteraciones reticulares bibasales con mínimas opacidades en vidrio deslustrado en TACAR,
- Restricción pulmonar (descenso de TLC o de VC con una FEV₁/FVC normal) y/o alteración del intercambio gaseoso (aumento del gradiente A - a O₂, descenso de PO₂ en reposo o ejercicio o descenso de DLCO),
- BTB no sugerente de diagnósticos alternativos.

b) Criterios menores

- Edad mayor de 50 años,
- Disnea de esfuerzo de inicio insidioso,
- Duración de la enfermedad de más de 3 meses,
- Crepitantes inspiratorios secos o tipo velcro en bases.

De todas formas se recomienda que la decisión se tome en sesión conjunta clínico - radiológico - patológica.

Biopsia pulmonar abierta

El diagnóstico definitivo y específico de muchas EPID requiere en muchos casos el análisis histológico de una muestra relevante de parénquima pulmonar. La biopsia pulmonar abierta está indicada en los casos en los que no se ha obtenido un diagnóstico específico de EPID con los estudios previos o en caso de duda con sospecha de alguna entidad conocida. No está indicada en pacientes con pronóstico vital corto, enfermedad avanzada con pulmón en panal predominante o edad biológica avanzada. Se debe realizar en una zona afectada demostrada por TACAR y preferentemente por minitoracotomía o videotoracosopia (menos tiempo operatorio, menos complicaciones, menor estancia hospitalaria). Deben tomarse muestras de al menos dos lóbulos diferentes, una de aspecto patológico y otra normal. Es fundamental que el patólogo tenga experiencia y está familiarizado con la nueva clasificación internacional de las neuropatías intersticiales.

En un grupo de pacientes la EPID quedará inclasificable tras la BPA. En ellos se recomienda tratamiento empírico en función del diagnóstico más probable.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con entidades clínicas que pueden cursar con manifestaciones clínicas y radiológicas pulmonares similares:

- **Insuficiencia cardíaca.** El edema pulmonar puede ocasionar un patrón intersticial bilateral. Debe sospecharse en pacientes con el antecedente de enfermedad cardíaca, si se observa cardiomegalia, líneas B de Kerley, derrame pleural e infiltrados de predominio perihilar en la radiografía de tórax.
- **Neumonías.** El cuadro clínico y las manifestaciones radiográficas de las neumonías pueden confundirse con la forma aguda de las alveolitis alérgicas extrínsecas.
- **Linfangitis carcinomatosa.** La radiografía de tórax muestra un patrón intersticial bilateral con líneas B de Kerley. El diagnóstico se establece por los hallazgos del LBA y de la biopsia transbronquial.
- **Infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos.** Los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos, principalmente los ocasionados por gérmenes oportunistas, cursan con imágenes intersticiales en la radiografía de tórax. El antecedente de inmunodepresión y el análisis microbiológico del LBA suelen establecer el diagnóstico.
- **Neumonía lipoidea.** En raras ocasiones la neumonía lipoidea ocasiona infiltrados intersticiales bilaterales. El diagnóstico suele establecerse por los hallazgos del LBA (tinción de vacuolas de grasa en los macrófagos alveolares) y de la biopsia pulmonar transbronquial o quirúrgica.
- **Tuberculosis miliar y enfermedad miliar por el bacilo de Calmette - Guérin.** El patrón radiográfico de tipo miliar puede observarse en el 6% de los pacientes con tuberculosis. La diseminación hematógena del bacilo de Calmette - Guérin puede observarse en pacientes con carcinoma de vejiga urinaria que reciben tratamientos tópicos con el bacilo de Calmette - Guérin, y cursa con un patrón miliar en la radiografía de tórax.

Características de las enfermedades pulmonares intersticiales más frecuentes

Fibrosis pulmonar idiopática

También llamada *alveolitis fibrosante critogenética*, la FPI es una EPID caracterizada por la presencia de neumonía intersticial usual (NIU) en el examen histológico del parénquima pulmonar. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 20/100.000 habitantes en varones, y de 13/100.000 en mujeres, y es la EPID más frecuente. No se conoce su etiología, aunque es probable que sea consecuencia de la acción de agentes externos en individuos con predisposición genética.

Características clínicas. La edad de presentación de la enfermedad es generalmente superior a los 50 años, y su inicio es insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. La FPI es una EPID limitada al pulmón. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. En la exploración física se aprecian estertores crepitantes en el 90% de los casos y acropaquias en hasta el 50%. Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo son positivos en el 10 - 20% de los casos, aunque los títulos son bajos. La radiografía de tórax muestra opacidades reticulares asociadas o no a imágenes en panal de abeja, de distribución basal y bilateral y con pérdida de volumen asociada. Las imágenes alveolares son raras y su presencia debe plantear la posibilidad de un diagnóstico alternativo. La TACAR muestra alteraciones características, que se consideran criterio diagnóstico. Su sensibilidad diagnóstica se ha estimado en un 90%. Consisten en imágenes reticulares, engrosamientos septales irregulares, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja, bibasales, subpleurales y simétricas. Para considerar la TACAR como criterio diagnóstico, no deben observarse micronódulos parenquimatosos, nodulillos broncovasculares ni áreas extensas en vidrio deslustrado. Las alteraciones de la TACAR se correlacionan con las alteraciones funcionales. Las alteraciones del LBA suelen consistir en neutrofilia asociada o no a moderada eosinofilia. La linfocitosis no es una característica de la FPI. Cuando el porcentaje de linfocitos es superior al 15% o el de eosinófilos mayor del 20%, deben descartarse otros diagnósticos.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo de FPI requiere la presencia del cuadro histológico de NIU. Hay que puntualizar que el simple hallazgo de NIU en el examen histológico del parénquima pulmonar no es sinónimo de FPI, ya que otras enfermedades pueden asociarse a este cuadro histológico. En caso de no disponer de muestras de biopsia pulmonar, como se ha explicado anteriormente, se han establecido unos criterios que permiten el diagnóstico clinicopatológico con una sensibilidad superior al 90%.

Pronóstico. Es una enfermedad con mal pronóstico. El 50% de los pacientes fallecen a los 3 - 5 años del diagnóstico.

Tratamiento. No existe ningún tratamiento que modifique el pronóstico de la enfermedad. De las estrategias terapéuticas utilizadas, la única que se ha demostrado útil para aumentar ligeramente la supervivencia es la asociación de glucocorticoides con azatioprina. La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad, pero se recomienda continuar con la pauta inicial al menos durante 6 meses. Si se observa mejoría o estabilización de la enfermedad, se debe continuar con la

misma pauta. Cuando después de 6 - 12 meses de tratamiento se observa un deterioro progresivo de la enfermedad, debe plantearse la posibilidad del trasplante pulmonar. Algunos pacientes permanecen estables durante largos períodos de tiempo sin tratamiento. Se trata de pacientes con poca sintomatología y alteraciones funcionales respiratorias de carácter leve. En estos casos, y hasta que se disponga de fármacos antifibróticos eficaces, puede optarse por no iniciar el tratamiento hasta que se observen cambios clínicos y funcionales indicativos de progresión de la enfermedad.

Neumonía intersticial no específica

Es un término provisional que se refiere a una entidad clínico-patológica descrita en 1994 y que engloba a EPID que presenten alteraciones anatomopatológicas que no son características de otros tipos de neumonías intersticiales idiopáticas. Se encuentra en pacientes con neumonitis por VIH, EPID asociada a colagenosis en estadios iniciales, neumonitis por hipersensibilidad y en neumonitis por drogas o infecciones entre otras etiologías. Un 60% de los casos es idiopática.

Características clínicas. La presentación de la enfermedad es insidiosa con tos y disnea de esfuerzo. El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos, y el 30%, acropaquias. La radiografía de tórax y la TACAR muestran características inespecíficas en las que predominan las opacidades en vidrio deslustrado, asociadas o no a imágenes reticulares, de distribución simétrica y basal. Es rara la presencia de imágenes en panal de abeja. Los hallazgos del LBA son inespecíficos. Se distinguen dos tipos de NINE según los hallazgos anatomopatológicos: I o Celular, con predominio de inflamación y II o Fibrosante con predominio de fibrosis.

Diagnóstico. Se suele establecer por biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. Es variable aunque mejor que el de la FPI. La forma celular tiene mejor pronóstico.

Tratamiento. Glucocorticoides (prednisona o equivalente), por vía oral a la dosis de 1 mg/kg de peso (máximo 80 mg), durante un mes, que se disminuye a razón de 10 mg cada 15 días, hasta 20 mg/día. Esta dosis se mantendrá dos semanas y posteriormente se disminuirá de forma progresiva hasta 5 - 10 mg en días alternos, dosis que se mantendrá hasta la resolución clínica y la estabilización de las pruebas funcionales. En casos de ausencia de respuesta a los glucocorticoides, se añadirá azatioprina, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI.

Neumonía organizada criptogénica

También llamada bronquiolititis obliterante con neumonía organizada (BOOP o BONO), aunque siguiendo las recomendaciones del consenso ERS/ATS, es preferible usar el término NOC debido a que la neumonía organizada es la principal característica anatomopatológica de la enfermedad y a que en algunos casos la bronquiolititis obliterante está ausente. Además, el término NOC evita confusiones con enfermedades de las vías aéreas (bronquiolititis obliterante).

Características clínicas. La enfermedad es más frecuente en no fumadores. El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos y

disnea progresiva, a menudo con fiebre, que motiva su confusión con infecciones respiratorias, astenia y pérdida de peso. En algunos casos el inicio es agudo con insuficiencia respiratoria grave. La neumonía organizada puede ser idiopática o asociada a colagenosis, infecciones, administración de fármacos y radioterapia. La radiografía de tórax muestra imágenes de consolidación unilaterales o bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes, aunque en algunos casos las imágenes son nodulares o reticulonodulillares. Los hallazgos de la TACAR (áreas de consolidación de distribución subpleural o peribronquiolar) orientan al diagnóstico. El LBA evidencia linfocitosis marcada, a menudo asociada con moderada neutrofilia y/o eosinofilia, junto con un cociente linfocitos T CD4+/CD8+ disminuido.

Diagnóstico. El diagnóstico requiere un cuadro clínico - radiológico compatible y la demostración histológica de neumonía organizada en las muestras de biopsia transbronquial o quirúrgica.

Pronóstico. La evolución de la enfermedad es buena, ya que suele mejorar con el tratamiento con glucocorticoides. No obstante, algunos casos pueden evolucionar a fibrosis.

Tratamiento. Glucocorticoides, por vía oral a la misma dosis que las utilizadas en la NINE. El 50 - 60% de los pacientes presentan recidivas de la enfermedad, habitualmente 6 - 12 meses después del inicio del tratamiento, cuando la dosis de glucocorticoides suele ser de 10 mg o menor. En estos casos, se aumentará la dosis a 20 - 30 mg/día. Las recaídas no suelen modificar el pronóstico a largo plazo. En caso de ausencia de respuesta al tratamiento o necesidad de tratamiento prolongado con glucocorticoides, podría añadirse azatioprina, a las mismas dosis que las utilizadas en la FPI.

Neumonía intersticial aguda

La neumonía intersticial aguda (NIA) es una entidad clínico - patológica caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. El daño alveolar difuso es la característica anatomopatológica del síndrome de distrés respiratorio agudo y puede estar ocasionada por infecciones, inhalación de productos tóxicos, fármacos, radioterapia y enfermedades del colágeno. El término NIA debe utilizarse exclusivamente en los casos de síndrome de distrés respiratorio agudo idiopático. Probablemente los casos descritos como enfermedad de Hamman - Rich fueran en realidad NIA. No debe emplearse el término NIA en los casos de daño alveolar difuso que se asocian a las agudizaciones de la FPI.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es agudo, en ocasiones con síndrome pseudogripal, el cual evoluciona a insuficiencia respiratoria aguda grave que precisa ventilación mecánica. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales. La TACAR ofrece imágenes en vidrio deslustrado y consolidación, que se han relacionado con la fases exudativas del daño alveolar difuso. En las fases proliferativa y fibrótica aparecen bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja.

Pronóstico. Es una enfermedad con mal pronóstico. La supervivencia de los pacientes es del 50% a los dos meses del diagnóstico. Se ha postulado que los casos en la fase exudativa de la enfermedad tienen mejor pronóstico. Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar una EPID crónica.

Diagnóstico. Debe establecerse por biopsia pulmonar abierta.

Tratamiento. Aunque no se han realizado estudios controlados, el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas (100 - 250 mg/día de metilprednisolona por vía intravenosa) se ha mostrado efectivo en la fase exudativa de la enfermedad.

Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial difusa

Es una entidad clínico - patológica muy poco frecuente caracterizada por bronquiolitis respiratoria asociada a EPID. La bronquiolitis respiratoria es una lesión causada por el tabaco y consiste en la acumulación de macrófagos pigmentados en los bronquiolos. En algunos casos las lesiones se extienden a los alvéolos dando lugar a la bronquiolitis respiratoria/EPID. Afecta a fumadores de 30 paquetes/año o más. La bronquiolitis respiratoria/EPID puede representar la fase inicial de la NID (véase "Neumonía intersticial descamativa").

Características clínicas. Los síntomas son inespecíficos y leves. La radiografía de tórax y la TACAR muestran engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado o reticulonodulillares. El LBA evidencia la presencia de macrófagos hiperpigmentados.

Diagnóstico. Debe realizarse mediante biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. La evolución de la enfermedad es favorable sin secuelas.

Tratamiento. La enfermedad suele responder al abandono del tabaco. En caso de persistencia de síntomas y/o alteraciones radiográficas o funcionales respiratorias, deben administrarse glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE.

Neumonía intersticial descamativa

Es una EPID caracterizada por la acumulación intraalveolar de macrófagos y actualmente se la considera como la fase avanzada de la bronquiolitis respiratoria/EPID, debido a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos y su asociación con el hábito tabáquico. Se propugna cambiar su nombre a Neumonía por macrófagos alveolares.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es insidioso o subagudo, con tos y disnea de esfuerzo, sin síntomas sistémicos. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave. El 50% de los pacientes presentan acropaquias. La radiografía de tórax y la TACAR son inespecíficas y muestran imágenes difusas en vidrio deslustrado, en ocasiones con líneas reticulares. El LBA evidencia macrófagos hiperpigmentados, con alteraciones variables de la fórmula celular.

Diagnóstico. Se establece mediante biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. El pronóstico es bueno habitualmente sin secuelas.

Tratamiento. Consiste en el abandono del hábito tabáquico y la administración de glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE.

Neumonía intersticial linfocítica

Enfermedad caracterizada por infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar. Antes se consideraba una enfermedad linfoproliferativa pulmonar, precursora de linfomas pulmonares. Hoy se la considera como una variante histológica de la hiperplasia linfoide pulmonar con predominio de la afectación intersticial.

Características clínicas. El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos, disnea de esfuerzo y síntomas sistémicos asociados (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En los análisis sanguíneos es frecuente la anemia y la hipergammaglobulinemia. La NIL suele asociarse a otras enfermedades: enfermedades del colágeno, enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria) e inmunodeficiencias (agammaglobulinemia). La radiografía de tórax y la TACAR no son diagnósticas y muestran imágenes en vidrio deslustrado, aunque pueden observarse imágenes reticulares y nodulares. El LBA no es diagnóstico y evidencia linfocitosis.

Diagnóstico. Se establece mediante biopsia pulmonar abierta.

Pronóstico. El 70% de los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides. En el 20 - 30% de los casos la enfermedad evoluciona a la fibrosis pulmonar.

Tratamiento. Consiste en la administración de glucocorticoides, a las mismas dosis que las utilizadas en la NINE.

Sarcoidosis

Es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida, que afecta fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel, y en ocasiones a otros órganos. Es probable que la sarcoidosis sea consecuencia de la exposición de individuos genéticamente predispuestos a factores ambientales que desencadenan una respuesta inmunológica. Su incidencia es difícil de valorar, ya que en muchos casos la enfermedad es asintomática y depende del área geográfica y del grupo étnico. En España se estima que la incidencia es de 1,36/100.000 habitantes.

Características clínicas. Predomina en sujetos menores de 40 años. La forma de presentación de la enfermedad es muy variable y puede ser aguda, subaguda o crónica. Los pacientes pueden estar asintomáticos (30% de los casos) o presentar manifestaciones clínicas sistémicas y/o relacionadas con el órgano afectado. El prototipo de la sarcoidosis aguda es el síndrome de Löfgren, que consiste en fiebre, artralgias principalmente en los tobillos, eritema nudoso y adenopatías hiliares bilaterales simétricas con o sin adenopatías paratraqueales derechas. Otra forma de presentación aguda, menos frecuente, es el síndrome de Heerfordt (uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial, fiebre). La sarcoidosis crónica, con frecuencia recidivante, se caracteriza por síntomas relacionados con los órganos afectados, sobre todo respiratorios. Las manifestaciones clínicas y su frecuencia están representadas en la Tabla 6. Los dos hallazgos más característicos de la radiografía de tórax (adenopatías hiliares e infiltrados pulmonares) sirven de base para la estadificación de la enfermedad (Tabla 7). La TACAR es

Tabla 6. Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis

Órgano	Frecuencia (%)	Manifestaciones clínicas
Pulmón	> 90	Asintomáticos, síntomas de EPID Hiperreactividad bronquial (20%)
Nariz y senos	2 - 18	Obstrucción nasal, destrucción palatina
Sistema linfático	30	Adenopatías generalizadas o localizadas
Hígado	< 10	Sin síntomas, hepatomegalia (< 20%) Alteraciones de la función hepática (colestasis)
Bazo	Raro	Esplenomegalia (< 5%), sin síntomas
Corazón	5 - 10	Arritmias, alteraciones de la conducción Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca
Ojos	20 - 35	Uveítis anterior (aguda) Uveítis posterior (crónica)
Piel	25	Eritema nudoso (agudo) Lupus pernio (crónico)
Sistema nervioso	< 10	Parálisis facial (síndrome de Heerfordt) Diabetes insípida Mononeuritis múltiple
Riñón y metabolismo	2 - 10	Hipercalcemia, hipercalcemia Litiasis, nefrocalcinosis
Glándulas	6	Parotiditis (síndrome salivares de Heerfordt)
Osteoarticular	< 5	Artralgias, lesiones quísticas óseas

Tabla 7. Estadios radiológicos de la sarcoidosis pulmonar

Estadio	Alteraciones radiográficas	Frecuencia (%)
0	Normal	5 - 10
I	Adenopatías hiliares bilaterales	50
II	Estadio I más infiltrados pulmonares	25
III	Infiltrados pulmonares sin afectación ganglionar	15
IV	Fibrosis (panal de abeja) Retracción hilar, bullas, quistes	5 - 10

orientativa para el diagnóstico, ya que confirma la presencia de las adenopatías, y cuando hay infiltrados pulmonares, son característicos los patrones nodulillar y reticulonodulillar de distribución subpleural y broncovascular. El LBA muestra linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T CD4+/CD8+. Un cociente CD4+/CD8+ superior a 3,5 es muy característico de la sarcoidosis, con una especificidad del 94%. La gammagrafía pulmonar con ⁶⁷Ga no tiene interés para la evaluación de la enfermedad.

Diagnóstico. El diagnóstico de sarcoidosis es de exclusión. Requiere: a) manifestaciones clínico - radiológicas compatibles; b) demostración de granulomas sarcoideos en muestras histológicas, y c) exclusión de otras causas que puedan ocasionar un cuadro clínico/histológico similar, en particular enfermedades granulomatosas, principalmente micobacteriosis y neumonitis por hipersensibilidad. La biopsia transbronquial demuestra granulomas en un 80 - 90% de los casos. La elección de otros órganos para la práctica de biopsias dependerá de su afectación. En caso de no disponer de diagnóstico histológico, se acepta un diagnóstico de alta probabilidad caso de a) síndrome de Löfgren, y b) cuadro clínico - radiológico compatible con un cociente CD4/CD8 de 3,5 o mayor en el LBA.

Pronóstico. En la sarcoidosis pulmonar el pronóstico depende del estadio radiográfico (estadio I: remisión espontánea en el 85% de los casos en los dos años siguientes al diagnóstico; estadio II: en el 40 - 70%; estadio III: en el 10 - 20%; estadio IV: en el 0%). En el síndrome de Löfgren, la remisión espontánea de la enfermedad se observa en el 85% de los casos. Tienen peor pronóstico las sarcoidosis en mayores de 40 años, en pacientes de raza negra, las sintomáticas durante más de 6 meses, las que afectan a más de tres órganos y las que se acompañan de lupus pernio. En las manifestaciones extrapulmonares el pronóstico depende del grado de afectación y de la respuesta al tratamiento. Se aconseja seguir la evolución de los pacientes hasta tres años después de la remisión de la enfermedad o de la finalización del tratamiento, ya que se observan recidivas en el 10% de los casos.

Tratamiento. Indicado en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en las afecciones cardíaca, neurológica, ocular, hepática, muscular y cutánea, y en la hipercalcemia. En la sarcoidosis pulmonar, el tratamiento con corticoides es eficaz a corto y a medio plazo, pero no está demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad. En el estadio I no está indicado el tratamiento debido a la elevada frecuencia de resolución espontánea.

Tabla 8. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) en las enfermedades del colágeno

	Artritis reumatoide	Lupus	Esclerosis sistémica	PM - DM	Síndrome de Sjögren	EMTC
Precede a la collagenosis	10 - 25%	Rara	Rara	30%	No	No
Tipo de EPID						
NIU	++	+/-	+	+	+/-	++
NINE	+(?)	+(?)	++	+(?)	+(?)	+(?)
NIL	+	+/-	-	-	++	-
NOC	++	+/-	+/-	++	+/-	+/-
DAD	+	+	+/-	+/-	-	-
NID	+(?)	-	+(?)	-	-	-

++: Frecuente; +: Poco frecuente; +/-: Rara; (?): Incidencia incierta.

PM - DM: Polimiositis/dermatomiositis; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo; NIU: Neumonía intersticial usual; NINE: Neumonía intersticial no específica; NIL: Neumonía intersticial linfocítica; NOC: Neumonía organizada criptogénica; DAD: Daño alveolar difuso; NID: Neumonía intersticial descamativa.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de las neumonitis por hipersensibilidad

Criterios mayores

- Síntomas compatibles
- Evidencia de exposición al antígeno sospechoso o detección de anticuerpos en suero o LBA frente a este antígeno
- Hallazgos compatibles en la radiografía de tórax/TACAR
- LBA con linfocitosis
- Histología compatible (granulomas)
- Prueba de provocación bronquial positiva

Criterios menores

- Crepitantes bibasales
- DLCO disminuida
- Hipoxemia en reposo o en las pruebas de esfuerzo

LBA: Lavado broncoalveolar; TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución; DLCO: Capacidad de transferencia pulmonar de CO.

nea. En los estadios II y III, se instaurará tratamiento si existe sintomatología y/o alteraciones funcionales respiratorias; cuando no hay sintomatología o alteraciones funcionales, el tratamiento debe iniciarse a los 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV, deben tratarse todos los pacientes. La dosis inicial es de 40 mg/día de prednisona que se disminuye de forma paulatina (véase tratamiento de la NINE). Es recomendable que la duración del tratamiento sea de al menos 12 meses. En el estadio IV, la dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis efectiva. Algunos pacientes precisan corticoides durante años a dosis de mantenimiento ($\leq 10 - 15$ mg/día o doble dosis a días alternos). Si precisan 20 mg/día o más, debe considerarse la utilización de fármacos alternativos. Los glucocorticoides inhalados no han demostrado capacidad para sustituir a los orales. Están indicados en los casos con hiperreactividad bronquial y como tratamiento de mantenimiento en pacientes con sarcoidosis pulmonar leve tratados inicialmente con corticoides orales.

Enfermedades del colágeno

Algunos pacientes con enfermedades del colágeno (principalmente artritis reumatoide, esclerosis sistémica, dermatomio-

sitis/polimiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad del tejido conectivo) pueden presentar EPID a lo largo de su evolución. Las EPID que se asocian a las enfermedades del colágeno son las neumonías intersticiales idiopáticas, principalmente NIU y NINE (Tabla 8).

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales y los hallazgos del LBA son similares a los de las neumopatías intersticiales idiopáticas sin collagenosis asociada. En pacientes con dermatomiositis/polimiositis, lupus o esclerosis sistémica, es relativamente frecuente la afección concomitante de los músculos respiratorios.

Diagnóstico. Los criterios diagnósticos son los mismos que los de las neumopatías intersticiales idiopáticas sin collagenosis asociada.

Pronóstico. Históricamente se ha considerado que las EPID asociadas a enfermedades del colágeno tenían mejor pronóstico que las que cursaban sin collagenosis. No obstante, a raíz de la nueva clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas, varios centros han analizado las características anatómicas de las EPID asociadas a collagenosis y se ha observado que muchos casos catalogados como NIU eran en realidad NINE, lo cual podría explicar el mejor pronóstico de la enfermedad. Esto es especialmente relevante en la esclerosis sistémica, en la que se ha demostrado que el 80% de las EPID asociadas corresponden a NINE.

Tratamiento. El tratamiento es el mismo que el de las neumopatías intersticiales idiopáticas no asociadas a collagenosis, excepto en la dermatomiositis y la esclerosis sistémica. En la dermatomiositis, se ha mostrado efectiva la adición de ciclosporina en los casos que no responden a los glucocorticoides e inmunodepresores, principalmente cuando los anticuerpos anti-Jo-1 son positivos. En la esclerosis sistémica con alveolitis (según los hallazgos de la TACAR) se ha mostrado eficaz la asociación de ciclofosfamida con glucocorticoides. Los glucocorticoides se administran por vía oral (véase tratamiento de la NINE), y la ciclofosfamida, en forma de bolo, a la dosis de 750 mg/m²/mes durante 6 meses y posteriormente de forma trimestral durante un año. Si se ha producido mejoría o persiste la alveolitis, es recomendable continuar el tratamiento durante otro año.

Neumonitis por hipersensibilidad

También denominadas alveolitis alérgicas extrínsecas (AAE) son EPID ocasionadas por la inhalación de productos orgánicos, aunque también pueden provocarlas sustancias inorgánicas (isocianatos). Las más frecuentes son el pulmón del cuidador de aves y el pulmón del granjero. Otros tipos diagnosticados con frecuencia en nuestro medio son: espartosis, pulmón del nácar, alveolitis por acondicionador de aire, pulmón del humidificador ultrasónico, pulmón de los limpiadores de embutidos, suberosis, pulmón de isocianato, pulmón de la soja y pulmón de la cándida aunque hay más de 100 causas descritas de neumonitis por hipersensibilidad.

Características clínicas. La forma aguda suele acaecer entre las 2 y 8 h del contacto con la fuente antigénica y cursa con disnea, tos, fiebre, astenia, opresión torácica preesternal, artroalgias, escalofríos y sudación. La radiografía de tórax muestra un patrón miliar fino o imágenes alveolares, y la TACAR, imágenes en vidrio deslustrado con zonas de hiperclaridad parcheadas y patrón micronodulillar. Los síntomas ceden espontáneamente al cesar el contacto con el antígeno. La forma subaguda ocurre tras inhalaciones continuadas, pero no masivas, del agente causal. El cuadro clínico se caracteriza, aparte de los síntomas respiratorios, por astenia, pérdida de peso, mal estado general y febrícula. La radiografía de tórax y la TACAR muestran imágenes similares a las de la forma aguda. El cuadro clínico de la forma crónica es similar al de la FPI o bien consiste en tos y expectoración (clínica similar a la de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los hallazgos del LBA consisten en linfocitosis muy marcada, mastocitosis y cociente linfocitos T CD4+/CD8+ disminuido, aunque tras una exposición inmediata pueden predominar los neutrófilos y los linfocitos CD4. La biopsia transbronquial puede mostrar cambios histológicos consistentes con la enfermedad.

Diagnóstico. En los casos con manifestaciones clínicas características y un contacto temporal con una fuente antigénica sospechosa, el diagnóstico puede establecerse con cierta seguridad. La mejoría espontánea al evitar el contacto con el antígeno causal y la positividad de las IgG específicas (precipitinas o enzimoimmunoanálisis) apoyará el diagnóstico. Las pruebas intradérmicas con el extracto específico y su lectura inmediata (15 min) pueden servir como noción de contacto con el antígeno y como prueba con cierto poder discriminante entre mero contacto y enfermedad. Las pruebas de provocación bronquial están indicadas en los casos con diagnóstico difícil y se consi-

deran el "patrón de oro" en el diagnóstico de las AAE. En un intento de estandarizar al máximo el diagnóstico de AAE se han propuesto unos criterios (Tabla 9). El diagnóstico se confirma si se cumplen criterios mayores y al menos 2 de los menores.

Pronóstico. Cuando el diagnóstico es temprano y se evita el contacto con el antígeno, el pronóstico es bueno, con la curación de la enfermedad en la mayoría de los casos. En el 10 - 20% de los casos la enfermedad evoluciona hacia la fibrosis pulmonar o hacia la obstrucción crónica al flujo aéreo (formas crónicas).

Tratamiento. Consiste en evitar el contacto con el antígeno. Cuando persisten las manifestaciones clínicas y las alteraciones radiológicas o funcionales respiratorias, se suelen administrar glucocorticoides a las mismas dosis utilizadas en el tratamiento de la NINE, aunque no existe evidencia de que su administración modifique el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

Bibliografía

- Xaubert A, Ancochea J, Blanquer R et al. Grupo de investigación en enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003;39(12):580-600
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
- Olivieri D, Du Bois RM. Interstitial lung diseases. *European Respiratory Monograph* 2000;5(monograph 14).
- Selman M. Neumopatías intersticiales difusas. México DF: Médica Panamericana, 1996.
- Demetds M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl 32):2S-16S.
- Schwarz MI. Clinical overview of interstitial lung disease. En: Schwarz MI, King TE, editors. Interstitial lung disease. St. Louis: *Mosby Year Book* 1998; p. 2-30.
- Cushley M, Davison A, Du Bois RM, Flower C, Greening A, Ibrahim N, et al. BTS Guidelines. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999;54(Suppl 1):1-30.

Protocolo de estudio ante el derrame pleural

J. Hinojosa

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

Introducción

La prevalencia del derrame pleural es de 400 casos/100.000 habitantes, lo cual hace que sea realmente un problema patológico de primer orden.

Antes de referirnos a las causas más frecuentemente implicadas y al manejo de las mismas parece adecuado recordar unas nociones básicas referentes a la anatomía y fisiología de la formación y drenaje del derrame pleural.

La pleura está formada por una capa gruesa de tejido conectivo compuesta por una única capa de células mesoteliales que liberan ácido hialurónico, lo cual contribuye a disminuir la fricción entre la pleura y la pared torácica. Dicha capa contiene también capilares y vasos linfáticos. En ella podemos diferenciar entre pleura parietal y visceral.

La pleura parietal recubre la pared torácica, diafragma y mediastino y su irrigación tiene lugar a través de un circuito vascular de alta presión (circulación sistémica), concretamente por las arterias intercostales, pericardiofrénicas y frénica. El drenaje venoso se realiza por las venas bronquiales y, a diferencia de la pleura visceral, la pleura parietal duele, ya que se encuentra inervada por los nervios intercostales y frénicos.

La pleura visceral recubre el pulmón, hilios y cisuras y, a diferencia de la pleura parietal, su irrigación se realiza por las arterias bronquiales (circuito de baja presión) y su drenaje se realiza por las venas pulmonares. A diferencia de la pleura parietal, la pleura visceral no tiene inervación y, por tanto, no duele.

El espacio pleural (localizado entre las 2 capas de pleura parietal y visceral) es una cavidad virtual, de 10 - 20 μ m de diámetro ocupado por 5 - 10 ml de líquido pleural con un contenido de proteínas inferior a 2 g/dl y en torno a 1.500 células/ml (fundamentalmente monocitos y células mesoteliales). Su pH y glucosa son similares a los del plasma.

Con respecto a la fisiología debemos recordar que la presión en el espacio pleural es negativa (- 5 cm H₂O) y es el resultado del equilibrio entre el retroceso elástico del pulmón y la expansión de la caja torácica.

La circulación del líquido pleural tiene lugar principalmente desde los capilares de la pleura parietal (aunque también en

ocasiones desde el espacio intersticial pulmonar, los vasos linfáticos y sanguíneos torácicos y el peritoneo) y su reabsorción a través de los vasos linfáticos de la pleura visceral. La explicación de este mecanismo se entiende bien (como aparece en las Figs. 1 y 2) teniendo en cuenta la presión hidrostática de los capilares de la pleura parietal (alta presión) y de la pleura visceral (baja presión) y la presión oncótica del plasma y del espacio pleural. A partir de aquí comprenderemos los diferentes mecanismos fisiopatológicos por los que puede desarrollarse el derrame pleural dependiendo de qué estructuras se encuentren implicadas (como aparece en la Fig. 3).

En cualquier caso, lo más importante que debemos recordar en estos mecanismos fisiopatológicos que nos puede ayudar a establecer un protocolo diagnóstico correcto es recordar qué **exudado corresponde a pleura alterada o patológica** (y, por tanto, será obligada la realización de **biopsia pleural**, salvo que hayamos obtenido el diagnóstico etiológico mediante toracocentesis) y qué **trasudado corresponde a pleura intacta**.

Protocolo diagnóstico

Historia clínica

Ante la sospecha de derrame pleural el abordaje del paciente debe realizarse de manera sistemática (Fig. 4) con una anamnesis y exploración física rigurosa haciendo especial hincapié en antecedentes personales de cardiopatías, tuberculosis, collagenosis, neoplasias o exposición al amianto.

Diagnóstico por imagen

La radiografía de tórax suele objetivar derrames pleurales superiores a 75 ml, los cuales pueden tener una distribución libre o loculados y de localización típica o atípica. Ante la duda diagnóstica podemos plantear la posibilidad de realizar una nueva radiografía de tórax con una proyección en decúbito lateral y complementar esta prueba en caso de persistir la sospecha de diagnóstica con una ecografía o con un TC torácico.

Una vez confirmada la presencia de derrame pleural el siguiente paso será plantear el diagnóstico diferencial para establecer la causa implicada en el mismo. En muchas ocasiones no es necesario realizar más pruebas diagnósticas y puede establecerse el tratamiento etiológico. De hecho, aunque el número

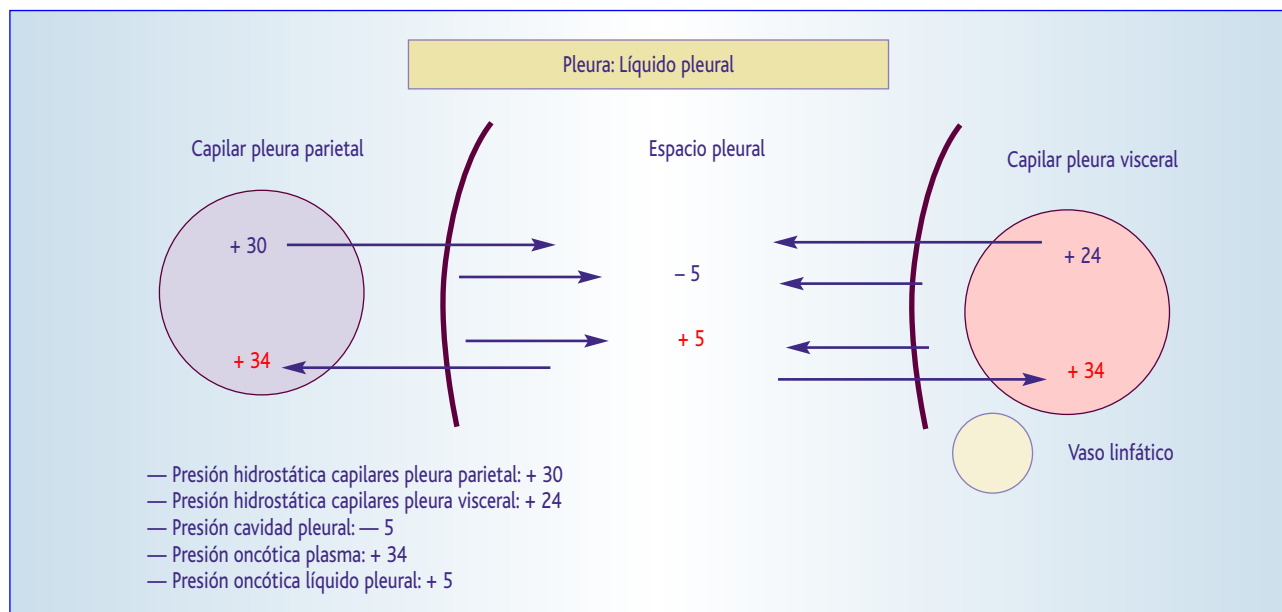


Fig. 1. Formación del líquido pleural.

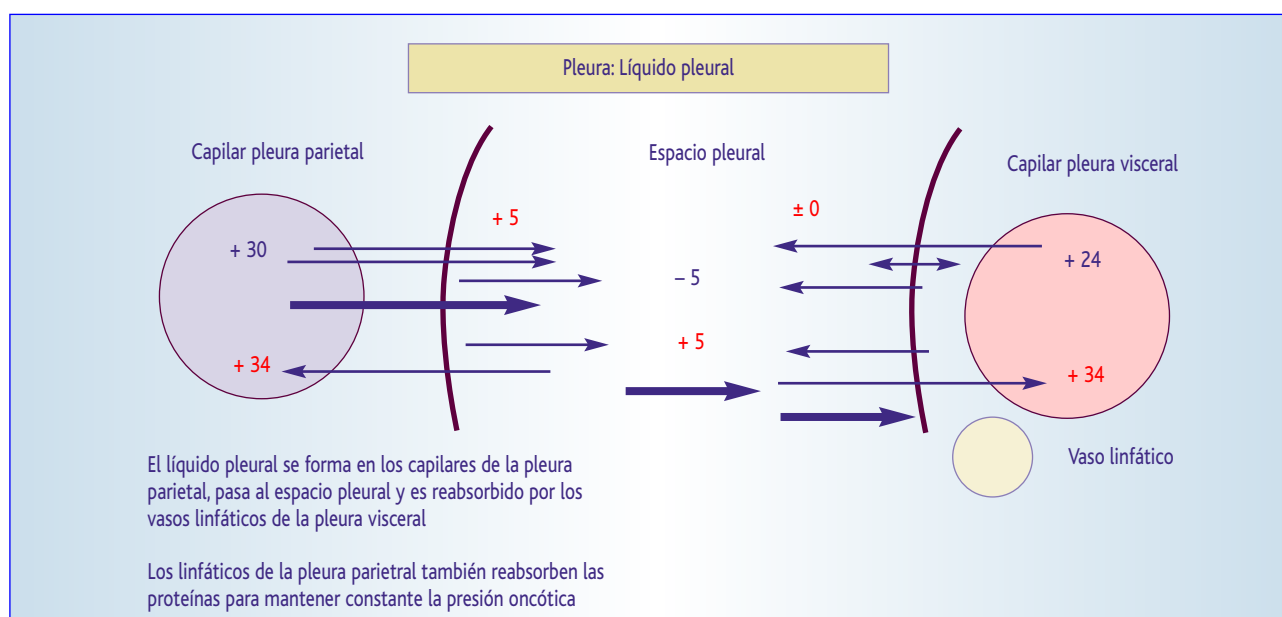


Fig. 2. Formación del líquido pleural.

de patologías implicadas en el derrame pleural es muy importante la primera causa sigue siendo la insuficiencia cardíaca congestiva.

Toracocentesis

Si con todo lo anterior no somos capaces de identificar la causa implicada estará indicada la realización de una toracocentesis diagnóstica que, realizada en manos expertas, presenta una escasa morbilidad y puede darnos mucha información. Para su realización será necesario que, en la proyección radiológica en decúbito lateral exista, al menos, 10 mm entre la línea horizontal del derrame pleural y la pared torácica. Se realizará

siempre con el paciente sentado, en la línea media claviclar, aspirando y por el borde superior de la costilla para evitar dañar el paquete vasculo - nervioso. Debe evitarse la administración de anestesia porque puede descender el pH lo cual puede confundirnos a la hora de interpretar los resultados del líquido pleural.

Las complicaciones más frecuentes son la reacción vagal (10 - 14%), neumotórax (3 - 8%), hemorragia o infección en el punto de punción, laceración de vísceras o siembra tumoral.

Las contraindicaciones son coagulopatía, trombopenia severa (< 50.000), infección cutánea o ventilación mecánica.

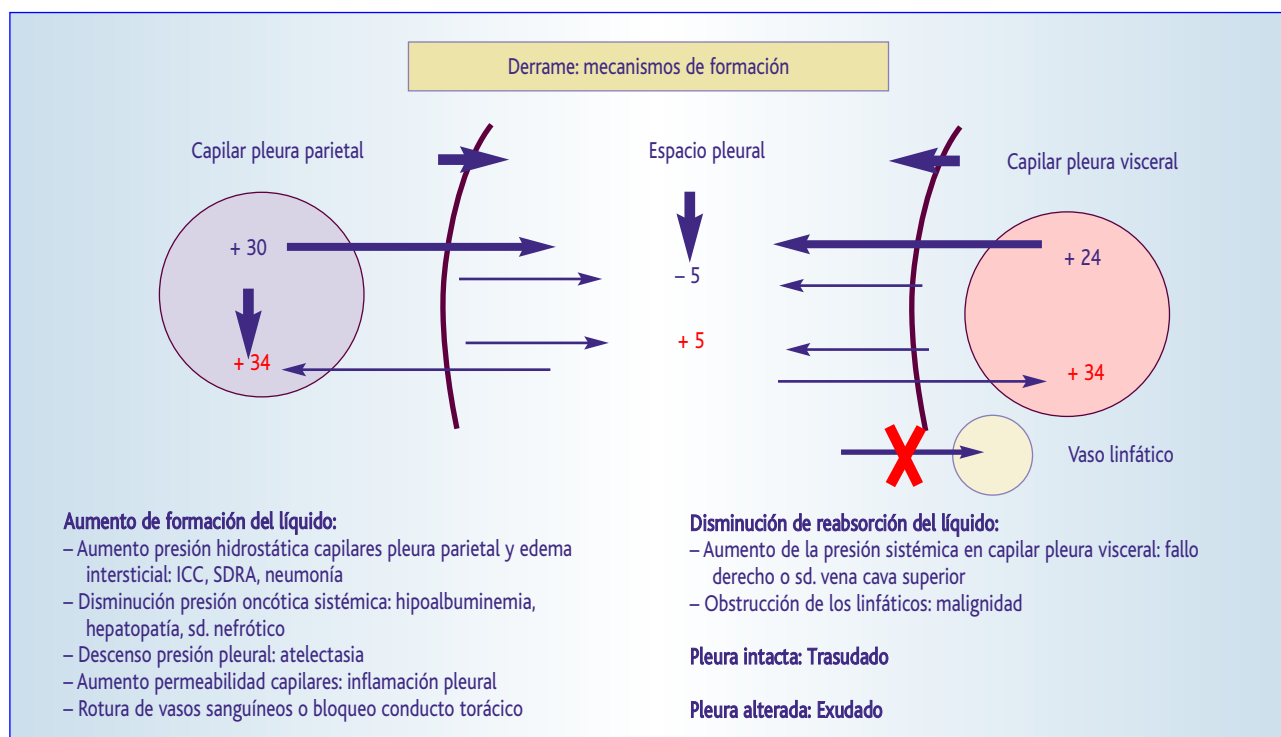


Fig. 3. Mecanismos de formación del derrame pleural.

No está indicada la realización de una radiografía de tórax de control post - toracocentesis de forma rutinaria, salvo que se sospeche por la clínica la presencia de neumotórax yatrogénico post - punción.

Una vez realizada la toracocentesis deberemos analizar el aspecto macroscópico del líquido pleural con especial atención al color y su apariencia (lechoso, purulento o hemático), olor y realizar las siguientes determinaciones analíticas: pH, proteínas, LDH, glucosa, recuento celular, hematocrito, Gram y cultivo y citología en el laboratorio de anatomía patológica. Entre las determinaciones analíticas opcionales -dependiendo de cuál sea la orientación diagnóstica- se encuentran: colesterol, triglicéridos, amilasa, ADA, interferón - gamma, ANA, FR, marcadores tumorales, tinción de Ziehl - Neelsen y cultivo para micobacterias.

Toda toracocentesis debe ir acompañada de un estudio analítico en sangre de glucosa, proteínas y LDH.

Con la historia clínica, pruebas de imagen y toracocentesis podemos llegar a conocer el diagnóstico etiológico, estableciendo si el derrame pleural es un trasudado o un exudado, un derrame pleural paraneumónico/empiema, un hemotórax o un quilotórax. En ocasiones es necesario, dependiendo de cuál sea la orientación diagnóstica del derrame pleural, realizar otras pruebas complementarias como una ecografía torácica, CT torácico o broncoscopia.

Si con todo lo anterior no llegamos a conocer el origen del derrame pleural puede ser necesario realizar una biopsia pleural (con o sin control de videotoracoscopia) y en caso de no llegar al diagnóstico una toracotomía.

A pesar de todas estas pruebas diagnósticas en el 5 - 10% de los casos dependiendo de las series, no se llega a conocer el diagnóstico etiológico siendo preciso realizar seguimiento clínico para plantearse repetir pruebas diagnósticas en función de la evolución.

Hemotórax

Es la presencia de sangre en la cavidad pleural y viene definido por un hematocrito en líquido pleural superior al 50% del hematocrito en sangre periférica.

La etiología más frecuente son los traumatismos y mecanismos yatrogénicos (cateterismos o toracocentesis), y menos frecuentes son la rotura de aneurisma aórtico o malformación vascular, tromboembolismo pulmonar, metástasis, endometriosis o enfermedad de Rendu - Osler.

Su tratamiento depende de la situación clínica del paciente. Si se encuentra hemodinámicamente estable y se sospecha que su cuantía es inferior a 300 ml, el tratamiento será la vigilancia clínica. Si se encuentra hemodinámicamente inestable y se sospecha una cuantía superior a 300 ml, será necesario la colocación de un tubo de tórax previa administración de antibioterapia y vigilar el débito. Si éste es superior a 1.500 ml en total o superior a 200 ml por hora, será necesario realizar toracotomía. Si la sospecha etiológica es que sea secundario a rotura de aneurisma torácico, habrá que realizar un angioTC para confirmarlo y proceder a la toracotomía. En los hemotórax residuales pequeños será suficiente con la vigilancia clínica y la fisioterapia. En caso de hemotórax residuales de más de 500 ml habrá que proceder a la colocación de un tubo de tórax con o sin fibrinolíticos, con la videotoracoscopia como alternativa.

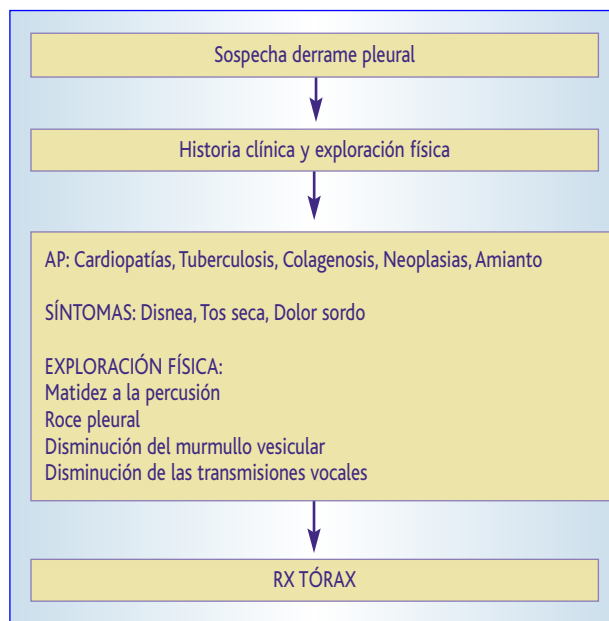


Fig. 4. Algoritmo diagnóstico del derrame pleural.

Quilotórax

Es la presencia de quilo o linfa en la cavidad pleural por patología a nivel del conducto torácico. Se define por unos niveles muy elevados de triglicéridos (> 110) y por una relación colesterol líquido pleural/suero inferior a 1. Un tercer criterio sería que el cociente triglicéridos líquido pleural/suero sea inferior a 1.

La causas más frecuentes son la tumoral (75% linfomas), seguido por traumatismos, yatrogénicos (nutrición parenteral) e idiopáticos.

El tratamiento es el etiológico junto con la colocación de un tubo de tórax, siendo necesario en ocasiones la pleurodesis y la cirugía.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el pseudoquilotórax, que son derrames pleurales de larga evolución (más de 5 años) con niveles de triglicéridos más bajos y niveles de colesterol más altos que en el caso del quilotórax. En estos casos su causa más frecuente es la tuberculosis y la artritis reumatoide.

Trasudado - exudado

Una de las cuestiones fundamentales a la hora de tratar de establecer un diagnóstico etiológico es definir si el derrame pleural es un exudado o un trasudado. Recordemos que trasudado equivale a decir pleura intacta; y que, exudado equivale a pleura patológica (y, por tanto, y salvo que tengamos definido el origen, obligada la biopsia pleural).

El exudado viene definido por la presencia de los clásicos criterios de Light (que aportan una sensibilidad del 100%, pero una especificidad menor; tal es así que, 15 - 30% de los trasudados son considerados erróneamente como exudados).

La presencia de uno de los 3 criterios siguientes de Light es diagnóstico de exudado: cociente proteínas líquido pleural/suero superior a 0,5, cociente LDH líquido pleural/suero superior a 0,6 o LDH superior a 2/3 límite superior en suero.

Además existen otros criterios que pueden ayudar a definir el exudado: cociente colesterol líquido pleural/suero superior a 0,3, colesterol LP superior a 60 mg/dl, proteínas LP superior a 3 g/dl o diferencia albúmina suero-albúmina LP $< 1,2$.

El trasudado es consecuencia de la alteración en los factores sistémicos que influyen en la formación/reabsorción del derrame pleural. Entre las causas más frecuentes están las que influyen aumentando la presión hidrostática (hipertensión venosa pulmonar, insuficiencia cardíaca, sobrecarga de volumen, síndrome nefrótico...) o una disminución en la presión oncótica plasmática (hipoalbuminemia, cirrosis...).

La mayoría de los trasudados son líquidos claros, de color pajizo, sin olor. 15% de los mismos pueden tener entre 5.000-100.000 hematíes/mm³, 20% tienen más de 1.000 leucocitos/mm³ (pueden tener predominio polimorfonuclear o mononuclear) y la glucosa y el pH son normales.

El tratamiento de los trasudados es siempre el tratamiento etiológico.

Con respecto a los exudados, la mayoría tienen un aspecto seroso y de color pajizo, aunque pueden tener un color más turbio lo cual sugiere mayor contenido celular o lipídico, si son viscosos se sugiere la presencia de ácido hialurónico (pensar en mesotelioma) y si son achocolatados pensar en amebiasis.

Con respecto a la celularidad de los exudados, pueden tener en el 40% de los casos 5.000-100.000 hematíes/mm³. Si son más de 100.000 hematíes será obligado realizar el hematocrito para descartar que sea un hemotórax (más del 50% hematocrito sangre periférica); si es inferior a 50% del hematocrito de sangre periférica habrá que pensar en un origen tumoral, tuberculoso, traumático o tromboembolismo pulmonar.

La mayoría de los exudados tienen más de 1.000 leucocitos/mm³. Si su predominio es de polimorfonucleares habrá que pensar que se trata de un derrame agudo y valorar la presencia de neumonía, TEP, pancreatitis, absceso subfrénico o las fases iniciales de una tuberculosis. Si el predominio es de mononucleares se tratará de un derrame no agudo y habrá que descartar malignidad, tuberculosis, post operatorio de cirugía cardíaca, etc.

El recuento de proteínas y LDH no ayuda a diferenciar el origen del derrame, mientras que la presencia de un pH $< 7,2$ obliga a descartar derrame paraneumónico complicado, rotura esofágica, artritis reumatoide, tuberculosis, malignidad, hemotórax, acidosis sistémica, urinotórax o lupus eritematoso sistémico.

Un nivel de glucosa inferior a 60 mg/dl invita a descartar derrame paraneumónico complicado, tuberculosis, malignidad o artritis reumatoide.

Un nivel de amilasa superior a su límite en suero hace que debamos descartar enfermedad pancreática, rotura esofágica o malignidad.

Tabla 1

Tipo	Clase	Características	Tratamiento
1	No significativo	< 1 cm de grosor en Rx lateral. Toracocentesis no necesaria.	Antibiótico
2	Paraneumónico típico	> 1 cm de grosor, glucosa > 40 mg/dl, pH > 7,20 y cultivo negativo.	Antibiótico + considerar toracocentesis terapéutica
3	Casi complicado	pH 7 - 7,20 o LDH > 1.000. Gram y cultivo negativo.	Antibiótico + tubo drenaje pleural + considerar fibrinolíticos
4	Complicado simple	pH < 7,0, Gram o cultivo positivo. No loculado ni pus.	Antibiótico + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos
5	Complicado complejo	pH < 7,0, Gram o cultivo positivo, loculaciones múltiples.	Antibiótico + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
6	Empiema simple	Pus franco. Loculado simple o líquido libre.	Antibiótico + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
7	Empiema complejo	Pus franco. Loculaciones múltiples. Requiere frecuentemente decorticación.	Antibiótico + tubo de drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA + considerar otros procedimientos quirúrgicos

TVP: Videotorascopia

La creatinina en pleura superior a la de plasma hace que debamos pensar en urinotórax.

La mayoría de los derrames de origen tuberculoso tienen una proteína adenosin deaminasa (ADA) superior a 40 UI/l, y una determinación superior a 70 UI/l es muy específico de tuberculosis. Siempre es necesario descartar otras causas de ADA elevado como son la malignidad, derrames pleurales paraneumónicos complicados/empiema y la artritis reumatoide. Una determinación de interferón gamma elevado tiene una gran sensibilidad y especificidad para tuberculosis.

Los marcadores tumorales elevados, aunque sugieren malignidad son muy poco específicos. Otras determinaciones como las de factor reumatoide, ANA, células LE o complemento no aportan prácticamente nada a los tests sanguíneos.

Con respecto al análisis citológico en anatomía patológica de los derrames pleurales tipo exudado conviene aclarar que su rentabilidad diagnóstica es muy variable (40 - 87%), lo cual está directamente relacionado con la cuantía del líquido que se envía y la experiencia del patólogo que analiza la muestra. Los tumores más frecuentemente implicados son la neoplasia de pulmón (44%), mama (26%) y hematológicos (8%). El pronóstico es malo y el tratamiento es la pleurodesis química con talco (dependiendo de la situación clínica del paciente).

Derrame pleural paraneumónico y empiema

Es aquel derrame pleural asociado a neumonía, absceso o sobreinfección de bronquiectasias.

En su patogenia podemos destacar 3 fases: una primera fase exudativa en la que existe un aumento de la permeabilidad capilar por la liberación de ILE - 6, ILE - 8 y TNF, con una

determinación de glucosa en líquido pleural normal y pH superior a 7,20; una segunda fase fibrinopurulenta en la que existe invasión bacteriana de la cavidad pleural, lo cual origina un año endotelial que lleva a una disminución de la respuesta fibrinolítica y un depósito de fibrina. En esta segunda fase encontramos en líquido pleural un incremento significativo de polimorfonucleares, presencia de bacterias, descenso de pH y de glucosa e incremento de LDH; y una tercera fase organizativa en la que existe depósito de fibrina.

En la Tabla 1, tomada de Light, hace referencia a las características del líquido pleural y su manejo terapéutico.

El derrame pleural paraneumónico (DPPN) es una de las causas más frecuentes de DP. Aparece en el 57% de las neumonías adquiridas en la comunidad (el empiema en el 5 - 10%). Es obligada la realización de toracocentesis (siempre que el derrame sea significativo). La rentabilidad del diagnóstico microbiológico es bajo en DPPN y del 50% en los empiemas. El pH es el parámetro que mejor identifica el DPPN. Todos deben manejarse con antibióticos, añadiéndose a la cobertura antibióticos para anaerobios en el caso de DPPN o empiemas. Lo que no hay un acuerdo claro es en el tamaño de la colocación del tubo de tórax y en la necesidad o no de administrar fibrinolíticos. Estudios recientes sugieren que la colocación de un tubo de tórax fino con fibrinolíticos puede tener un resultado similar a la colocación de un tubo de mayor calibre, pero con menos morbilidad. En cuanto al tipo de fibrinolíticos empleados, parece que la administración de estreptoquinasa a dosis de 250.000 UI/día durante 3 días obtiene los mismos resultados que la utilización de uroquinasa a dosis de 10.000 UI/día durante 3 días, pero con más efectos secundarios menores con la primera.

Tuberculosis pleural

La frecuencia del derrame pleural tuberculoso (DPTB) es muy variable y depende fundamentalmente de la incidencia de

tuberculosis en cada país. En España supone un problema de primera magnitud y el DPTB representa el 23% de los casos de tuberculosis.

No se conoce con certeza el mecanismo patogénico. Podría ser secundario a la rotura de un foco caseoso pulmonar subpleural (6 - 12 semanas tras la infección primaria) aunque también se piensa que puede estar implicado un mecanismo del tipo de reacción de hipersensibilidad retardada.

El diagnóstico de DPTB se establece por la visualización del bacilo ácido - alcohol resistente (BAAR) en líquido pleural (LP) o en la biopsia (BP) y/o la presencia de granulomas en la biopsia pleural.

El LP tendrá las características de exudado, de predominio linfocítico (93%), aunque pueden predominar los polimorfonucleares en las 2 primeras semanas de evolución. La presencia de eosinófilos indica baja probabilidad de DPTB.

El diagnóstico definitivo será la demostración de BAAR en LP o BP. El cultivo de esputo tiene baja rentabilidad salvo que exista afectación parenquimatosa. La presencia de granulomas en la biopsia pleural es también diagnóstica de DPTB una vez descartadas otras enfermedades granulomatosas como sarcoidosis, AR, tularemia, hongos... La sensibilidad de la biopsia pleural en la demostración de granulomas es del 80% (98% si se realiza con videotoracoscopia).

En el DPTB el ADA se encuentra elevado. Aporta una sensibilidad y especificidad del 93% (más aún si el cociente linfocitos/neutrófilos en LP es superior a 0,75). Sin embargo, un ADA bajo no excluye el diagnóstico de DPTB (salvo que permanezca bajo en el tiempo). A pesar de que un ADA elevado en LP es muy sugerente de DPTB, es necesario descartar otras causas de ADA elevado como son los derrames pleurales neoplásicos (linfoma, adenocarcinoma o mesotelioma), artritis reumatoide, DPPN y empiemas.

El interferón gamma también se encuentra elevado en DPTB. Es una linfocina liberada por linfocitos CD4 sensibilizados para aumentar la actividad micobactericida de los macrófagos. Aporta una sensibilidad y especificidad cercana al 96%, pero tiene un coste mayor que la determinación del ADA y la experiencia y disponibilidad en el laboratorio es menos que con el ADA.

La aportación a la clínica de la determinación de PCR en líquido pleural para *M. tuberculosis* es controvertida. Tiene una sensibilidad muy variable (20 - 80%) dependiendo de la técnica utilizada y del cultivo para micobacterias. En caso de cultivo para micobacterias positivo la PCR tiene una sensibilidad del 100%, pero si éste es negativo la sensibilidad desciende al 30 - 60%. Su especificidad es del 78 - 100%.

El algoritmo de manejo ante la sospecha de DPTB sería el siguiente: si el paciente tiene menos de 35 años (en un área endémica para TBC como puede ser España), es obligatorio realizar una toracocentesis y enviar muestras para tinción de Ziehl - Neelsen y cultivo para micobacterias (si esto resulta positivo ya tenemos el diagnóstico microbiológico definitivo). Si el LP tiene un ADA elevado y un cociente linfocitos/neutrófilos superior a 0,75, una vez excluidas otras causas de falsos

positivos para ADA elevado (como neoplasias, artritis reumatoide o DPPN), teniendo en cuenta el elevado valor predictivo positivo del ADA, podría iniciarse el tratamiento con tuberculostáticos sin necesidad de recurrir a la biopsia pleural. Si sólo se cumple uno de los dos criterios mencionados anteriormente (ADA elevado o cociente linfocitos/neutrófilos LP > 0,75) será necesario realizar la biopsia pleural. En caso de que el paciente tenga más de 35 años, la actitud diagnóstica se modifica. Será obligado realizar toracocentesis y enviar muestra a microbiología para tinción de Ziehl - Neelsen y cultivo de micobacterias y será necesario realizar biopsia pleural para tratar de identificar *M. tuberculosis* y/o granulomas. Si no se detectan micobacterias o granulomas habrá que reevaluar al paciente y plantearse otras posibilidades diagnósticas. En caso de que se detecten granulomas (una vez excluidas otras causas de granulomatosis -sarcoidosis, tularemia, hongos, artritis reumatoide-) se confirmará el diagnóstico de DPTB y estará indicado comenzar con tuberculostáticos.

Biopsia pleural

La biopsia pleural es un procedimiento que realizan habitualmente los neumólogos. Se utilizan las agujas de Abrams o Cope y se obtienen 4 fragmentos de pleura parietal que se envían a anatomía patológica y uno que se envía a microbiología para tinción de Ziehl - Neelsen y cultivo de micobacterias. La sensibilidad de la biopsia pleural para detectar DPTB es del 85% y del 45 - 60% para el derrame pleural neoplásico.

Las complicaciones más frecuentes son: neumotórax (10%), infección, hemorragia o laceración de alguna víscera (hígado o bazo).

A diferencia de la toracocentesis, es obligada la realización de radiografía de tórax de control tras la realización de biopsia pleural.

Bibliografía

- Victoria Villena Garrido, Jaime Ferrer Sancho. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2006;42(7):349-72.
- S. Greco, E. Giradi. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 7(8):777-786.
- M. Engel, T. Patrice. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 4. Art. No: CD001876.
- Sukumaran K. Nair, Matus Petko. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2007;32:362-369.
- G. Antunes, E. Neville. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003;58:29-38.
- R. W. Light. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* Vol. 3. pp 75-80. 2005.
- C. Alemán, L. Sánchez. Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. *Q. J. Med* 2007;100:351-359.
- N. A. Maskell. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusions in adults. *Thorax* 2003;58:8-17.
- M. A. Villegas, L. A. Labrada. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon gamma pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118:1355-1364.

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica

R. Barba

Director Médico.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

Introducción

La enfermedad tromboembólica (ETE) representa un espectro de enfermedad que incluye tanto el tromboembolismo pulmonar (TEP) como la trombosis venosa profunda (TVP) y es un problema clínico frecuente y potencialmente fatal si no es reconocido y tratado adecuadamente. Aunque a menudo, la TVP y el TEP se presentan en pacientes con otros procesos clínicos subyacentes, también pueden ocurrir en sujetos sanos. En el año 2006 ingresaron en los servicios de Medicina Interna 3.375 pacientes con tromboembolismo pulmonar (0,5% de los ingresos) y 1.148 con trombosis venosa profunda (0,3%). Además casi uno de cada 200 pacientes ingresados desarrollaron una trombosis durante el ingreso.

Definiciones

Trombosis venosa superficial. La trombosis venosa superficial de miembros inferiores (venas safena parva o externa, vena safena interna, y anterior) es en general benigna y autolimitada. En general se asocia a la presencia de una insuficiencia venosa superficial (varices). Sin embargo, cuando está afectado el cayado de la safena existe riesgo de progresión a TVP y de TEP.

Trombosis venosa profunda distal. Las venas situadas por debajo del hueso poplíteo se consideran territorio venoso profundo distal (tibial anterior, posterior, peronea, gemelares y sóleas). En general, se trata de trombos pequeños que no suelen causar problemas importantes salvo extensión proximal, fenómeno más frecuente si el factor patológico precipitante persiste en el tiempo. La mayoría de los casos transcurre de modo asintomático.

Trombosis venosa profunda proximal. Se considera territorio venoso profundo proximal el segmento inferior de la vena cava y su bifurcación, la iliaca común, la iliaca externa, la femoral común, femoral superficial y poplíteo. El riesgo de TEP es grande, y mayor cuanto más proximalmente se localice la trombosis.

Trombosis venosa de miembros superiores. El uso prolongado cada vez más frecuente de catéteres en los sistemas venosos de MMSS ha contribuido notablemente a una mayor incidencia de TVP de MMSS (TVP secundaria). No obstante, se describe también la TVP axilo - subclavia primaria o de esfuerzo, común-

mente producida por movimientos o posiciones inusuales (levantadores de peso, deportes de raqueta, presión axilar prolongada...). Finalmente, la TVP puede deberse a problemas de compresión local (presión directa de tumores o traumatismos). Aunque la TVP de MMSS puede causar TEP ocasionalmente masivo, su principal problema radica en los problemas de hipertensión venosa secundarios y la limitación de accesos venosos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia.

Tromboembolismo pulmonar. La TVP y el TEP deben considerarse como partes del espectro de un único trastorno, que es la enfermedad tromboembólica. Así, es posible detectar TEP gammagráficamente hasta en un 50% de las TVP documentadas. Recíprocamente: el 70% de los pacientes con TEP clínico presentan TVP asociada que puede cursar asintomática. La historia natural de la TVP depende en gran manera del tamaño del trombo. La mayoría de los trombos pequeños se disuelven espontáneamente por completo. Por el contrario, incluso tras tratamiento con heparina, la disolución completa de los trombos grandes es infrecuente, suele ser lenta y dejar secuelas que faciliten la retrombosis (30% en 8 años).

TVP recurrente. Este diagnóstico conlleva importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, pues suele implicar la anticoagulación crónica indefinida. Sin embargo, establecer el diagnóstico de TVP recurrente es más difícil, dado que los trombos organizados residuales pueden complicar la interpretación de los resultados de las pruebas de imagen. Se considera diagnóstica la aparición de un trombo en una zona previamente no afectada.

Síndrome postflebítico. Afecta alrededor de un 25% de los casos en los 8 años sucesivos, aunque la mayoría de los casos aparecen en los 2 primeros años. El riesgo aumenta en casos de TVP de repetición y se reduce con el uso de medias de compresión gradual. El diagnóstico suele requerir la exclusión de TVP recurrente mediante tests objetivos. Para su diagnóstico se debe realizar un estudio ecográfico en el que se definan los componentes obstructivo, de reflujo y de fallo de bomba muscular de la extremidad.

Pronóstico

Se estima que en torno a un 20% de las TVP distales progresa proximalmente en ausencia de tratamiento. Con el tratamiento

adecuado durante 3 - 6 meses el 95% de los casos de TVP proximal cursan sin recidiva precoz. La tasa de recidiva en el primer año se sitúa entre el 5 y el 10%. El riesgo de recidiva se acrecienta con la presencia de neoplasia y alteraciones de la coagulación y disminuye en caso de un factor predisponente reversible (traumatismo, cirugía, fractura). Al suspender la anticoagulación la tasa de recidiva es de un 5%. En torno a una cuarta parte de los casos desarrolla síndrome postflebítico en los siguientes años y un 2 - 9% de los pacientes con TVP "idiopática" son diagnosticados de neoplasia en los meses siguientes.

La mortalidad a los 3 meses es del 15 - 17% y la acumulada se sitúa en torno al 25% a los 8 años, predominando los tumores como causa de muerte (58%) seguidos de TEP y ACVA (alrededor del 10%). La hemorragia por anticoagulación es una causa infrecuente de muerte (2%). Otros estudios avalan la mayor incidencia de recidiva en la TVP "idiopática" o asociada a factores persistentes y el buen pronóstico de la TVP profunda asociada a factor limitado en el tiempo (< 4% recidiva en el año siguiente a los 3 meses de anticoagulación). Aunque la presencia de enfermedad maligna se asocia al desarrollo de TVP y TEP, en general la neoplasia es evidente *per se* en la mayoría de los casos con una valoración clínica elemental y no se considera adecuado la realización de estudios exhaustivos en busca de tumor oculto en pacientes con enfermedad tromboembólica.

Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica

Los pacientes con ETE pueden tener pocos síntomas o presentar sintomatología atípica. Por otro lado, los síntomas que se consideran diagnósticos de ETE pueden aparecer en otros procesos. Sólo un 25% de los pacientes con síntomas compatibles con ETE son diagnosticados finalmente de esta patología. Por lo tanto, siempre es preciso una confirmación mediante una prueba objetiva. Si en el año 2006 ingresaron en nuestro país 6.995 pacientes con TEP, eso implica que en más de 25.000 pacientes se hicieron pruebas para descartar la enfermedad.

Estratificación del riesgo

El diagnóstico de la ETE requiere en todos los casos la confirmación mediante el empleo de técnicas objetivas. Aunque los síntomas y signos de la enfermedad son inespecíficos, la anamnesis y exploración pueden proporcionar claramente diagnósticos alternativos; por lo tanto, es imprescindible que se realice a todos los pacientes una valoración clínica: la información acerca de la probabilidad del diagnóstico pre - test (teorema de Bayes) ha demostrado su capacidad de aumentar la sensibilidad diagnóstica de otras técnicas, de forma que hoy en día se considera indicada la estratificación del riesgo en todo algoritmo diagnóstico.

Por lo tanto, el PRIMER paso en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica se basa en la ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO usando un modelo clínico validado.

Trombosis venosa profunda. Proponemos un modelo de estratificación del riesgo para el diagnóstico de trombosis venosa profunda (Tabla 1). Basados en este modelo los pacientes se clasifican en bajo, intermedio y alto riesgo de TVP. Los pacientes con síntomas típicos de TVP y al menos un factor de riesgo tienen un 85% de probabilidades de tener una TVP, mientras

que aquellos con síntomas atípicos y sin factores de riesgo identificables tienen menos de un 5% de probabilidades de tener una trombosis. Del modelo propuesto el ítem más difícil es el que determina la posible presencia de un diagnóstico alternativo, porque es subjetivo. Sin embargo, el modelo ha sido aplicado con éxito en diferentes poblaciones, tanto en urgencias como en pacientes hospitalizados y parece el más útil y sencillo de todos los propuestos hasta el momento.

Tromboembolismo pulmonar. De modo similar a lo comentado con referencia a la TVP, el diagnóstico de TEP debe basarse en una evaluación clínica adecuada y siempre confirmarse con un test objetivo. La estratificación del riesgo en los pacientes con TEP ha sido estudiada por diferentes autores, la elección del modelo predictivo se basa su especificidad y sensibilidad. La estratificación propuesta por Wells ha sido validada en diferentes medios, por lo que por el momento ha sido elegida como la más adecuada para la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de ETE (Tabla 2). En la validación del modelo se demostró que sólo un 1,3% de los individuos con riesgo bajo tenían un TEP en la evolución. Un 16,2% de los individuos con riesgo intermedio eran diagnosticados de TEP y un 40,6% de los que tenían un riesgo algo. La estrategia combinada que utiliza el D - dímero negativo y la probabilidad pretest baja tiene un valor predictivo negativo del 99,5% (IC, 99,1% a 100%).

En el modelo propuesto por Wicki un 10%, 38% y un 81% de los pacientes con probabilidad pre - test baja, moderada y alta eran diagnosticados del TEP. Este modelo ha sido validado posteriormente, aunque no ha utilizado una estrategia combinada de D - dímero y probabilidad pretest. Existe un estudio reciente que compara ambas estrategias diagnósticas, llegándose a la conclusión de que ambas son igual de eficaces, especialmente si al modelo propuesto por Wicki se le incorpora la variable "alta sospecha clínica" definida como la sospecha del médico que valora al paciente y que cree que el diagnóstico más probable sea el de trombosis. Sin embargo, dado que los pacientes con probabilidad intermedia tienen un 38% de riesgo de TEP, se escogió el otro modelo al ser más sencillo de incorporar al algoritmo diagnóstico.

Exploraciones "rutinarias"

Todo paciente con sospecha de TEP debe recibir una evaluación clínica global que incluya ECG, radiografía de tórax y gasometría arterial basal. Esta evaluación puede permitir diagnósticos alternativos (neumonía, IAM, etc.). Las citadas exploraciones tienen un gran valor para reforzar la sospecha clínica de TEP, pero tienen una utilidad muy limitada como test diagnósticos afirmativos del TEP. Por ejemplo, en el estudio PIOPEP no hubo diferencia en la paO_2 entre los pacientes con y sin TEP. De modo similar, el 30% de los pacientes con TEP presentó un ECG normal, el 49% anomalías "inespecíficas" y sólo un 3% criterios clásicos de sobrecarga derecha (P pulmonale, crecimiento VD, eje derecho, BRD...). En resumen, el diagnóstico de TEP puede estar apoyado adicionalmente en estos tests, pero debe basarse en otras maniobras diagnósticas más discriminatorias.

Dímeros D

Los D - dímeros son productos de degradación de la fibrina (dímeros D, DD). Dado que el 2 - 3% del fibrinógeno se degrada a fibrina, se producen en condiciones normales en bajas con-

Tabla 1. Modelo clínico para clasificar a los pacientes según el riesgo de tener una TVP

Hallazgos clínicos	Puntos		
Cáncer activo (en tratamiento actual, en los 6 meses previos o paliativo)	+1		
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con escayola de una de las extremidades inferiores	+1		
Encamamiento reciente de más de 3 días o cirugía mayor en las 4 semanas previas	+1		
Dolor localizado en la distribución de una de las venas del sistema profundo	+1		
Inflamación de toda la pierna	+1		
Inflamación de la pantorrilla de 3 cm más que la pierna contralateral (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	+1		
Edema con fovea mayor en la pierna sintomática	+1		
Venas colaterales superficiales no varicosas	+1		
Diagnóstico alternativo más probable que el de trombosis venosa profunda	-2		
Riesgo bajo: Menor o igual de 0 (riesgo de trombosis del 5%)			
Riesgo moderado: 1 - 2 (riesgo de trombosis del 33%)			
Riesgo alto: > 2 (riesgo de trombosis del 85%)			
Validez de los D - dímeros según la probabilidad pretest.			
	Probabilidad baja	Probabilidad media	Probabilidad alta
D - Dímero negativo	0%*	4%*	6%*
D - Dímero positivo	2%*	9%*	43%*
Sensibilidad	100%	66,7%	86,7%
Especificidad	85%	84,2%	86,7%
VPP	19%	35,3%	86,7%
VPN	100%	94,1%	86,7%
*Porcentaje de pacientes con TVP.			

centraciones en individuos sanos. Su vida media es de 8 horas y se eliminan por vía urinaria y la acción del sistema retículo - endotelial. Los D - dímeros se elevan en cualquier situación en la que la fibrina se forme y se degrade, por lo cual son un excelente marcador de activación de la coagulación. Los niveles de D - dímeros se elevan 8 veces tras un episodio de ETE en comparación con los controles y van disminuyendo progresivamente en las siguientes semanas, hasta normalizarse aproximadamente a los 15 o 20 días del evento trombótico.

La principal limitación del los D - dímeros en el diagnóstico de la ETE, es que aunque es raro que estén aumentados en individuos sanos, pueden elevarse en cualquier situación que suponga una formación y degradación de fibrina, como las infecciones, el cáncer, las intervenciones, la insuficiencia renal o cardíaca, los síndromes coronarios agudos, los ictus no lacunares o el embarazo. Además los niveles de D - dímeros aumentan linealmente con la edad, especialmente en los casos en los que existan deterioro funcional, debido a una combinación de factores entre los que se encuentran la reducción del aclaramiento renal, el aumento de la concentración de fibrinógeno en plasma y la presencia de patología subyacente. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con edades entre 71 - 90 años pueden tener concentraciones de D - dímeros 4 veces más altas que los menores de 30 años, por lo que la utilidad diagnóstica de los D - dímeros en la ETE es menor en los pacientes ancianos, aunque un resultado negativo sigue teniendo el mismo valor que en los jóvenes. En la actualidad los niveles de D - dímeros deben seguir usándose sólo para la exclusión y no para el diagnóstico.

Por estos motivos los resultados de los estudios realizados hasta el momento permiten que los D - dímeros se utilicen para excluir el diagnóstico de TEP en pacientes con baja o intermedia probabilidad pretest. En el caso de la TVP, unos D - dímeros negativos no son suficientes para descartar si la probabilidad pretest es intermedia o alta, y es necesaria la realización de una prueba de imagen. Sin embargo, en los pacientes con D - dímeros negativos y probabilidad pretest baja no es necesario realizar una ecografía, puesto que la probabilidad de que sean diagnosticados de una trombosis sintomática en los 3 meses siguientes es inferior al 2%. Independientemente de la probabilidad pretest, si la ecografía inicial es normal y los D - dímeros son negativos, no son necesarias ecografía seriadas y no tiene que iniciarse el tratamiento anticoagulante.

Pruebas de imagen

Ecografía. El criterio diagnóstico es la incapacidad de compresión de la vena aplicando una leve presión con el transductor. El método es altamente sensible y específico para las venas suprapoplíteas y razonablemente útil para la porción proximal de las infrapoplíteas. El empleo del Doppler (técnica Dúplex) facilita la detección de TVP distal, si bien no ha quedado firmemente establecida la sensibilidad de la técnica (se estima en un 50% para las TVP distales). Finalmente, debe hacerse notar que la experiencia y la fiabilidad del ecografista pueden modular de modo importante la capacidad de interpretación del resultado ecográfico. Como se ha mencionado antes, a pesar de la limitación de la ecografía en la detección de la TVP distal, la combinación con la probabilidad

Tabla 2. Modelo clínico de la probabilidad pre Test del TEP

A. Modelo clínico de la probabilidad pretest del TEP			
Hallazgos clínicos	Puntos	Hallazgos clínicos	Puntos
Edad 60 - 79 años	+1	pCO ₂ < 35/pCO ₂ 35-40	+2/+1
Edad ≥ 80	+2	pO ₂ < 50/pO ₂ 51 - 60/pO ₂ 61 - 70/pO ₂ 71 - 80	+4/+3/+2/+1
Antecedentes de Enfermedad Tromboembólica	+2	Atelectasias basales en Rx tórax	+1
Cirugía reciente	+3	Elevación del Hemidiafragma en Rx tórax	+1
Frecuencia cardiaca >100 lpm	+1		
Probabilidad alta: 9 puntos (81% tienen TEP) Probabilidad media: 5 - 8 puntos (38% tienen TEP) Probabilidad baja: 0 - 4 puntos (10% tienen TEP).			
B.			
Hallazgos clínicos	Puntos		
Sospecha de trombosis venosa profunda	+3		
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	+1,5		
Antecedentes de enfermedad tromboembólica	+1,5		
Inmovilización	+1,5		
Hemoptisis	+1		
Cáncer activo (en tratamiento o tratamiento hasta hace 6 meses, o paliativo)	+1		
TEP más probable que otras patologías	+3		
Probabilidad alta: > 6 puntos (40,6% tienen TEP)			
Probabilidad media: 3 - 6 puntos (16,2% tienen TEP)			
Probabilidad baja: 0 - 2 puntos (1,3% tienen TEP)			
Valor predictivo negativo de los D - dímeros según la estratificación del riesgo en TEP			
VPN	Baja probabilidad 95,5% (89,8 - 96,7)	Probabilidad media 93,9% (89,8 - 96,7)	Alta probabilidad 88,5% (69,9 - 97,6)

pre - test y el resultado de la ecografía de MMII, permite un algoritmo diagnóstico razonable (Fig. 1).

La ecografía venosa de MMII podría ser útil también en el diagnóstico del TEP. Es de destacar que aunque sólo un 20% de los pacientes con TEP presentan clínica de TVP, alrededor de un 70% tienen evidencia venográfica o ecográfica de TVP. Sin embargo, la posibilidad de hacer un TAC torácico + TAC de MII reduce el uso de la ecografía. En la actualidad debe reservarse para aquellos pacientes en los que exista contraindicación de TAC (alergia al contraste, embarazadas, insuficiencia renal crónica avanzada, etc.). En estos casos una ecografía positiva será suficiente para asumir el diagnóstico de ETE, y, por tanto, indicar anticoagulación.

TAC helicoidal. La incorporación de esta prueba para el diagnóstico ha modificado el acercamiento a los pacientes con sospecha de TEP, en parte por ser una prueba de mayor accesibilidad, y también porque permite diagnosticar otras patologías que pueden simular la clínica del TEP permitiéndonos obtener un diagnóstico alternativo. La técnica permite ver directamente los trombos que obstruyen las arterias pulmonares, y no se basa en signos indirectos como la disminución de la ventilación perfusión, de ahí que se considere un método diagnóstico más adecuado. La sensibilidad (75 - 100%) y la especificidad (78 - 96%) de la técnica varía mucho según los diferentes estudios y se ve afectada por la localización del trombo (dificultad para ver trombos subsegmentarios y los lóbulos superiores) y por la experien-

cia del radiólogo. Según el estudio PIOPED sólo el 5,6% de los trombos se situaba en arterias subsegmentarias, de modo que el TAC dejaría sin diagnosticar un bajo número de trombos. Además algunos autores consideran que en general estos trombos subsegmentarios tienen poca repercusión clínica. Diversos estudios publicados demuestran que un 1% de los pacientes con TAC negativo y un 3,1% de los pacientes con una gammagrafía negativa fueron diagnosticados de TEP en los 3 meses de seguimiento, lo que convierte a la prueba en una técnica segura para descartar esta patología. Hoy en día se considera la prueba de elección en el diagnóstico de TEP.

En caso de sospecha de ETE, cuando un paciente tenga clínica de TEP y datos de TVP, se considera de elección la realización de un TAC helicoidal. Si el TAC es positivo, no será necesario confirmar la existencia de trombosis en miembros inferiores con ecografía, puesto que hoy por hoy el diagnóstico es sintomático y el tratamiento el mismo. Cuando un paciente con alta probabilidad de TEP se realice un TAC en el que no haya claras imágenes de trombosis se valorará por parte del radiólogo la realización simultánea de cortes en fase venosa en la pierna, en vez de la realización de una ecografía.

Arteriografía. Considerada como la prueba estándar, hoy en día se reserva para casos de dudas diagnósticas por los problemas que presenta de morbi - mortalidad, la toxicidad relacionada con el contraste, y la poca accesibilidad. En nuestro medio se aconseja su uso en caso de alta sospecha diagnóstica con otras

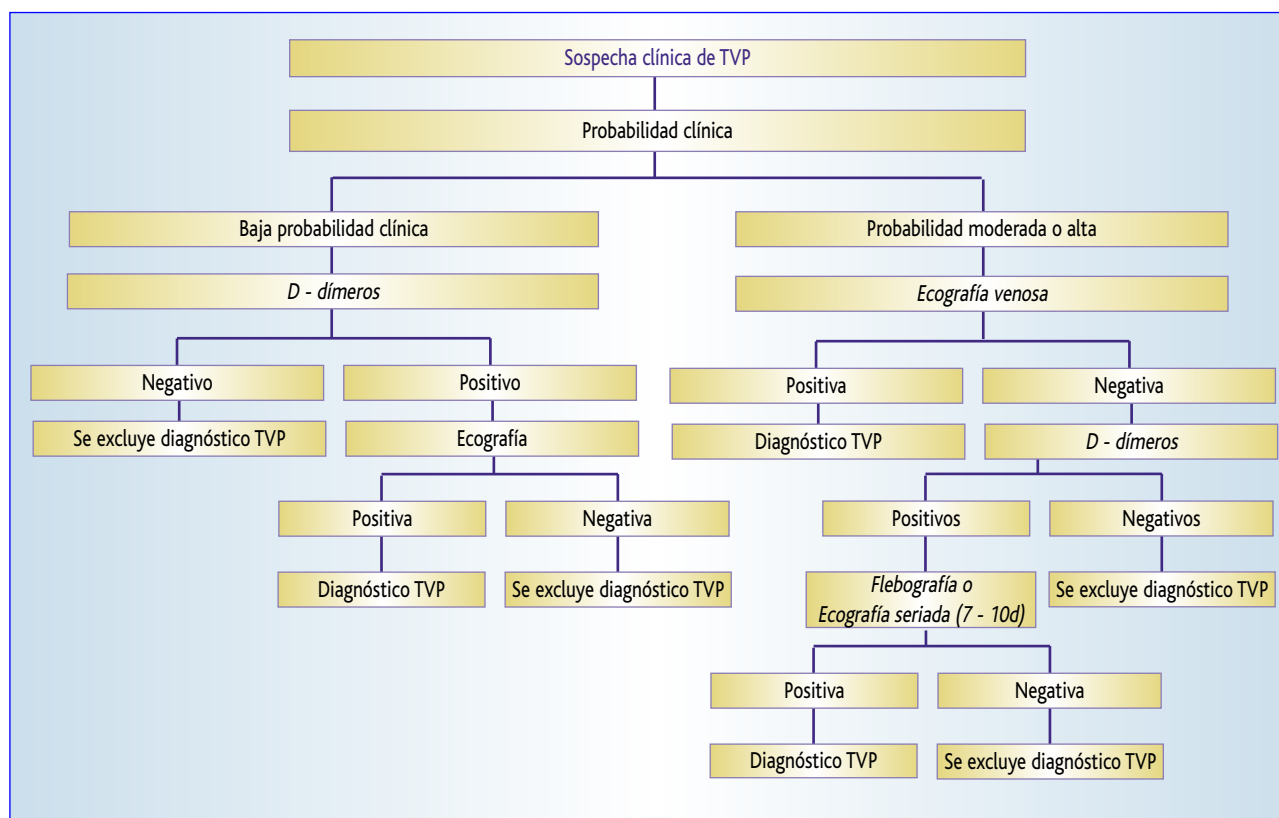


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de trombosis venosa profunda.

pruebas negativas, especialmente cuando el tratamiento tenga alto riesgo o si el paciente es joven.

Gammagrafía pulmonar de perfusión. Se trata de una prueba no invasora, barata y con pocos efectos adversos. Se propone su uso para el diagnóstico de TEP en pacientes con sospecha diagnóstica baja o media y D - dímeros positivos, o alta, siempre y cuando tengan una RX tórax normal. Cuando el resultado es positivo se considerará el diagnóstico de TEP, si es normal se excluirá y si es indeterminada se realizará un TAC helicoidal.

Ecocardiografía. No se recomienda realizarla de rutina, pero sirve para identificar pacientes con mal pronóstico, por la presencia de hipoquinesia severa de ventrículo derecho, hipertensión pulmonar persistente, foramen oval presente, trombo flotante en el corazón derecho, dado que todos éstos son marcadores de muerte/recurrencia. Los pacientes con datos de mal pronóstico ecocardiográfico deben considerarse para el tratamiento con embolectomía o trombólisis. La eco seriada para ver la función de ventrículo derecho valdría en estos casos como monitorización del tratamiento.

Situaciones especiales

Sospecha de TEP masivo o submasivo. A efectos operativos, se incluyen en este grupo pacientes con sospecha de TEP que presenten síncope o inestabilidad hemodinámica. El diagnóstico del paciente debe hacerse en breve espacio de tiempo y si no existe contraindicación puede empezarse tratamiento con heparina iv si la sospecha es alta y se va a demorar la realización de las pruebas diagnósticas (TAC helicoidal inicialmente, y/o eco

Doppler de miembros inferiores) mientras se estabiliza al paciente. Son criterios para avisar a UCI: la inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia respiratoria severa, la existencia de comorbilidad que suponga baja reserva pulmonar o alto riesgo de complicaciones.

Actitud en la paciente embarazada. La actitud diagnóstica es similar al resto de los casos con las precauciones adecuadas para limitar la exposición fetal a la radiación. En el caso de sospecha de TVP se debe hacer un eco Doppler. Si se precisa la realización de flebografía, se debe proteger el abdomen convenientemente con cobertura de plomo. En el caso de sospecha de TEP, se aconseja realizar un eco Doppler bilateral. Si es negativo y la sospecha es alta es necesario hacer una prueba de imagen para confirmar el diagnóstico. La RMN es la que menos riesgo supone para el feto, pero sólo en los centros donde hay experiencia es accesible. La gammagrafía, el TAC helicoidal suponen una radiación similar para el feto, por lo que se decidirá la prueba en función de la disponibilidad y se informará a la paciente de los riesgos y beneficios.

Actitud en pacientes con insuficiencia renal. Como hemos comentado en estos pacientes, por el riesgo de toxicidad, se puede plantear la realización de ecografía de ambas piernas (si no hay clínica clara de afectación de una de ellas) como prueba diagnóstica inicial. En caso de precisar TAC helicoidal se usará el protocolo de nefrotoxicidad.

Actitud en pacientes con alergia al contraste: Como en el caso anterior la prueba de imagen que debe realizarse en estos casos es una ecografía de ambas piernas (si no hay clínica clara

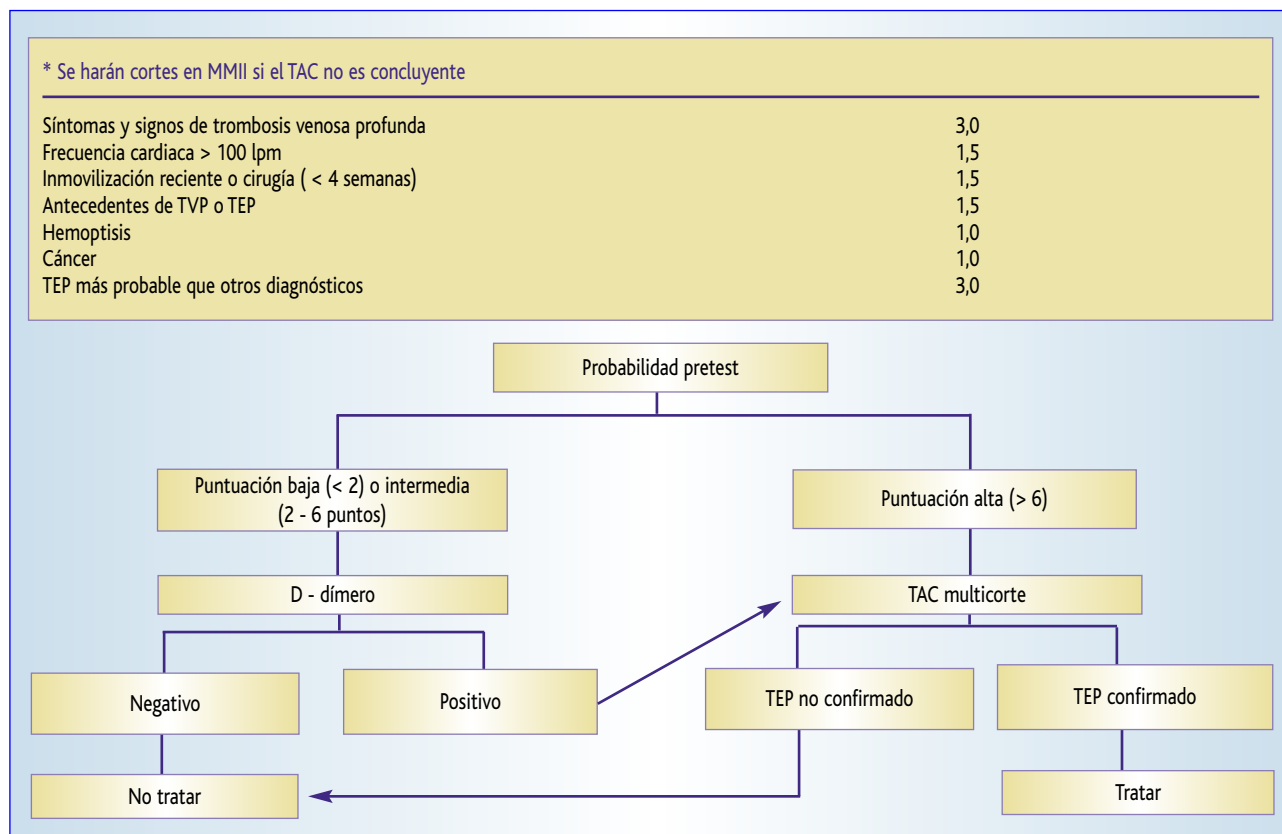


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar no masivo.

de afectación de una de ellas), si ésta es negativa y la probabilidad pretest es alta y se pedirá una gammagrafía pulmonar.

Diagnóstico de la TVP recidivante. El diagnóstico de la TVP recidivante es especialmente difícil, los síntomas clínicos son menos específicos, en especial por la posible presencia de síndrome postflebítico, así como la sensibilización para el diagnóstico del paciente y el médico. Como resultado final, se suele sobrediagnosticar la presencia de TVP recurrente. De nuevo, se debe confirmar la presencia de TVP con un test objetivo, pero teniendo en cuenta las posibles anomalías residuales de la TVP previa. La aparición de trombosis en un segmento diferente al anterior se considera diagnóstica. Hay dos importantes determinantes que influyen en la probabilidad pretest de tener una TVP recurrente: la historia previa de síndrome postflebítico y si están tomando anticoagulantes en el momento de la supuesta recurrencia. Los pacientes con síndrome postflebítico son en los que resulta más difícil el diagnóstico de recurrencia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes la probabilidad de recurrencia se reduce cuando el INR está dentro de rangos terapéuticos, aunque en los pacientes con tumores o con síndrome antifosfolípido puede haber recurrencias incluso cuando el INR está en rango terapéutico.

El 50% de los pacientes con TVP siguen presentando anomalías en la ecografía un año después del episodio, por lo que una única ecografía anormal, si no existe posibilidad para comparar con ecografías previas, no necesariamente confirma la TVP en caso de recurrencia. Un aumento de más de 4 mm en el diámetro comprimido de un segmento previamente afectado es bastante sugestivo de trombosis recurrente.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la TVP y del TEP son evitar la extensión local del trombo y el embolismo y en ocasiones, acelerar la fibrinólisis. Todo paciente con diagnóstico de TVP - TEP debe comenzar a recibir tratamiento anticoagulante con heparina en ausencia de contraindicaciones. Cuando por algún motivo, un paciente con alto grado de sospecha de TEP, no pueda realizarse el TAC de forma inmediata, se puede poner una dosis de 5.000 UI de heparina mientras se espera la realización de las pruebas. En el plazo más breve posible se ha de intentar el paso a anticoagulación oral con dicumarínicos y mantener el citado tratamiento al menos de 3 a 6 meses (grado de evidencia 1 A).

Tratamiento agudo

- 1. Trombosis venosa superficial.** Se aconseja tratamiento antiinflamatorio y frío local, con HBPM a dosis profiláctica durante 10 días.
- 2. Trombosis del cayado de la safena.** Se aconseja tratamiento con HPMB una vez al día a dosis plenas durante 6 - 12 semanas (grado de evidencia 1B).
- 3. Trombosis venosa profunda distal.** Se aconseja el tratamiento anticoagulante durante 6 - 12 semanas (grado de evidencia 1A). Este tratamiento puede hacerse con HBPM una vez al día en régimen ambulatorio, con o sin paso a sintrom. Si por alguna razón la anticoagulación no se puede administrar se recomienda realizar una ecografía de control

a los 10 - 14 días para excluir la extensión proximal del trombo (grado de evidencia 1C).

- 4. Trombosis venosa profunda proximal.** Existen suficientes datos clínicos que muestran que en la TVP las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una eficacia al menos como la heparina no fraccionada, su recomendación de uso como tratamiento de la ETE tiene un grado de evidencia 1A. Presentan las siguientes ventajas adicionales: menor riesgo de sangrado; respuesta inter - individual más previsible, y, en consecuencia, ausencia en general de necesidad de monitorización del efecto anticoagulante; facilidad de administración (subcutánea 1 - 2 veces al día); menor riesgo de trombopenia inducida por heparina; posibilidad de plantear tratamiento ambulatorio desde el comienzo del cuadro en determinados casos. Por todas estas condiciones, el presente protocolo propone el empleo de HBPM como opción de elección en el tratamiento anticoagulante agudo de la TVP. La dosis de HBPM se ajustará al peso según las indicaciones de cada preparado comercial.

Otras medidas:

- el reposo en cama con pierna en alto, es preciso recordar que no está claramente establecida la utilidad del reposo en los pacientes con enfermedad tromboembólica, y que el pronóstico es similar en los pacientes que se movilizan y en los que están en reposo.
- el uso de medias de compresión fuerte, que pueden indicarse desde el momento del alta (cuando el paciente empiece la deambulaci3n).
- los antiinflamatorios en caso de dolor. Por su menor interferencia con el sintrom se aconseja diclofenaco a dosis de 50 mg cada 8 horas.

Tratamiento ambulatorio. Se planteará en los pacientes que no tengan contraindicaciones (Tabla 3) (grado de evidencia 1B), que son la mayoría. En el momento actual el tratamiento ambulatorio se plantea como primera elecci3n, ya que esta aproximaci3n ha demostrado ser segura y m1s econ3mica. Se administrará la primera dosis de HBPM en la Urgencia explicando al paciente la t3cnica de inyecci3n y despu3s se indicará tratamiento en domicilio.

- 5. TEP no masivo.** Todo paciente con TEP debe ser hospitalizado y serle prescrito reposo y oxigenoterapia suplementaria si presenta hipoxemia ($pO_2 < 80$).

- El tratamiento se realizará con HBPM (grado de evidencia 1A). La citada dosis se administrará cada 24 horas o cada 12 horas hasta el paso satisfactorio a anticoagulaci3n oral.
- Iniciar tratamiento con anticoagulantes orales desde el primer día del diagn3stico y solaparse ambos tratamientos durante 4 - 5 días (Tabla 4).
- En el caso particular en que sea previsible la necesidad de cirugía urgente en un paciente con TEP, se deberá realizar anticoagulaci3n con heparina no fraccionada *iv* (Tabla 4), realizando ajustes cada 6 - 24 horas.
- En situaciones especiales (pesos extremos < 45 kilos o > 90 kilos, insuficiencia renal, embarazo) debe ajustarse la dosis controlándose la actividad anti - Xa (Tabla 5). Se aconsejan 4 - 5 días de tratamiento con HBPM, solapando desde el primer día con anticoagulantes orales (grado de evidencia 1A).

- 6. TEP masivo.** Aunque es muy razonable desde el punto de vista fisiopatol3gico, no ha sido demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que el tratamiento trombolítico conduzca a una mejor evoluci3n a corto o largo plazo en paciente con TEP, exceptuando aquellos casos en situaci3n de *shock*

cardiogénico. Adem1s, el tratamiento fibrinolítico se asocia a mayor probabilidad de sangrado. Por otro lado, sí se ha demostrado un efecto beneficioso a corto plazo de la trombólisis en determinados parámetros hemodinámicos debido a una lisis m1s precoz del trombo en la arteria pulmonar. En general, se acepta que es razonable la realizaci3n de trombólisis en pacientes con TEP masivo.

Aunque no existe una definici3n unánime de TEP masivo, se suele asumir este diagn3stico en presencia de PCR en situaci3n de disociaci3n electromecánica, inestabilidad hemodinámica, hipoxia severa, oclusi3n superior al 40 - 50% de una arteria pulmonar u oclusi3n de 2 o m1s arterias lobares (valorado por medio de gammagrafía o arteriografía pulmonar y siendo muy discutible el significado de los hallazgos del TAC helicoidal).

Por otro lado, en un reciente estudio se ha comprobado la utilidad de la fibrinólisis en pacientes con TEP submasivo (definido TEP de gran tamaño que afecta la funci3n del ventrículo derecho y produce hipertensi3n pulmonar, pero sin inestabilidad hemodinámica, es decir, con tensi3n arterial normal) a la hora de reducir el deterioro clínic3 en las primeras horas tras tratamiento (definido como necesidad de uso de catecolaminas por hipotensi3n persistente o *shock*, necesidad de tratamiento de rescate con nueva trombólisis por empeoramiento de los síntomas o fracaso respiratorio, y persistencia de la disfunci3n ventricular valorada por ecocardiografía o cateterizaci3n de ventrículo derecho). Sin embargo, el estudio no demuestra diferencias en la mortalidad, por lo tanto, el uso de la fibrinólisis en debería considerarse sólo en pacientes con bajo riesgo de sangrado y haciendo una buena valoraci3n previa de riesgo/beneficio. En ausencia de contraindicaciones (Tabla 7) la pauta de trombólisis incluye la administraci3n *iv* de 100 mg de rTPA disueltos en 100 ml de salino a pasar en 2 horas *iv*.

No est1 claramente establecida la utilidad de la trombólisis en pacientes con trombosis venosa profunda proximal muy extensa, pero puede ser tenida en cuenta en circunstancias especiales con riesgo emb3lico muy elevado. La trombólisis debe realizarse tras bolo de 5.000 U de heparina *iv* y seguirse de pauta de tratamiento anticoagulante habitual con heparina *iv* (ver nomograma de Tabla 6). En aquellos casos en que exista contraindicaci3n para la fibrinólisis sistémica se debe considerar el empleo de la fibrinólisis o fragmentaci3n local del trombo o la realizaci3n de trombectomía quirúrgica (excepcional).

En aquellos pacientes en que se sospeche un TEP masivo o pacientes de alto riesgo se debe considerar la monitorizaci3n hemodinámica durante las primeras horas de evoluci3n para considerar la posibilidad de tratamiento trombolítico. En estos pacientes (que serán vigilados en la UCI) se iniciará tratamiento con heparina *iv* (Tabla 6) hasta ver evoluci3n. En caso de contraindicaciones para la fibrinólisis se tratará con heparina de bajo peso molecular cada 12 horas hasta la estabilizaci3n. En estos pacientes es aconsejable iniciar el tratamiento con un bolo de heparina intravenosa de 5.000 UI.

Paso a anticoagulaci3n oral

El inicio de la anticoagulaci3n oral debe plantearse en las 24 horas del comienzo del tratamiento con heparina (grado de evidencia 1A) salvo en pacientes con TEP que est3n en situaci3n clí-

Tabla 3. Contraindicaciones para el tratamiento ambulatorio de la TVP

- Plaquetas < 100.000/mL
- Enfermedades concomitantes agudas graves (ICC, DM descompensada, Ictus, IAM...)
- Riesgo de complicaciones hemorrágicas (sangrado digestivo hace menos de 6 meses, cirugía ocular o neurocirugía en los 3 meses previos, intervención quirúrgica hace menos de 2 meses)
- Si tienen un trombo localizado en la vena cava inferior o un trombo inestable
- Si tienen síntomas de embolismo pulmonar
- Si existe contraindicación para la anticoagulación
- Dificultades para el traslado periódico al hospital
- Insuficiencia hepática severa (INR > 1,5, transaminasas x 4)
- Insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/min
- HTA mal controlada (> 220/120)
- Obesidad mórbida (peso > 150 kilos)

nica inestable. Se iniciará el tratamiento con 3 mg de acenocumarol los días 1 y 2 (2 mg/día en los pacientes mayores de 65 años) y realizando controles de INR para los ajustes posteriores. Dado el potencial riesgo protrombótico del tratamiento con dicumarínicos por su acción sobre la proteína C, que precede al efecto sobre los factores X y II, el tratamiento con dicumarínicos debe solaparse al menos durante 4 días con el tratamiento con heparina (grado evidencia 1A). Se suspenderá la heparina una vez obtenida una anticoagulación oral satisfactoria (INR 2 - 3) en 2 determinaciones consecutivas.

Tratamiento a largo plazo del episodio agudo

La duración adecuada del tratamiento anticoagulante depende en gran parte de la existencia o no de factores de riesgo añadidos. Se asume como estándar una anticoagulación de 3 a 6 meses de duración.

- En pacientes con una causa obvia y resuelta de TVP puede estar justificada la anticoagulación por un período de 3 meses (grado de evidencia 1A).
- Por el contrario, en caso de riesgo persistente, debe mantenerse la anticoagulación al menos mientras persista el factor de riesgo.
- Los pacientes con TVP - TEP idiopáticos deben recibir anticoagulación durante 6 meses (grado de evidencia 1A). Después de este tiempo se evaluará el riesgo/beneficio de la anticoagulación, manteniéndose la misma cuando el beneficio supere al riesgo y el paciente lo acepte (grado 1C). Cada dos años al menos se deberá reevaluar esta indicación. Los pacientes se mantendrán con un INR 2,0 - 3,0.
- Los pacientes con ETE recurrente (dos o más episodios espontáneos) son ser candidatos a anticoagulación permanente (grado de evidencia 1A).
- La duración de la anticoagulación en pacientes con trombofilia se debe individualizar:
 - a) los pacientes con trombofilia hereditaria y un primer episodio de ETE secundario, NO tienen mayor riesgo de recurrencia espontánea que los pacientes con genotipo normal; esto se ha confirmado, incluso, en pacientes doblemente heterocigotos para el Factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina.

Tabla 4. Pauta de anticoagulación en la TVP - TEP no masivo

- TVP: 1ª dosis sc de nadroparina (190 U/kg) o enoxaparina (1,5 mg/kg) de modo inmediato
- Comenzar con acenocumarol 3 mg en 24 horas y repetir la dosis al día siguiente.
- Superponer HBPM y acenocumarol al menos 4 - 5 días. El tratamiento con HBPM debe durar un mínimo de 5 días
- Determinar tiempo de protrombina a las 48 h y ajustar dosis para INR entre 2 y 3
- Continuar heparina durante un mínimo de 4 - 5 días y hasta obtener INR entre 2 y 3 al menos 2 días consecutivos
- Continuar acenocumarol durante 6 meses y monitorizando según respuesta individual para mantener INR entre 2 y 3 (seguimiento en consulta de anticoagulación)
- Obtener hemograma y coagulación basales
- En los pacientes ingresados hacer determinaciones de plaquetas
- En pacientes ambulatorios determinar plaquetas al acudir a consulta de hematología

iii Se consideran criterios de exclusión para el uso de HBPM una sola vez al día:

- Riesgo alto de sangrado (intervención quirúrgica en la semana previa, úlcus activo, cirugía SNC u oftalmológica en el mes previo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, HTA grave no controlada, retinopatía severa, catéteres intratecales o intracraneales).
- Inestabilidad hemodinámica.
- Si el paciente va a entrar en quirófano en las próximas horas.

- los pacientes que son ALTA desde URGENCIAS: mantener con HBPM hasta ser citados en consulta de Sintrom.
- los pacientes ingresados: comenzar Sintrom con dosis dependiente de edad y situación clínica (postponer introducción de Sintrom en los postoperados con ingesta inadecuada) < 65 años, 3 mg/día de Sintrom durante 2 días ≥ 65 años, 2 mg/día de Sintrom durante 2 días.

Por lo tanto, el tratamiento anticoagulante debería mantenerse el mismo tiempo que un paciente de genotipo normal.

- b) los pacientes heterocigotos para el Factor V Leiden o la mutación G20210A de la protrombina, o con hiperhomocisteinemia moderada y un primer episodio de ETE idiopático, NO tienen mayor riesgo de recurrencia espontánea que los de genotipo normal.

Por lo tanto, el tratamiento anticoagulante debería mantenerse el mismo tiempo que un paciente de genotipo normal.

- c) Pacientes con un episodio espontáneo de ETE y portadores de alteraciones severas (déficit de AT III, PC, PS, F V Leiden homocigoto, defectos combinados) son candidatos a anticoagulación indefinida.
- Los pacientes con anticoagulante lúpico posiblemente deban ser tratados de forma indefinida tras un único episodio de ETE.
- En los pacientes con un primer episodio de ETE con compromiso vital (TEP masivo, trombosis venosa cerebral, trombosis venas esplánicas) se debería considerar anticoagulación a largo plazo si no indefinida; en ausencia de estudios prospectivos, se prefiere anticoagulación indefinida en los casos con una alteración severa de la función en el sitio de la trombosis.

Tabla 5. Normograma para el ajuste de dosis de HBPM en el tratamiento de la ETE

Antifactor Xa U/ml	Suspender nueva dosis	Cambio de dosis	Repetir antifactor Xa
< 0,3	No	↑ 20%	4 - 12 h de la nueva dosis*
0,3 - 0,8	No	No	Día siguiente, luego 1 semana ** y luego mensualmente
0,8 - 1,4	No	↓ 50%	4 - 12 horas después de la nueva dosis*
> 1,5	Sí	↓ 50%	Antes de nueva dosis, y 4 - 12 horas después de nueva dosis*

Cuando la HBPM se pauta en 2 dosis diarias se debe medir la actividad 4 horas tras la inyección de la dosis de heparina ajustada por peso, y se considera el rango terapéutico de 0,3 a 0,6 UI/ml de actividad anti - Xa y hasta 0,8 UI/ml no se considera que exista riesgo hemorrágico (método cromogénico). Cuando se pauta una dosis diaria la determinación se hará a las 12 horas.

*Dependiendo de si la formulación es de administración cada 12 ó 24 horas respectivamente.
 **En las formulaciones cada 12 horas hay efecto acumulativo.

- Existen situaciones clínicas en las que no hay recomendaciones claras sobre la duración de la anticoagulación, éstas deben establecerse individualmente, contando con la opinión del paciente, como son los episodios recurrentes de ETE secundaria, episodios recurrentes de tromboflebitis superficial, o episodio aislado espontáneo de ETE muchos años antes de que se establezca un diagnóstico de trombofilia hereditaria severa.

Otras opciones de tratamiento

Filtros de cava. Deben plantearse en las situaciones en las que hay un fracaso terapéutico a pesar de tratamiento adecuado o en caso de contraindicación para anticoagulación. Para esta indicación es importante documentar por tests objetivos el cuadro en cuestión (nuevo episodio de TEP o extensión de la TVP) dada la tendencia a sobrediagnosticarlos en pacientes con anteceden-

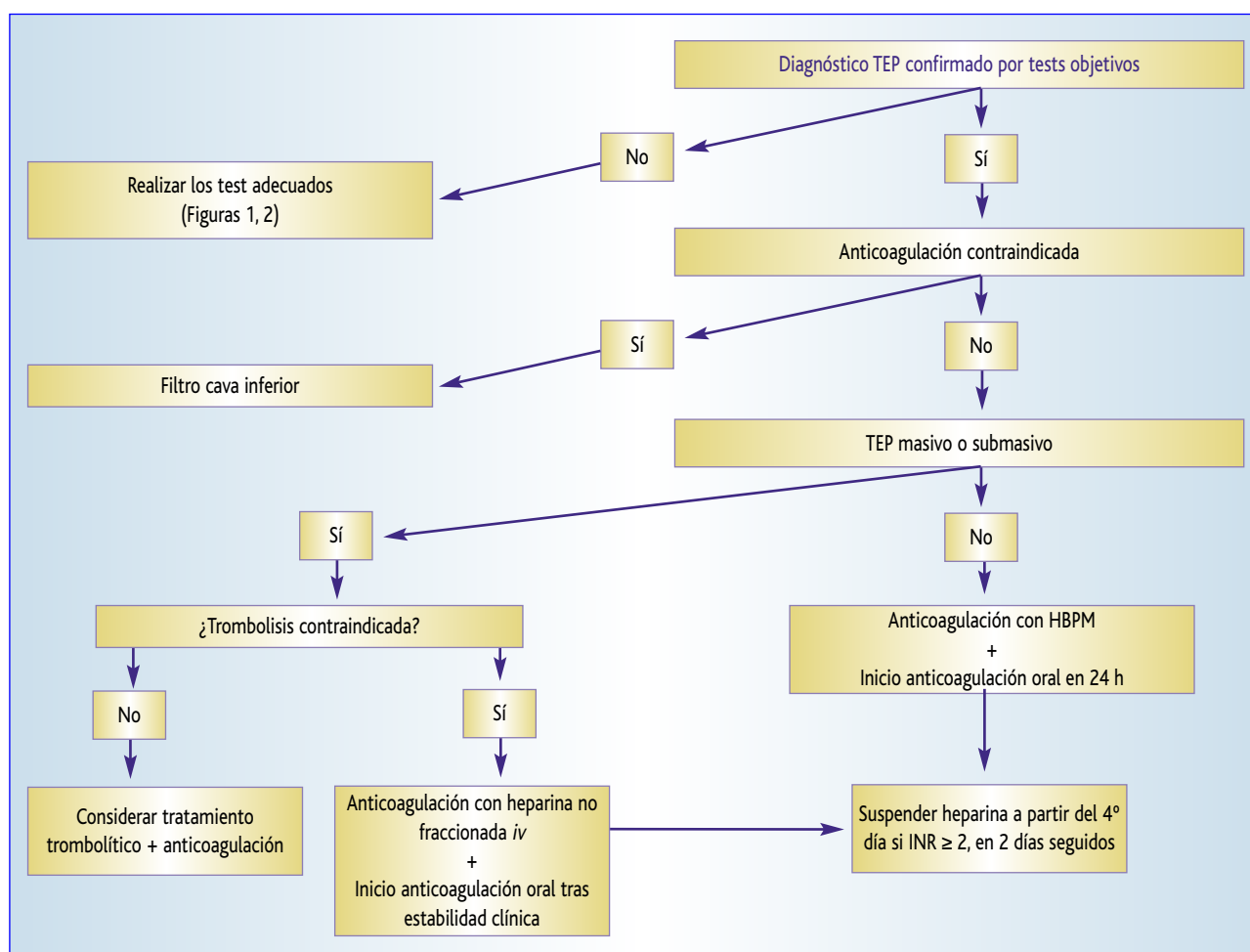


Fig. 3. Algoritmo terapéutico del tromboembolismo pulmonar.

Tabla 6. Anticoagulación con heparina no fraccionada iv

Dosis de bolo de heparina:	5.000 U <i>iv</i>				
Dosis de mantenimiento inicial:	32.000 U <i>iv</i> /24 h en infusión continua*				
• Ajustar dosis de heparina al rango terapéutico según normograma (Tabla 5) • Repetir aPTT cada 6 horas hasta alcanzar el rango terapéutico (1,5 - 3 veces la media de valor normal) y luego diariamente • Comenzar con acenocumarol 3 mg en 24 horas y repetir la dosis al día siguiente • Superponer heparina y acenocumarol al menos 4 días • Determinar tiempo de protrombina a las 48 h y ajustar dosis para INR entre 2 y 3 • Continuar heparina durante un mínimo de 5 días y hasta obtener INR ente 2 y 3 al menos 2 días consecutivos • Continuar acenocumarol durante 3 meses y monitorizar tiempo de protrombina diariamente hasta alcanzar niveles terapéuticos, luego 3 veces/semana (1ª semana), 2 veces/semana (2ª semana) o hasta alcanzar la estabilidad y posteriormente cada 2 - 4 semanas • Obtener hemograma y coagulación basales y medir plaquetas cada 2 - 3 días mientras persista el tratamiento con heparina					
*Disolver 20.000 U [4 ml de heparina al 5% o 20 ml de heparina al 1%] en 500 ml de glucosado (o salino) e infundir a 33 ml/h = 1.330 U/h					
Tabla 6 - A. Nomograma del uso intravenoso de heparina basada en control de tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) 6 horas tras la primera dosis (bolo de 5.000 U <i>iv</i>)					
aPTT (tiempo de cefalina en segundos)	Dosis en Bolo	Parar la infusión (min)	Cambio flujo de bomba (ml/h)*	Cambio de dosis administrada (U/24 h)	Repetir aPTT a las
< 50	5.000 U	0	+3	2.880	6 h
50 - 59	0	0	+3	2.880	6 h
60 - 85 [†]	0	0	-2	1.920	Día siguiente
86 - 95	0	0	-2	1.920	Día siguiente
96 - 120	0	30	-4	3.840	6 h
> 120	0	60	-4	3.840	6 h
[†] Cuando el suero contiene 1 ml/h = 40 U/h (ie, 20.000 U heparina en 500 ml).					
[‡] aPTT equivalente a 0,3 - 0,7 U/ml de heparina medida como ensayo de actividad antifactor Xa.					

tes previos. Otras indicaciones más controvertidas incluyen: embolismo pulmonar severo con inestabilidad cardiovascular; tratamiento coadyuvante de la embolectomía pulmonar; profilaxis en pacientes con un riesgo extremadamente alto. Si el filtro se pone por sangrado activo se valorará reiniciar la anticoagulación una vez haya cedido el sangrado, por el alto riesgo de trombosis y de TEP que existe en los pacientes con filtro que no están recibiendo anticoagulación.

Situaciones especiales

TVP de miembros superiores. En principio el tratamiento es igual que para la TVP de MII (HBPM + sintrom 6 meses). Sin embargo, ante la presencia de un antecedente claro de riesgo que haya sido resuelto (por ejemplo, TVP secundaria a catéter ya retirado), puede plantearse una anticoagulación más breve (6 semanas). En el caso de la TVP axilo - subclavio ad esfuerzo (Síndrome de Paget - Schoretter) está indicada la fibrinólisis loco - regional con infusión intratrombo de una dosis de 125.000 UI de uroquinasa con controles serios flebográficos hasta lisis completa del trombo. Posteriormente se valorará la necesidad de angioplastia venosa y/o descompresión quirúrgica del desfiladero torácico mediante resección de la primera costilla.

Anticoagulación y neoplasia. Se mantendrá la anticoagulación mientras exista evidencia de enfermedad o tratamiento quimioterá-

pico/hormonal activo. Existen evidencias que apoyan el tratamiento con HBPM en vez de con anticoagulantes orales en pacientes que están recibiendo quimioterapia activa. En la actualidad se aconseja tratamiento con HBPM los 3 - 6 primeros meses (evidencia 1A) seguidos de anticoagulación oral mientras siga con el tumor⁴.

Anticoagulación y embarazo. En el embarazo normal se produce un estado de hipercoagulabilidad asintomático por incremento en la concentración plasmática de varios factores de la coagulación como el factor von Willebrand, factor VIII, factor V y fibrinógeno, junto con una resistencia adquirida a la proteína C activada, reducción de los valores plasmáticos de proteína S y reducción de la función fibrinolítica, que prepara al organismo para la hemostasia que se requerirá durante el parto. Por lo tanto, es posible que en esta situación algunas trombofilias puedan hacerse sintomáticas, bien produciendo una ETE en la mujer, o bien provocando fenómenos trombóticos en la placenta y, en consecuencia, aborto, muerte fetal, crecimiento intrauterino retardado o preeclampsia.

Manejo de la anticoagulación durante el embarazo, parto y puerperio

La HBPM es el tratamiento de elección de la TVP - TEP aguda, o profilaxis de ETE cuando haya indicación, durante toda la duración del embarazo. En los casos de tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas se realizarán controles de actividad anti - Xa

Tabla 7. Contraindicaciones de la trombolisis

Contraindicaciones absolutas
• Antecedentes de ACVA hemorrágico • ACVA no hemorrágico en el último año • Tumor intracraneal • Sangrado activo interno (salvo menstruación) • Sospecha de disección aórtica
Contraindicaciones relativas
• Hipertensión severa no controlada (> 180/110 mmHg) • Antecedentes de enfermedad intracraneal diferente de las mencionadas previamente • Diátesis hemorrágica conocida • Empleo actual de anticoagulantes a dosis terapéuticas (INR 2 - 3) • Traumatismo reciente (2 - 4 semanas), incluyendo traumatismo craneal • RCP traumática o prolongada (> 10 min) reciente (2 - 4 semanas) • Cirugía mayor en las últimas 3 semanas • Punciones vasculares no comprimibles • Sangrado interno reciente (2 - 4 semanas) • Embarazo • Úlcera péptica activa • Historia de hipertensión arterial severa

con una periodicidad mensual aproximadamente; la HBPM a dosis de profilaxis de alto riesgo no necesita controles. Sólo en casos seleccionados por mal cumplimiento se utilizarán anticoagulantes orales durante el segundo trimestre de la gestación.

Siempre que se pueda se programará el parto; en estos casos se recomienda suspender la HBPM 24 horas antes del parto programado en el caso de formulaciones de administración una vez al día; y 12 horas antes, en el caso de administración/12 h. En pacientes de alto riesgo de ETE es aconsejable, 24 horas antes de la programación del parto, cambiar la HBPM por heparina no fraccionada por vía intravenosa, que se suspenderá una vez inducido éste. En caso de parto espontáneo en una paciente en tratamiento con HBPM en dosis terapéuticas se considerará la utilización de sulfato de protamina – fundamentalmente pensando en la anestesia epidural, cuando la dosis de HBPM se administró en las 12 horas previas (en el caso de una formulación de administración una vez al día) o en las 6 horas previas (en el caso de una formulación cada 12 horas). El sulfato de protamina se administra por vía intravenosa (1 mg por cada 100 U anti - Xa, dosis máxima 50 mg) administrado durante 15 minutos para evitar reacciones de hipersensibilidad. Para evitar picos elevados de heparinemia, a partir de la semana 34 de gestación, se aconseja pasar a formulaciones cada 12 horas. En cualquier caso, y para mayor seguridad se puede solicitar actividad anti - Xa ante la disyuntiva de utilizar sulfato de protamina o no.

La HBPM no deberá ser reintroducida hasta transcurridas 6 - 8 horas después de la retirada del catéter epidural. En el puerperio se continuará durante anticoagulación oral o con HBPM (ambas seguras durante la lactancia), durante 6 - 12 semanas, según los casos. Se aconseja dar Konakion gotas, 1 mg (1 gota) a la semana a los niños de las madres que toman sintrom y recomendar controles por su pediatra del área. Con warfarina no es necesario hacer profilaxis en el niño.

En caso de mujeres en edad fértil en tratamiento anticoagulante crónico que deseen concebir pueden existir dos actitudes. La primera es el paso a anticoagulación con heparina subcutánea desde el primer momento. La segunda es la realización de tests de embarazo frecuentes a fin de asegurar el paso a heparina antes de la 6ª semana de gestación. Tras el parto, si persiste la indicación de anticoagulación, puede retomarse la anticoagulación con dicumarínicos sin que haya problemas con la lactancia.

Anticoagulación e insuficiencia renal

- No está bien establecida la seguridad de administración de HBPM a dosis estándar.
- Parece que los efectos varían entre las diferentes HBPM.
- En general los pacientes con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de sangrado.
- Se considera que un aclaramiento por debajo de 30 ml/min debe considerarse como paciente de riesgo. Por encima de este aclaramiento usar dosis estándar.
- En el tratamiento agudo puede usarse HNF con monitorización de APTT o HBPM con monitorización de actividad anti - Xa.
- En profilaxis no hay datos que sugieran que debe hacerse ajuste de dosis.

Anticoagulación e insuficiencia hepática

- Existe mayor riesgo de sangrado por la "anticoagulación" natural de los pacientes (déficit de trombina y otros factores dependientes de la vitamina K), por la trombopenia secundaria al hiperesplenismo, por la posible presencia de varices esofágicas y gastropatía de hipertensión portal.
- El control con antagonistas de la vitamina K es más difícil por la alteración de las síntesis hepática, pero no existe contraindicación para su uso.
- Se aconseja HBPM a dosis variables (ajustada actividad anti - Xa).
- En caso de trombopenia por debajo de 80.000 vigilancia estrecha del sangrado.

Anticoagulación en ancianos

- Tener en cuenta que el aclaramiento de creatinina en estos pacientes suele estar disminuido, incluso con creatininas plasmáticas normales.
- Se aconseja iniciar los anticoagulantes a dosis un poco más bajas.
- Monitorizar el INR más frecuentemente que en pacientes más jóvenes.

Anticoagulación y pesos extremos

- Las dosis de profilaxis deben aumentarse un 25% en individuos con IMC mayor de 50.
- Valorar también en estos pacientes monitorizar la actividad anti - Xa cuando se use HBPM como tratamiento de ETV.
- En adultos con pesos inferiores a 50 kilos el riesgo de sangrado es mayor cuando reciben HBPM a dosis terapéuticas, por lo que se aconseja monitorizar la actividad anti - Xa.

Bibliografía

- Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult DVT complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27(2):338-343.
- Huisman MV. Recurrent venous thromboembolism: diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6(4):330-334.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
- Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;316(7124):17-20.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338(17):1169-1173.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326(19):1240-1245.
- Anderson DR, Wells PS. Improvements in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999;82(2):878-886.
- Brown J. Assessment of pretest risk for venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(4):861-868.
- Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B. Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. *Am J Med* 2002;112(3):198-203.
- Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162(8):907-911.
- Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med* 2000;247(2):249-254.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350(9094):1795-1798.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350(9094):1795-1798.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997-1005.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161(1):92-97.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162(7):747-756.
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135(2):108-111.
- Mampaey S, Parizel PM, Van Hedent E, De Schepper A. The place of helical CT scanning in acute pulmonary embolism. *JBR-BTR* 2000;83(5):263-270.
- Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram-prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215(2):535-542.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136(9):691-700.
- Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1730-1735.
- Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal DVT with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-869.
- Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2008.
- Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del TJ, Grau E et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;127(5):1631-1636.
- Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, de Lissovoy G. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest* 2002;122(1):108-114.
- Yusen RD, Haraden BM, Gage BF, Woodward RS, Rubin BG, Botney MD. Criteria for outpatient management of proximal lower extremity deep venous thrombosis. *Chest* 1999;115(4):972-979.
- Bates SM, Greer IA, Pabinger et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- Monreal M. Which DVT patients could be considered the best candidates for home therapy? *Thromb Haemost* 1999;81(6):996-997.
- Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1131-1132.
- Greenfield LJ, Proctor MC. Recurrent thromboembolism in patients with vena cava filters. *J Vasc Surg* 2001;33(3):510-514.
- Lee MC, Grassi CJ, Belkin M. Early operative intervention after thrombolytic therapy for primary subclavian vein thrombosis: an effective treatment. *J Vasc Surg* 1998;27(6):1101-1107.
- Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 2003;72(1):43-52.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359(19):2025-2033.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;133(160):198.
- Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required? *Cleve Clin J Med* 2005;72 Suppl 1:S37-S42.
- Barba R, Marco J, Martín-Álvarez H, Rondón P, Fernández-Capitán C, García-Bragado F et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):856-862.

Evaluación básica del paciente con hipertensión arterial pulmonar

M.A. Gómez, C. Pindado

Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

Las alteraciones cardiovasculares más frecuentes son la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial sistémica y la hipertensión pulmonar. Las causas que habitualmente producen hipertensión pulmonar son la insuficiencia cardíaca izquierda y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La hipertensión pulmonar (HP) es una situación fisiopatológica que se puede encontrar en múltiples condiciones clasificables en 6 grupos diagnósticos con hallazgos clínicos, histológicos y terapéuticos específicos. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) pertenece al grupo I de la clasificación clínica de HP de Dana Point (Tabla 1). Las características patológicas de los diversos grupos clínicos de HP son diferentes. En el Grupo 1, las lesiones patológicas afectan a las arterias pulmonares distales ($< 500 \mu\text{m}$ de diámetro) en particular. Se caracterizan por hipertrofia medial, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima (concéntricos, excéntricos), engrosamiento adventicial con moderado infiltrado inflamatorio perivascular, lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilatadas) y trombóticas. Normalmente, las venas pulmonares no se ven afectadas. Los mecanismos implicados en el remodelado vascular comprenden vasoconstricción, inflamación, trombosis y proliferación celular. La obstrucción progresiva del lecho vascular pulmonar conlleva aumento progresivo de resistencias arteriales pulmonares, con la consiguiente sobrecarga del ventrículo derecho. La aparición de los síntomas y el tiempo de supervivencia vienen determinados por el grado de afectación ventricular. La importancia de la evolución del fracaso del VD en la evolución de los pacientes con HAP idiopática se confirma por el impacto pronóstico de la presión auricular derecha, el índice cardíaco (IC) y la PAP, los tres parámetros principales de la función sistólica del VD.

Diagnóstico hemodinámico de hipertensión pulmonar

La realización de un cateterismo derecho es necesaria para confirmar el diagnóstico y valorar la severidad de la afectación hemodinámica. La hipertensión pulmonar se ha definido tradicionalmente como una presión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo $> 25 \text{ mmHg}$, o con el ejercicio superior a 30 mmHg . El grupo I de la clasificación (HAP) añade el criterio de que la presión arterial pulmonar de enclavamiento debe ser

$< 15 \text{ mmHg}$. La presión arterial pulmonar media (PAPm) normal en reposo es de aproximadamente $14 \pm 3,3 \text{ mmHg}$, y el límite superior de la normalidad de aproximadamente $20,6 \text{ mmHg}$. Se ha abandonado el criterio de HP en el ejercicio, pues existe mucha variabilidad en su definición incluyendo por ejemplo el hecho de que el nivel, el tipo, y la postura del ejercicio no han sido especificados. Además, resulta conocido cómo la presión arterial pulmonar en el ejercicio varía con la edad. La Tabla 2 muestra la clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar y su correspondencia con los diferentes grupos clínicos.

La hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal y disfunción diastólica puede presentar valores de presión capilar pulmonar (PCP) levemente elevados o normales. En ocasiones esta entidad plantea un problema diagnóstico diferencial con la HAP, al estar la PCP en rango de normalidad. Con frecuencia se requiere realización de ejercicio o sobrecarga de volumen para demostrar un aumento desproporcionado de la PCP, aunque estas maniobras diagnósticas no se encuentran suficientemente estandarizadas.

Epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 Dana Point)

La estimación más baja de la prevalencia de la HAP y la HAP idiopática es de 15 casos y 5,9 casos por millón de población adulta, respectivamente. La estimación más baja de la incidencia de la HAP es de 2,4 casos por millón de población adulta al año.

Datos recientes provenientes de Escocia y de otros países han confirmado que la incidencia de la HAP se sitúa dentro de los 15 - 50 casos por millón de habitantes en Europa. En el registro francés, el 39,2% de los pacientes tenía HAP idiopática y el 3,9% tenía antecedentes familiares de HAP el subgrupo de la HAPA, el 15,3% padecía enfermedades del tejido conectivo (sobre todo, esclerosis sistémica), el 11,3% sufría una cardiopatía congénita, el 10,4% tenía hipertensión portal, el 9,5% tenía HAP asociada al uso de anorexígenos y el 6,2% estaba infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los datos del REHAP (Registro Español de HAP) muestran resultados consistentes con otros registros nacionales. La prevalencia de HAP es de 15,3 casos por millón de habitantes y la incidencia de 3,15 casos por millón de habitantes y año. La

Tabla 1. Clasificación clínica de la HP (Dana Point, 2008).

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) • HAP idiopática • Heredable (BMPR2, ALK1, endoglin con o sin HHT, desconocida) • Inducida por fármacos o toxinas • Asociada con: Conectivopatías, infección HIV, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis, anemia crónica hemolítica • Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
1. Enfermedad pulmonar veno oclusiva (EPVO) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)
2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda • Disfunción sistólica • Disfunción diastólica • Enfermedad valvular cardiaca
3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Enfermedad intersticial pulmonar • Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo y restrictivo • Trastornos respiratorios del sueño • Exposición crónica a gran altitud • Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)
5. HP con mecanismos no claros y/o multifactoriales • Trastornos hematológicos: Trastornos mieloproliferativos, esplenectomía. • Trastornos sistémicos: Sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis. • Trastornos metabólicos: Enfermedad por trastorno de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos • Otros: Obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.
ALK1: Cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: Receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HHT: Telangiectasia hemorrágica hereditaria; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Clasificación hemodinámica de Hipertensión Pulmonar

Definición	Características	Grupos Clínicos
HP	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Todos
HP Pre - capilar	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCP $\leq$ 15 mmHg GC normal o reducido	Grupos 1, 3, 4 y 5
HP Post - capilar	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCP $>$ 15 mmHg GC normal o reducido	Grupo 2
Pasiva	GTP $\leq$ 12 mmHg	(GTP = PAPm - PCPm)
Reactiva (desproporcionada)	GTP $>$ 12 mmHg	

etiología de la HAP corresponde a 41% HAP idiopática, 18% asociada a conectivopatías, 19% asociada a cardiopatías congénitas, 9% VIH, 6% hipertensión portal y 3% a síndrome del aceite tóxico.

Proceso diagnóstico

Los síntomas de la HAP son no específicos e incluyen falta de aire, fatiga, debilidad, angina, síncope y distensión abdominal.

Los síntomas en reposo aparecen solamente en casos muy avanzados. En el examen físico de la HAP se encuentran la elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco, un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer tono del VD. La distensión venosa yugular, la hepatomegalia, el edema periférico, la ascitis y las extremidades frías caracterizan a un paciente en un estado más avanzado. Por lo general, los ruidos pulmonares son normales. Los pacientes con sospecha clínica de HAP, deben ser remitidos a un centro especializado en el manejo de la enfermedad. La prueba aguda de vasorreactividad se realiza en el momento del cateterismo derecho diagnóstico, con objeto de identificar pacientes con respuesta mantenida al tratamiento con antagonistas del calcio, ofreciendo información pronóstica adicional. Únicamente debe realizarse con fármacos de acción corta, seguros, fáciles de administrar y con limitados efectos sistémicos. En el momento actual el agente más usado es el óxido nítrico por vía inhalada. También se ha utilizado epoprostenol y adenosina por vía intravenosa. El iloprost inhalado y el sildenafil oral pueden presentar marcados efectos vasodilatadores; recientemente el iloprost inhalado ha demostrado capacidad para predecir la respuesta al tratamiento con antagonistas del calcio. Los propios calcioantagonistas están contraindicados, para demostrar vasorreactividad de forma aguda, habiéndose descrito resultados fatales con este uso. La respuesta positiva se define como una reducción en la PAP media ≥ 10 mmHg, alcanzando un valor absoluto > 40 mmHg con un gasto cardíaco mantenido o aumentado. Menos de un 15% de los pacientes de este grupo presentan esta respuesta. De los pacientes respondedores agudos con HAP de etiología idiopática (HAPI), alrededor de la mitad mantiene la respuesta a largo plazo con el tratamiento oral con antagonistas del calcio. Sólo en estos casos está indicado continuar con este tratamiento en monoterapia. Esta prueba ha demostrado ser útil en la etiología idiopática. En otros tipos de HAP como la hereditaria, la asociada a conectivopatías y la asociada a VIH, la utilidad es menos clara, aunque expertos recomiendan la continuidad de su práctica. No hay datos de su utilidad en la HAP asociada a cardiopatías congénitas donde su práctica es controvertida. No se recomienda su realización en los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 de la clasificación de Dana Point.

El proceso diagnóstico comienza con la identificación de los grupos clínicos más comunes de hipertensión pulmonar, la enfermedad de corazón izquierdo y las patologías pulmonares (grupos 2 y 3 respectivamente). A continuación se descarta la enfermedad tromboembólica crónica (grupo 4) y finalmente se reconocen los diferentes tipos que integran el grupo 1 y las raras condiciones del grupo 5. La etiología idiopática es un diagnóstico por exclusión (Fig. 1).

El ecocardiograma bidimensional Doppler es de gran ayuda en el proceso diagnóstico de HP. Con objeto de evitar falsos diagnósticos, se recomienda un punto de corte por encima de la presión sistólica en la arteria pulmonar mayor de 50 mmHg como dato específico para encontrar HP.

El *screening* ecocardiográfico se recomienda, para la detección de hipertensión pulmonar, en pacientes sintomáticos con enfermedades del espectro esclerodermia (Grado de recomendación y nivel de evidencia: IB), pacientes sintomáticos con el resto de conectivopatías (IC) y en todos los casos donde se

sospeche HAP asociada a conectivopatías (IC). Por el mismo motivo se realiza en pacientes sintomáticos con enfermedad hepática y/o candidatos a trasplante hepático (IB). También se indica en pacientes con infección por VIH y con disnea no explicada, para detectar complicaciones cardiovasculares asociadas al VIH (IC).

Valoración de la severidad

El pronóstico depende significativamente de la etiología. En términos generales, la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo cursa con peor pronóstico que la HAP idiopática. A su vez esta última, en ausencia de tratamiento específico, tiene peor pronóstico que la HAP asociada a cardiopatías congénitas.

La capacidad funcional es un fuerte predictor de supervivencia. Las edades extremas (< 14 y > 65 años), la reducción de la capacidad de ejercicio, la presencia de síncope, hemoptisis y signos de fallo derecho conllevan un pronóstico pobre en la etiología idiopática. Determinados parámetros ecocardiográficos han demostrado su valor pronóstico: presencia de derrame pericárdico, área indexada de la aurícula derecha, índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, índice Doppler del ventrículo derecho (Tei) y la excursión del anillo tricúspide (TAPSE). Algunos estudios sugieren que la saturación arterial pulmonar de oxígeno reducida, la baja presión arterial sistólica y una frecuencia cardíaca elevada también se asocian a peor pronóstico. EL índice cardíaco, la presión de la AD y la presión media de arteria pulmonar fueron incorporados en una fórmula para predecir en pronóstico de la HAP idiopática previa a la aparición de terapia específica para esta patología. No está claro que pueda aplicarse en la práctica clínica actual.

La valoración de la capacidad de ejercicio se realiza con el test de la marcha de seis minutos. Una distancia recorrida inferior a 332 m y la desaturación $> 10\%$ indican peor pronóstico. El incremento de la distancia recorrida es un objetivo primario en muchos ensayos clínicos controlados de HAP. Esta prueba no está suficientemente validada en todos los subgrupos de HAP y se ve influenciada por la edad, peso, talla, género y motivación del paciente. En el momento actual, debido a la falta de estandarización en la realización de la prueba de ejercicio cardiopulmonar, el test de seis minutos caminando sigue siendo la prueba aceptada para la valoración de los efectos del tratamiento en la HAP. Por otro lado, en la ergoespirometría, el consumo pico de oxígeno, el pulso de O_2 , la presión sistólica pico con el esfuerzo y la valoración de la eficiencia ventilatoria mediante la pendiente ventilación minuto/producción de CO_2 proporciona información importante acerca de la función del ventrículo derecho durante el ejercicio.

Biomarcadores como el BNP o el NT - proBNP son de utilización recomendada para realizar una estratificación de riesgo inicial y pueden ser utilizados para monitorizar el efecto del tratamiento. En la práctica el valor pronóstico de la determinación de niveles de ácido úrico es muy limitado por la interferencia del tratamiento habitual del paciente, que a menudo requiere diuréticos y control de la hiperuricemia que éstos inducen con alopurinol. El valor de la monitorización de la Troponina T aún requiere confirmarse en nuevos estudios.

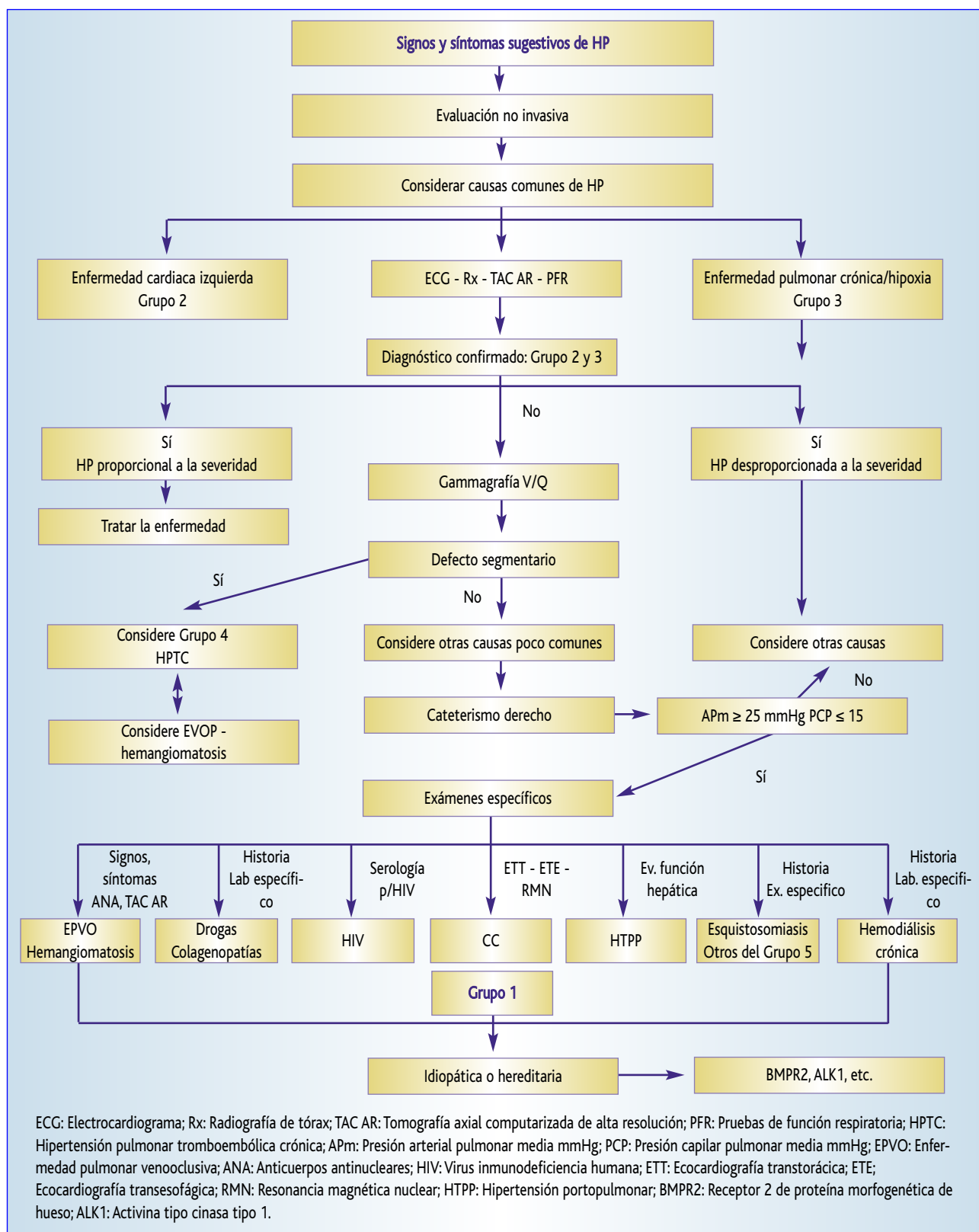


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la HP.

Un conjunto de parámetros nos permite separar grupos de pacientes con mejor y peor pronóstico (Tabla 3). Sin embargo, no existe un umbral claramente definido para cada parámetro, dejando un grupo intermedio cuyo pronóstico es más difícil de

definir. En estos casos, además de estos parámetros, también debemos considerar conjuntamente otros factores como: edad, etiología y comorbilidad. Es importante no fiarse únicamente de un parámetro, pues con frecuencia múltiples medi-

Tabla 3. Parámetros que deben ser evaluados en el seguimiento de los pacientes con HAP

Mejor pronóstico	Parámetros evaluados	Peor pronóstico
No	Presencia de insuficiencia cardíaca derecha	Sí
Lenta	Velocidad de progresión	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	Clase Funcional (OMS)	IV
Larga (> 500 m)*	Test 6 min	Corta (< 300 m)
Normal o casi normal	Niveles plasmáticos de BNP/NT - proBNP	Muy elevados y en aumento
No derrame pericárdico	Hallazgos ecocardiográficos†	Derrame pericárdico
TAPSE > 2,0 cm		TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg	Hemodinámica	PAD > 15 mmHg o
e IC ≥ 2,5 l/min/m ²		IC ≤ 2,0 l/min/m ²

*Varía con la edad y es preciso adaptar los protocolos
†TAPSE y el derrame pericárdico se han seleccionado por que pueden ser medidos en la mayoría de los pacientes
OMS: Organización Mundial de la Salud; Test 6 min: test de 6 minutos caminando; BNP/NT - proBNP: Péptido natriurético cerebral; TAPSE: Excursión sistólica posterior del anillo tricuspídeo; PAD: Presión aurícula derecha, mmHg; IC : Índice cardíaco, l/min/m²

Tabla 4. Estrategia sugerida para el seguimiento de pacientes con HAP

	Basal (previo al trat.)	Cada 3 meses*	Cada 6 - 12 meses*	Empeoramiento clínico*	3 meses después de cambios en el tratamiento.
Evaluación clínica/clase funcional (OMS)	X	X		X	X
6 min caminando	X	X		X	X
NT - proBNP	X	X		X	X
Pulsioximetría	X	X	X	X	X
Ecocardiograma	X		X	X	X
Cateterismo derecho	X		X†	X†	X†

* Dependiendo de la severidad y estabilidad del paciente
† Varía con la experiencia del centro

ciones arrojan resultados divergentes. No es preciso valorar la totalidad de los parámetros en cada visita. En la Tabla 4 se propone la relación de pruebas y temporalidad de las mismas en el seguimiento de pacientes con HAP. Con esta información podemos clasificar la condición del paciente como: *Estable y satisfactoria*, cuando cumple la mayoría de los parámetros de "mejor pronóstico". *Estable y no satisfactoria*, en la que no se cumplen algunos de los criterios del grupo de "mejor pronóstico" y a menudo se requiere reevaluación y plantear cambio o incorporación de nuevos tratamientos seguido de una valoración completa en un centro de referencia de esta patología. *Inestable y deteriorándose*, cuando se reúna la mayoría de los criterios de "peor pronóstico". El incremento de edemas, necesidad de diuréticos, frecuencia e intensidad de angina y frecuencia de síncope son síntomas ominosos, como expresión de bajo gasto cardíaco, y requieren atención inmediata. Las arritmias supraventriculares son relativamente frecuentes en esta condición y contribuyen a un mayor deterioro clínico. La restauración del ritmo sinusal en pacientes con HAP supone una mejor supervivencia a largo plazo, mientras que la persistencia en fibrilación auricular se asocia a una mortalidad por encima del 80% a los 2 años. Las arritmias ventriculares son raras en pacientes con HAP.

Tratamiento

Medidas generales

El esquema general del tratamiento de la HAP se refleja en la Figura 2.

La HAP es una enfermedad crónica para la que no existe, en el momento actual, tratamiento médico curativo. La única opción de curación es el trasplante pulmonar o cardiopulmonar, cuando es aceptable asumir la comorbilidad que conlleva. El tratamiento médico moderno permite mejorar la sintomatología de los pacientes y frenar su deterioro clínico. Los casos más avanzados, requieren terapias médicas e intervencionistas invasivas y con efectos adversos significativos.

Los pacientes requieren consejos prácticos en relación a las actividades de la vida diaria y necesitan adaptarse a la incertidumbre que acompaña a padecer una enfermedad crónica muy grave. El aislamiento social es frecuente. El apoyo ofrecido por grupos de ayuda para pacientes y familiares suele ser positivo. La ansiedad y depresión que acompañan al detrimento en calidad de vida puede requerir de tratamiento psicológico o psiquiátrico.

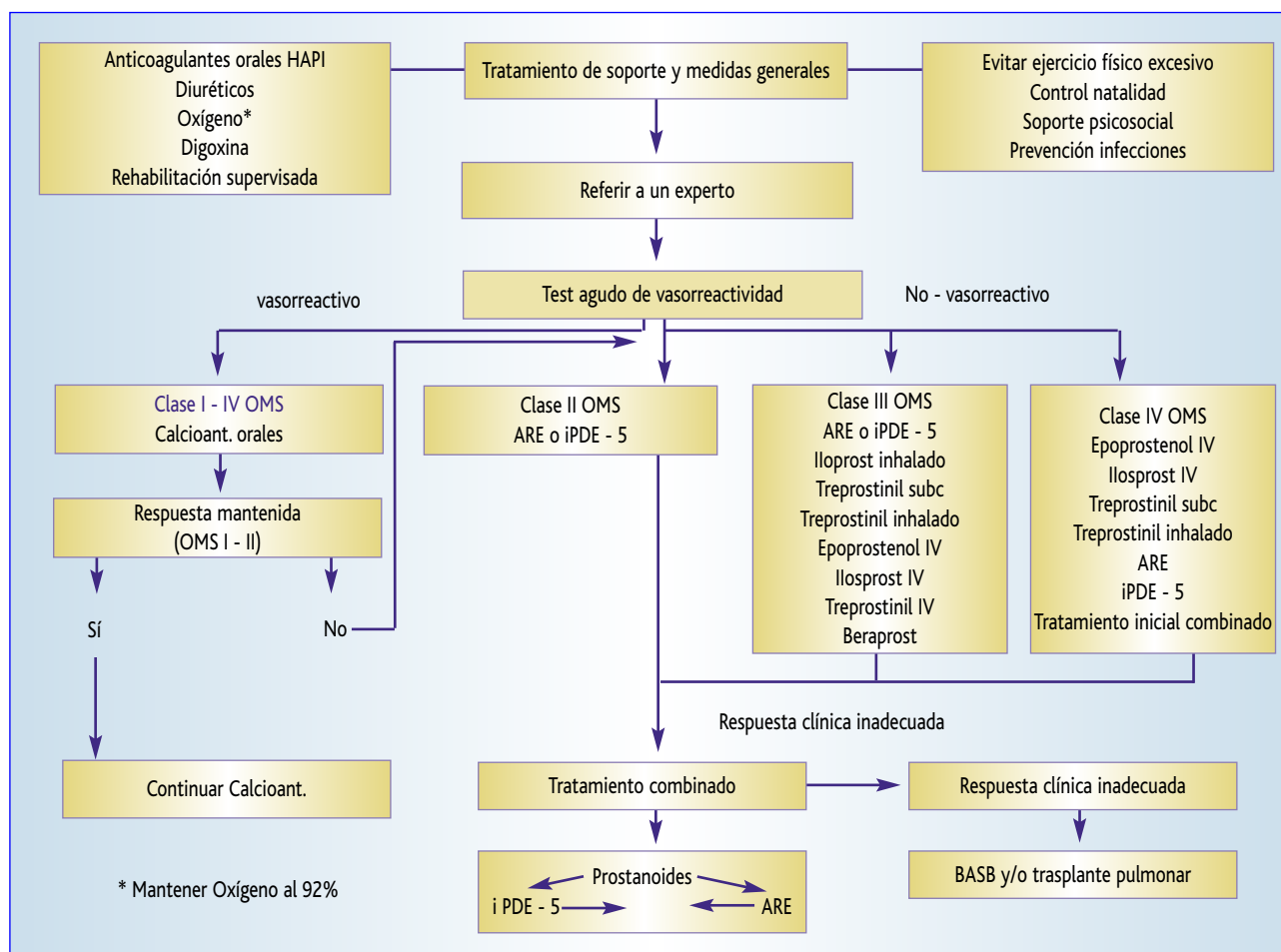


Fig. 2. Tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, basado en la evidencia.

Recientemente se ha demostrado que el entrenamiento realizado dentro de un programa controlado de rehabilitación, corrige la pérdida de masa muscular periférica y mejora la capacidad de ejercicio, en la misma medida que algunos tratamientos médicos. Sin embargo, la actividad física excesiva puede desencadenar síntomas alarmantes, por lo que debe evitarse.

El embarazo está contraindicado, pues se asocia con una mortalidad del 30 - 50% en estos pacientes, debiendo utilizarse una combinación de dos métodos anticonceptivos. Bosentan puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Llegado el caso, debe plantearse la interrupción del embarazo tras informar a la paciente de elevado riesgo en caso de continuar con el mismo.

La cirugía electiva supone un riesgo aumentado en pacientes con HAP. Aunque no está claro que modalidad de anestesia es preferible, probablemente la epidural será mejor tolerada que la general. Los pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento oral puede requerir conversión temporal a tratamiento intravenoso o nebulizado.

Debe considerarse la administración de oxigenoterapia durante el vuelo a pacientes en clase funcional (CF - OMS) III - IV y aquellos con PO_2 persistentemente por debajo de 60 mmHg.

Un flujo de 2 l/min elevará la presión de oxígeno inspirada a un nivel equivalente al existente a nivel del mar.

Los pacientes con HAP son propensos a padecer neumonía, la cual es la causa de muerte en un 7% de los casos. Aunque no se dispone de ensayos controlados, se recomienda la vacunación antigripal y antineumocócica.

Terapia de soporte

La evidencia a favor de la anticoagulación oral se limita a la etiología idiopática, hereditaria y asociada a la ingesta de anorexígenos. Es generalmente retrospectiva y se basa en la experiencia de un único centro. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio especialmente cuando el riesgo de sangrado es elevado, como en la hipertensión portopulmonar o en la asociada a cardiopatías congénitas. En esta última se indica en presencia de trombosis de arteria pulmonar y en ausencia de hemoptisis, o con leve hemoptisis. Generalmente los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con prostaglandinas por vía intravenosa son anticoagulados, en ausencia de contraindicaciones, debido en parte al riesgo añadido de trombosis del catéter.

Aunque no hay ensayos clínicos controlados, los diuréticos han demostrado un claro beneficio sintomático en pacientes con sobrecarga de volumen. Debe de considerarse la adición de

antagonistas de la aldosterona. Es importante la monitorización de la función renal debiendo evitarse la hipopotasemia y la hipovolemia, que podría derivar en fallo pre - renal.

No hay estudios randomizados que sugieran que la oxigenoterapia a largo plazo es beneficiosa. No se ha demostrado que prolongue la supervivencia, al menos administrada sólo por la noche, pero puede mejorar la sintomatología en determinados casos. En la indicación se suele seguir la evidencia basada en EPOC: cuando la PO_2 es consistentemente menor de 60 mmHg se instaura, para alcanzar una $PO_2 > 60$ mmHg, durante al menos 15 h al día.

En la HAP asociada a cardiopatías congénitas cianógenas debe evitarse la flebotomía rutinaria. Estará indicada si aparecen síntomas de hiperviscosidad y el hematocrito es $> 65\%$. Debe realizarse con reposición de volumen. La deficiencia de hierro debe corregirse.

La digital puede ser utilizada para el control de frecuencia cardíaca en pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares. Fármacos antiarrítmicos sin efecto inotrópico negativo, como la amiodarona, deben de considerarse para intentar restaurar el ritmo sinusal. La información disponible sobre su eficacia en este contexto es escasa y deben valorarse las posibles interacciones con otros fármacos.

La terapia inmunosupresora combinando glucocorticoides y ciclofosfamida puede producir mejoría clínica en pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Terapia específica

Antagonistas del calcio. Sólo un pequeño número de pacientes con HAP que demostraron respuesta favorable en el test agudo vasodilatador mantienen el beneficio a largo plazo. Aunque otras etiologías del grupo 1 pueden responder positivamente en la prueba aguda, la respuesta mantenida se asocia, casi exclusivamente, a la etiología idiopática. Los antagonistas del calcio más utilizados en los estudios realizados han sido nifedipino y diltiazem seguidos de amlodipino. Dependiendo de la frecuencia cardíaca en reposo del paciente se basaba la elección de la molécula. La bradicardia favorecía el uso de nifedipino o amlodipino y la taquicardia relativa favorecía el uso de diltiazem. Se desaconseja el uso de verapamil, en este contexto, debido a su efecto inotrope negativo. Las dosis diarias utilizadas son relativamente altas: 120 - 240 mg de nifedipino, 240 - 720 de diltiazem y hasta 20 mg de amlodipino. Se debe comenzar con dosis bajas de estos fármacos: 30 mg de nifedipino de liberación retardada dos veces al día, 60 mg de diltiazem 3 veces al día o 2,5 mg de amlodipino una vez al día. Debe aumentarse la dosis lentamente, bajo un seguimiento estrecho, hasta alcanzar la máxima dosis tolerada. Los factores limitantes suelen ser la hipotensión y el edema periférico en miembros inferiores, este último puede mejorar parcialmente con el tratamiento diurético. Se debe realizar un seguimiento cercano de estos pacientes y reevaluar con cateterismo derecho a los 3 - 4 meses de haber iniciado el tratamiento.

Prostanoides. El uso clínico de la prostaciclina en pacientes con HAP se ha extendido gracias a la síntesis de análogos esta-

bles, que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas pero comparten cualitativamente similares efectos farmacodinámicos.

Epoprostenol tiene una vida media corta (3 - 5 min) y es estable a temperatura ambiente durante 8 horas. Debe de ser administrado en bomba de infusión continua y mediante un catéter permanente (Hickman). Su eficacia ha quedado demostrada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAPI y en HAP asociada a esclerodermia. Mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos. Es el único tratamiento que ha demostrado prolongar la supervivencia en un estudio randomizado. Se ha observado la persistencia de su eficacia a largo plazo en HAPI, en HAP asociada a diferentes condiciones, incluyendo la HAP asociada a enfermedad tromboembólica crónica no susceptible de cirugía. La dosis de inicio es de 2 - 4 ng/kg/min y la dosis óptima suele ser alrededor de 20 - 40 ng/kg/min. Efectos secundarios como el rubor, la cefalea, la diarrea y el dolor en miembros inferiores limitan la escalada de dosis. Los eventos adversos de mayor gravedad se deben al sistema de administración: malfuncionamiento de la bomba, infección local, obstrucción del catéter y sepsis. La interrupción brusca de la infusión puede producir un rebote de la hipertensión pulmonar con deterioro sintomático e incluso la muerte.

Iloprost es un análogo estable disponible por vías intravenosa, oral e inhalada. La terapia inhalada tiene la ventaja teórica de la selectividad por la circulación pulmonar. Se administran en dosis de 2,5 - 5 µg/inhalación, 6 - 9 veces al día. Es generalmente bien tolerado, los efectos secundarios más frecuentes son en el rubor y el dolor mandibular. Ha demostrado mejorar la sintomatología, la capacidad de ejercicio, las resistencias vasculares pulmonares y los eventos clínicos. En administración intravenosa continua parece ser tan efectivo como el epoprostenol. No se han valorado sus efectos por vía oral en HAP.

Teprostinil es un análogo del epoprostenol con suficiente estabilidad como para ser administrado a temperatura ambiente. Puede administrarse por vía subcutánea. Se inicia a una dosis de 1 - 2 ng/kg/min. La dosis óptima varía entre 20 - 80 ng/kg/min. El dolor en la zona de infusión es el efecto adverso más frecuente. Conlleva la interrupción del tratamiento en un 8% de los casos y limita el ascenso de dosis en otro porcentaje adicional de casos. El rubor y la cefalea también limitan la escalada de dosis. Mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y parece prolongar la supervivencia. El mayor beneficio, en cuanto a mejora de la capacidad de ejercicio, lo obtienen los pacientes con estado basal más comprometido y que toleran dosis más elevadas. Por vía intravenosa el efecto parece ser comparable al del epoprostenol pero a una dosis entre dos y tres veces mayor. El reservorio puede ser cambiado cada 48 h en lugar de cada 12 h como sucede con el epoprostenol. Se están realizando ensayos clínicos controlados con esta droga administrada por vía oral e recientemente se ha comprobado su eficacia por vía inhalada.

Beraprost es el primer análogo estable y activo por vía oral de la prostaciclina. Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio pero el beneficio no se mantiene trascurridos 3 - 6 meses. No se han obtenido beneficios hemodinámicos con este fármaco.

Antagonistas del receptor de la endotelina. La eficacia en la HAP de los antagonistas de endotelina - 1 con efecto sobre las dos isoformas del receptor (A y B) parece similar a los que presentan selectividad por el receptor A.

Bosentan, antagonista oral de la endotelina (ARE) no selectivo, fue la primera molécula sintetizada. Ha sido evaluado en varios ensayos clínicos controlados (en HAPI, HAP asociada a conectivopatías y síndrome de Eisenmenger) demostrando mejoría en la capacidad de ejercicio, clase funcional, tiempo hasta el deterioro clínico, variables hemodinámicas y ecocardiográficas. Ha sido aprobado para su uso en CF (OMS) II y en pacientes con circuitos sistémico - pulmonares congénitos y Síndrome de Eisenmenger. El tratamiento se inicia a dosis de 62,5 mg dos veces al día y se incrementa hasta 125 mg dos veces al día, trascurridas 4 semanas. La duración de su efecto a largo plazo ha quedado demostrada. Un 10% de los pacientes presenta una elevación de transaminasas. Este efecto es dosis dependiente y reversible tras la reducción de dosis o interrupción del tratamiento. Por este motivo, la función hepática debe monitorizarse mensualmente en pacientes que reciben bosentan. Se ha observado la disminución en los niveles de hemoglobina y el deterioro de espermatogénesis con este fármaco.

Sitaxentan, antagonista oral selectivo para el receptor de endotelina - A. Ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados en pacientes con clase funcional (OMS) II y III (en HAPI, HAP asociada a conectivopatías y síndrome de Eisenmenger). Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y la durabilidad de sus efectos a lo largo del tiempo (1 año). Con la dosis aprobada de 100 mg una vez al día, la incidencia de alteración en la función hepática es del 3 - 5%. La función hepática debe monitorizarse mensualmente. Interacciona con dicumarínicos.

Ambrisentan, antagonista oral selectivo para el receptor de endotelina - A. Evaluado en dos grandes ensayos clínicos controlados. Ha demostrado eficacia en la mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico en la etiología idiopática y HAP asociada a conectivopatías e infección por VIH. También ha demostrado la durabilidad de sus efectos durante al menos un año. Aprobado para su uso en CF (OMS) III a una dosis de 5 mg una vez al día. Si se tolera la dosis puede incrementarse hasta 10 mg una vez al día. La alteración del perfil hepático ocurre en un 0,8 - 3% de los casos. La función hepática debe monitorizarse mensualmente. Se ha descrito un aumento de incidencia de edema periférico con su uso.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5) producen vasodilatación mediante la inhibición de la degradación del GMPc y presentan adicionalmente efectos antiproliferativos.

Sildenafil, potente inhibidor selectivo de la PD5 activo por vía oral. Ha demostrado beneficio, en un ensayo clínico controlado, en la capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos. Se ha estudiado en la HAPI, HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas y enfermedad tromboembólica crónica. La dosis aprobada es de 20 mg pero la durabilidad del efecto hasta un año se ha demostrado sólo con la dosis de 80 mg. En la práctica clínica con fre-

cuencia es necesario escalar hasta dosis de 40 - 80 mg. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y relacionados con la vasodilatación: cefalea, rubor, y epístaxis.

Tadalafil, inhibidor selectivo de la PD5 se dispensa una vez al día. En un ensayo clínico controlado, con dosis de 5 - 40 mg al día, ha demostrado eficacia en la mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico. También ha demostrado la durabilidad de su efecto. La dosis eficaz es de 40 mg al día. Los efectos secundarios son similares a los del sildenafil.

Fármacos experimentales y estrategias médicas alternativas

A pesar de los progresos realizados en el tratamiento de la HAP, el grado de limitación funcional y el mal pronóstico asociado hacen que los recursos terapéuticos actuales sean insuficientes. Es por esta razón que se están desarrollando diferentes estrategias farmacológicas, que se adapten a los cambios observados en la biopatología de esta enfermedad. Existen estudios en marcha, actualmente en fase II y III con: estimuladores independientes del óxido nítrico, estimuladores del GMPc, vasopéptido intestinal activo, agonistas no prostanoideos de los receptores de prostaciclina, antagonistas de los receptores tisulares de endotelina, inhibidores de la tirosinasa y con antagonistas serotoninérgicos. Otros compuestos se encuentran en estadios precoces de desarrollo como: inhibidores de la R - cinasa, inhibidores de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial, inhibidores de la angiotensina 1 y los inhibidores de la elastasa. El tratamiento con células madre ha sido eficaz en el modelo animal (ratas con monocrotalina) y se está ensayando en pacientes con HAP.

Tratamiento combinado

La terapia de combinación se ha convertido en un estándar de tratamiento en muchos centros de HAP, a pesar de que su seguridad y eficacia no ha sido completamente estudiada. Numerosas series de casos sugieren que combinaciones de varios fármacos parecen ser efectivas y seguras. Diversos ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento demuestran el efecto aditivo de la superposición de fármacos, fundamentalmente en relación a la mejora de la capacidad de ejercicio, y en mayor o menor grado dependiendo de la combinación elegida. Muchas cuestiones quedan por resolver: la elección de los agentes a combinar, si debe empezar de inicio con terapia combinada o introducir secuencialmente los fármacos según respuesta a las ya instauradas, cuándo cambiar y cuándo asociar un nuevo fármaco. En general se recomienda la terapia combinada, con fármacos ya establecidos, para pacientes que no responden adecuadamente con la monoterapia. Este tratamiento debería ser instaurado en centros experimentados y dentro de ensayos clínicos o registros, siempre que sea posible.

Trasplante

El trasplante es la alternativa final al tratamiento de la HAP. Esta técnica está limitada por la escasez de donantes. No obstante el número de pacientes en lista de espera ha disminuido, por el efecto positivo de la terapia específica actualmente

disponible. Se calcula que en una cuarta parte de los pacientes con tratamiento intensivo, evolucionan mal, siendo candidatos a trasplante. Existen recomendaciones para referir a los pacientes a un programa de trasplante y cuando deben de entrar en lista de espera. En cualquier caso cuando los pacientes se encuentran inestables y con datos de mal pronóstico bajo tratamiento intensivo máximo, deben de ser evaluados para trasplante. El peor pronóstico se observa para la enfermedad veno - oclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar, dada la falta de eficacia de la medicación específica. Estos pacientes deberían remitirse para inclusión en un programa de trasplante en el momento del diagnóstico. En cuanto a la técnica quirúrgica, la opción más habitual es el doble trasplante pulmonar dado que la función del ventrículo derecho suele presentar recuperación postoperatoria y que tras el trasplante uni - pulmonar la presencia de cualquier complicación se asocia a una hipoxemia severa. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger por cardiopatías complejas deben ser considerados para trasplante cardiopulmonar. La supervivencia global a los 5 años postrasplante es del 45 - 50% con evidencia de buena calidad de vida. Es importante mencionar que el trasplante para pacientes con enfermedad vascular pulmonar avanzada, se realiza actualmente bajo tratamiento de fármacos vasoactivos y/o con soporte circulatorio (ECMO) y como consecuencia el grado de prioridad para este tipo de trasplantes es elevado. La infección por VIH se considera generalmente un criterio de exclusión para el trasplante, sin embargo en algunos centros se ha implementado un programa específico.

Septostomía auricular

La septostomía auricular con balón debe evitarse en pacientes con una presión media de AD > 20 mmHg o una saturación en reposo con aire ambiente < 80%. Los pacientes deben de encontrarse bajo tratamiento óptimo, incluyendo un preacondicionamiento con inotropos intravenosos, antes de considerar la septostomía. La evidencia sugiere un beneficio para pacientes en clase IV con insuficiencia cardíaca derecha refractaria a tratamiento médico o con sintomatología sincopal severa. También puede considerarse como un puente al trasplante cuando la terapia médica no está disponible. Su impacto en la supervivencia a largo plazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Debe ser considerado como un procedimiento paliativo y debe ser realizado únicamente por centros con experiencia.

Enfermedad veno - oclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar (Grupo 2)

Parecen representar diferentes manifestaciones fenotípicas de la misma enfermedad. A menudo sólo el estudio anatomopatológico puede distinguir las dos condiciones. Su diagnóstico puede establecerse con alta probabilidad a partir de la sospecha clínica, examen físico, broncoscopia y hallazgos radiológicos. La radiografía torácica puede revelar líneas B de Kerley e infiltrado intersticial periférico, además de otros signos típicos de la HP. El método a seguir es el TC de alta resolución. Los típicos hallazgos que indican una EVOP (Enfermedad veno - oclusiva pulmonar) son la presencia de líneas septales subpleurales más espesas, opacidades centrolobulares en vidrio esmerilado (que contrastan con la distribución panlobular hallada en la HAPI) y linfadenopatía mediastínica. La asociación de estos tres hallazgos resultó ser el 100% precisa para la EVOP en casos de HAP, con

una sensibilidad del 66%. Además, su presencia se correlaciona de manera estrecha con el riesgo de edema pulmonar a causa de la terapia con epoprostenol. Esto puede evitar la realización de biopsia pulmonar (técnica gold standard). Se ha informado de mejoría clínica sostenida en algunos pacientes con este tratamiento. No hay datos acerca del uso de ARE e IPD5 en este grupo. La septostomía auricular puede ser utilizada aunque con frecuencia está contraindicada por la hipoxemia, más acentuada en estos pacientes. El único tratamiento curativo es el trasplante. No hay datos de recurrencia de la enfermedad tras el trasplante. En el momento que se establece el diagnóstico el paciente debe ser remitido a un centro con unidad de trasplante.

Bibliografía

- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
- Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-6.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. *Eur Respir J* 2009;33:1354-1360.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
- McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:78S-92S.
- Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-41.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-24.
- Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florkczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a

- prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21.
- Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
- Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28:1195-203.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049-56.
- Benza RL, Barst RJ, Galiè N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008;134:775-82.
- Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-35.146.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25: 745-55.
- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880-92.
- Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977-83.

Evaluación del paciente con nódulo pulmonar solitario

G. Sánchez, M. Fuentes

Servicio de Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad radiológica en general esférica de hasta 3 centímetros de diámetro, rodeada de parénquima pulmonar, aunque puede estar en contacto con la pleura visceral, de bordes bien delimitados y no asociada a atelectasias ni adenopatías. En las diferentes series publicadas el diámetro del nódulo varía de 1 a 6 cm, sin existir un claro consenso acerca del límite superior. Puesto que un nódulo mayor de 3 cm tiene una alta probabilidad de corresponder a un cáncer de pulmón y además es el punto de corte que se establece para la lesión T1 de la clasificación TNM, se ha propuesto denominar nódulo pulmonar a aquellas lesiones cuyo diámetro es inferior a 3 cm y masa pulmonar a las que lo superan.

Debido al frecuente uso de la tomografía axial computarizada (TAC), en el estudio de los problemas respiratorios, el NPS se está convirtiendo en un hallazgo cada vez más frecuente. A su vez, si se llega a implantar en los próximos años la realización de una TAC torácica como método de prevención secundaria del cáncer de pulmón en la población de riesgo, es probable que la frecuencia sea aún mayor, siendo de especial importancia llevar a cabo una correcta diferenciación entre nódulos benignos y malignos. Existen muchas entidades que pueden manifestarse en forma de NPS, pero la mayor parte de ellos se deben a unas pocas: NPS benignos, como granulomas o hamartomas, que no requieren otra actitud terapéutica que la diferenciación segura con el cáncer de pulmón y NPS malignos, la mayoría carcinomas broncogénicos.

El diagnóstico del NPS se establece mediante la realización de una radiografía de tórax o una TAC torácica. Puede aparecer hasta en un 0,2% de todas las radiografías realizadas. Se ha observado que hasta un 20 - 40% de los NPS son lesiones malignas y que un 20 - 40% de los nódulos que han sido resecados corresponden a lesiones benignas. El objetivo fundamental dentro del manejo del NPS consiste en impedir que una lesión maligna pase inadvertida y siga creciendo y a su vez evitar procedimientos diagnósticos innecesarios y generalmente no exentos de riesgos en el caso de las lesiones benignas.

Etiología

La etiología (Tabla 1) del NPS es muy variable y la frecuencia de sus diferentes causas varía según área geográfica, edad, hábitos tóxicos, sexo, etc.

Lesiones malignas

- **Carcinoma broncogénico:** Todos los tipos histológicos pueden presentarse como un NPS; no obstante, el tipo más frecuente es el adenocarcinoma, seguido del epidermoide y del carcinoma de células grandes.
- **Tumores carcinoides:** Se presentan en aproximadamente un 20% de los casos en forma de NPS.
- **Metástasis:** Las neoplasias extrapulmonares que aparecen con mayor frecuencia como un nódulo metastático son el melanoma, los sarcomas, el carcinoma de colon, cerebro, hígado y testículo. No obstante, las metástasis generalmente se van a presentar como nódulos pulmonares múltiples.

Lesiones benignas

- **Granulomas:** Constituyen aproximadamente el 80% de los nódulos pulmonares benignos y generalmente son resultado de infecciones fúngicas o por micobacterias.
- **Hamartomas:** Son considerados tumores pulmonares benignos y suponen aproximadamente el 10% de los NPS benignos. Las calcificaciones en palomitas de maíz son características de esta lesión; sin embargo, sólo están presentes en un 10% de los casos.

Métodos diagnósticos

En general, la evaluación del NPS va dirigida a la búsqueda de criterios que nos ayuden a diferenciar entre NPS benignos y malignos.

Criterios clínicos

- **Edad:** La probabilidad de que un nódulo pulmonar sea maligno aumenta a medida que lo hace la edad del paciente.
- **Factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón:** Tabaco, exposición al asbesto, etc.
- **Historia previa de enfermedad neoplásica:** Aumenta el riesgo de que un nódulo sea una lesión metastásica.
- **Presencia de síntomas:** Será más frecuente en las lesiones malignas que en las benignas.

Radiografía de tórax

Existen una serie de parámetros radiológicos utilizados para predecir la benignidad o malignidad de un nódulo (Tabla 2):

Tabla 1. Etiología del NPS

Lesiones malignas	Carcinoma broncogénico	
	Otros	Carcinoide, linfoma, sarcoma, metástasis, etc.
Lesiones benignas	Inflamatorios	- Infecciosos: Granulomas infecciosos, parásitos, absesos, neumonía redonda, etc. - No infecciosos: Granulomatosis Wegener, ganglio intrapulmonar, AR, etc.
	Tumores benignos	Hamartoma, condroma, teratoma, leiomioma, lipoma, etc.
	Lesiones congénitas	Atresia bronquial, secuestro lobar, hipoplasia, quiste broncogénico, etc.
	Lesiones vasculares	Malformación arteriovenosa, hematoma, infarto pulmonar, etc.

Tabla 2. Parámetros radiológicos de malignidad en el NPS

Tamaño	• A mayor tamaño, mayor frecuencia de malignidad. • Benignos: generalmente < 2 cm.
Bordes	• Malignidad: lobulados, irregulares, espiculados.
Calcificación	• Benignidad: central, laminar, palomitas de maíz, difusa. • Malignidad: excéntrica.
Tiempo crecimiento	• Dos años de estabilidad: orienta a benignidad. • Malignidad: tiempos duplicación entre 20 y 450 días.
Cavitación	• Malignidad: paredes gruesas e irregulares.

Tabla 3. Principales falsos positivos y negativos en el PET

Falsos positivos	Falsos negativos
Procesos infecciosos o inflamatorios	Nódulos subcentimétricos
Tuberculosis	Adenocarcinoma bronquioloalveolar
Sarcoidosis	Tumor carcinoide
Antracosilicosis	Hiper glucemia
Infecciones	
Neumonía	
Absesos	
Hamartomas	

- **Tamaño:** Las lesiones de mayor tamaño son malignas con más frecuencia. Los nódulos pulmonares benignos generalmente son de diámetro inferior a 2 centímetros. Existe un estudio donde se observó que la probabilidad de malignidad de un NPS fue del 0,2% para nódulos < 3 mm de diámetro; 0,9% para nódulos entre 4 y 7 mm, del 18% para los de tamaño entre 8 y 20 mm y del 50% para los NPS de más de 20 mm.
- **Bordes:** La presencia de bordes lobulados, irregulares o espiculados orienta más hacia malignidad.
- **Calcificación:** La existencia de calcificaciones no excluye malignidad, aunque es uno de los signos radiológicos más útiles a la hora de predecir la benignidad de una lesión nodular. Los patrones de calcificación indicadores de benignidad son: central, laminar o en diana, en palomitas de maíz o difusa. Los tumores malignos rara vez presentan calcificaciones y, cuando lo hacen, suelen ser excéntricas.
- **Tiempo de crecimiento:** Las neoplasias malignas suelen tener tiempos de duplicación entre 20 y 450 días. Crecimientos más rápidos suelen deberse a patología inflamatoria aguda, como infecciones, hemorragias, etc. Un nódulo que ha permanecido estable durante dos años tiene más posibilidades de ser benigno, con un valor predictivo del 65%. Sin embargo, existen algunas neoplasias que pueden dar lugar a lesiones que permanezcan estables y sin signos de crecimiento durante más de dos años, como es el caso de los adenocarcinomas bronquioloalveolares o los tumores carcinoide. Por este motivo, el clásico concepto de que toda lesión que permanece estable durante un período de dos años es benigna debe ser interpretado con precaución.
- **Cavitación:** Puede aparecer tanto en lesiones benignas como malignas; no obstante, las lesiones que muestran cavitaciones con paredes irregulares y gruesas son más propias de las neoplasias.

TAC torácica

La TAC es muy superior a la radiografía simple en la valoración del nódulo pulmonar. Ofrece información más precisa sobre localización de la lesión y características de la misma, permitiendo detectar a su vez la presencia de otras lesiones acompañantes no objetivadas en la radiografía simple. Por todo ello, se recomienda realizar una TAC torácica con contraste a todos aquellos pacientes en los que se detecte un nódulo pulmonar solitario *de novo*.

- **Densitometría:** A su vez, mediante la TAC es posible valorar el comportamiento densitométrico de las diferentes estructuras. Algunos estudios han demostrado diferencias de densidad entre los nódulos malignos o benignos. No obstante, las dificultades en la reproducibilidad de estos resultados han dificultado su utilización en la práctica clínica.
- **Intensificación con el contraste:** Los NPS malignos tienen mayor vascularización que los granulomas. Nódulos con un realce menor de 15 unidades Hounsfield tienen un 99% de probabilidad de ser benignos, mientras que valores mayores suponen una probabilidad de malignidad del 58%. No obstante, esto tiene limitaciones sobre todo ante nódulos menores de 8 mm de diámetro, lesiones cavitadas o con necrosis en su interior. Su papel en el estudio del nódulo pulmonar no está establecido.

Análisis bayesiano

Método utilizado en la valoración del NPS en un intento de calcular la probabilidad de malignidad del mismo. Utilizan la *odds ratio* de diferentes parámetros clínicos (edad, historia tabáquica, antecedentes de neoplasias previas, etc.), y radiológicos para estimar la probabilidad de que un nódulo pulmonar sea maligno.

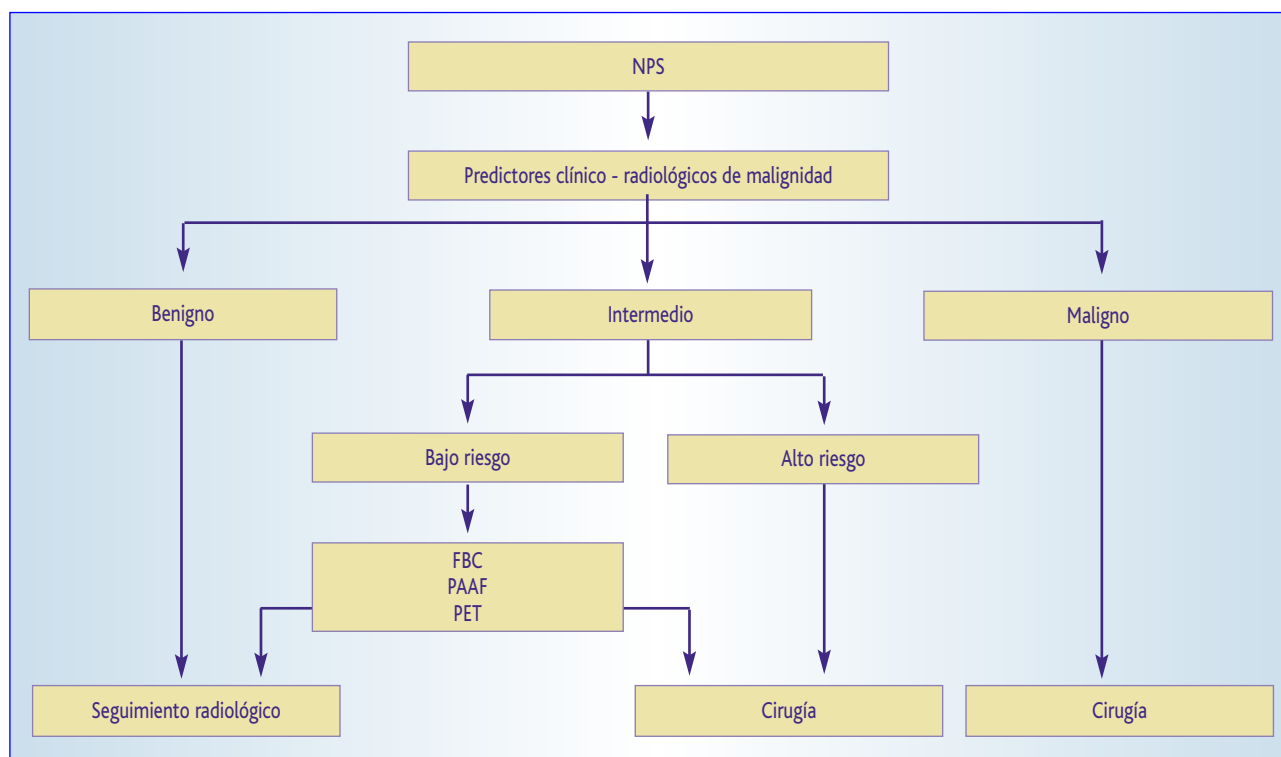


Fig. 1. Manejo del NPS.

Broncoscopia

Su utilidad es mayor en las lesiones de mayor tamaño o de localización central, disminuyendo su rentabilidad diagnóstica en las más pequeñas o de localización más periférica. La rentabilidad de la citología está en torno a un 10 - 15% y aumenta hasta un 40 - 68% en caso de biopsia transbronquial. Se está evaluando bronoscopios ultrafinos para acceder mejor a las lesiones y ecografía endoscópica para mejorar el rendimiento diagnóstico.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Su rentabilidad diagnóstica en los nódulos periféricos de 2 cm oscila entre el 80 y el 90%, descendiendo al 50 - 70% en los de menos de 2 cm o cercanos al hilio pulmonar. La probabilidad de falsos positivos para benignidad se encuentra entre el 13 y 93%. Por otra parte, la ausencia de células malignas en la PAAF no excluye el diagnóstico de malignidad. De hecho, el 68% de los nódulos pulmonares considerados indeterminados por PAAF resultan malignos tras su resección. Esto obliga a preguntarnos si la realización de este procedimiento tiene utilidad en todos los casos o se podría plantear directamente cirugía de resección en algunas situaciones.

Tomografía por emisión de positrones

Técnica de diagnóstico por imagen que permite estudiar la distribución en el cuerpo de diversas moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones. La molécula que se utiliza es la fluorodeoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa marcada con flúor. Su utilidad se basa en el hipermetabolismo tumoral, de manera que la captación será mayor en las lesiones neoplásicas. La PET tiene una sensibilidad del 96,8% y una especificidad en torno al

77,8%, por tanto, podemos decir que tiene una sensibilidad alta aunque con posibilidad de falsos negativos, y una especificidad intermedia, por lo que también encontraremos resultados falsamente positivos. Las causas más frecuentes de falsos positivos y negativos se muestran en la Tabla 3. Los falsos positivos generalmente serán debidos a procesos infecciosos o inflamatorios crónicos, como los granulomas, la tuberculosis, la antracosis o incluso algunos tumores benignos, como los hamartomas. Los falsos negativos suponen un problema de mayor importancia, ya que podría dar lugar a no actuar ante una lesión maligna que, por otro lado, se encuentra en un estadio potencialmente curable. Las principales causas de falsos negativos son:

- **Tumores de pequeño tamaño**, superando la capacidad de resolución de la PET, lo que ocurre habitualmente en las lesiones de tamaño inferior al centímetro.
- **Hiperglucemia concomitante**, por eso la prueba se suele hacer en ayunas y con control de los niveles de glucemia previamente.
- **Tumores con escasa capacidad para captar la glucosa**, como ocurre en los adenocarcinomas bronquioloalveolares y en los carcinoides.

La mayor limitación actual para el uso del PET es la accesibilidad, al ser equipos muy costosos. Se están evaluando cámaras de SPECT con sensibilidad y especificidad aceptables. Existen estudios que valoran la gammagrafía con Tc - 99m-depreñada en la evaluación del NPS. Por el momento son necesarios más estudios para valorar esta opción.

Videotoroscopia

Una importante indicación de la videotoroscopia es la resección diagnóstica o diagnóstico - terapéutica del nódulo pulmo-

nar. La resección - biopsia de los nódulos pulmonares tiene la ventaja frente a otros métodos de que su sensibilidad y especificidad es prácticamente del 100%. Además tiene una morbilidad inferior a la toracotomía e implica una baja estancia media. Es útil en pacientes con NPS de localización periférica, con moderado o bajo riesgo de malignidad, o en aquellos que funcionalmente no tolerarían una cirugía de resección más amplia. Es importante tener en cuenta que las resecciones limitadas en el cáncer de pulmón no son aconsejables por el alto riesgo de recidiva local y la disminución en la tasa de supervivencia.

Toracotomía

Es el procedimiento de elección en pacientes con alto riesgo de padecer cáncer o metástasis.

Evaluación del NPS

El estudio del NPS finaliza en el momento en que se consigue un diagnóstico específico del mismo. A partir de ese momento lo que se evalúa y se trata es la enfermedad en cuestión. El objetivo es identificar aquellos nódulos que corresponden a enfermedades activas, sobre todo neoplasias, y no someter a procedimientos diagnósticos invasivos a pacientes con NPS de etiología benigna. Sin embargo, en el momento actual no disponemos de ningún método diagnóstico capaz de descartar la malignidad de una lesión con una fiabilidad del 100%. La valoración de la naturaleza del NPS se basa en un cálculo del riesgo de que la lesión sea maligna, atendiendo generalmente a un conjunto de criterios clínicos y radiológicos. En función de dicho riesgo se decidirá el manejo más óptimo (Fig. 1), que debe tender a conseguir detectar el mayor número de nódulos pulmonares malignos posibles, aunque

esto implique la resección quirúrgica de lesiones benignas en algunas ocasiones.

Bibliografía

- Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:261-7.
- Bury T, Dowlati A, Panlous P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J* 1996;9:410-4.
- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N England J Med* 2003;348:2535-42.
- Wahidi Momen M, Govert Joseph A, Goudar Ranjit K, Gould Michael K, McCrory Douglas C. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? *Chest* 2007; 132;94S-107S.
- Márquez Rodas I, de Miguel Díez J, Álvarez-Sala JL. La tomografía por emisión de positrones en el estudio del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol* 2008;44(9):493-8.
- Moreno Balsalobre R, Fernández Fau L. Nódulo pulmonar solitario: ¿qué ha cambiado en su evaluación diagnóstica? *Arch Bronconeumol* 2003;39:246-8.
- Congregado Loscertales M, Girón Arjona JC, Jiménez Merchán R, Arroyo Tristán A, Arenas Linares C, Ayarra Jarne J y Loscertales J. Utilidad de la cirugía videotoracoscópica en el diagnóstico de los nódulos pulmonares solitarios. *Arch Bronconeumol* 2002;38(9):415-20.
- Rebollo AC, Jiménez-Hoyuela JM, Martínez del Valle MD, Fernández Aguirre C, Soria C y Velasco JL. La gammagrafía con 99 mTc-depreótida en la valoración del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol* 2004;40(11):534-6.
- Winer-Muram Helen T. The Solitary Pulmonary Nodule. *Radiology* 2006;239:34-49.
- Klein JS, Braff S. Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med* 2008 Mar;29(1):15-38.

Evaluación del paciente con sospecha de carcinoma broncogénico

G. Sánchez, M. Fuentes

Servicio de Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente en países desarrollados y la primera causa de muerte de origen tumoral. Tiene un claro predominio en varones, pero con un alarmante incremento en mujeres en los últimos años.

A inicios del siglo XX era considerado una entidad rara, sin embargo, en sus últimas décadas se convirtió en el tumor diagnosticado con mayor frecuencia y también en el de mayor mortalidad. Tiene un mal pronóstico y unos resultados terapéuticos muy limitados, con una tasa baja de supervivencia a los 5 años, en torno al 14%.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo, de manera que el 89 - 95% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón son o han sido fumadores. A su vez, existe una relación dosis - respuesta, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad a medida que aumenta la exposición al tabaco. Por otra parte, se ha comprobado que el abandono del mismo conlleva una disminución progresiva de dicho riesgo, aunque nunca se iguala al del no fumador. Otros factores relacionados con el cáncer de pulmón serían la exposición al asbesto y otros tóxicos empleados en el medio laboral, dentro de la industria química, en la agricultura o en la minería.

Su principal factor pronóstico es ser susceptible de tratamiento quirúrgico con intención curativa, sin embargo, el diagnóstico se suele realizar en fases avanzadas de la enfermedad. Es un objetivo fundamental en esta enfermedad mejorar las medidas de prevención y su diagnóstico precoz, a fin de intentar mejorar el pronóstico final de la misma.

Clasificación

La última clasificación de las neoplasias pulmonares primitivas fue publicada en el 2004, y está sustentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 1).

- **Tumores epiteliales benignos:** Son tumores infrecuentes, de localización habitualmente endotraqueobronquial proximal y su diagnóstico suele efectuarse mediante broncoscopia.
- **Lesiones preinvasivas:** Están relacionadas con los diferentes tipos de neoplasias epiteliales malignas.
 - a) *El carcinoma in situ* se asocia con el carcinoma epider-

moide, como lesión preinvasiva o como manifestación sincrónica de un carcinoma escamoso invasivo.

- b) *La hiperplasia adenomatosa atípica* se relaciona con el adenocarcinoma periférico, y más concretamente, con el bronquioloalveolar.
- c) *La hiperplasia de células neuroendocrinas* podría ser un precursor de una neoplasia neuroendocrina invasiva, como el carcinóide o el carcinoma microcítico.

- **Tumor carcinóide:** Son, después del carcinoma broncogénico, los tumores epiteliales malignos más frecuentes. Forman parte de los tumores neuroendocrinos (que van desde el más benigno, el carcinóide típico, hasta el de mayor malignidad, el carcinoma microcítico).

Su edad media de presentación oscila entre los 40 - 50 años y no tienen relación con el tabaquismo. La clínica va a estar en relación con su localización: los más centrales pueden ocasionar tos o hemoptisis, sin embargo, los más periféricos suelen cursar de forma asintomática.

La asociación al síndrome carcinóide (rubefacción facial y diarrea), es infrecuente y cuando se da, generalmente existen metástasis hepáticas. También es poco habitual su asociación al síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH, siendo más frecuente en los atípicos. La afectación ganglionar o las metástasis a distancia son también más frecuentes en los carcinoides atípicos que en los típicos.

- **Carcinoma broncogénico:** Comprende al conjunto de tumores malignos de tipo escamoso, microcítico, adenocarcinoma de células grandes y adenoescamoso. Es el más frecuente, abarcando más del 90% de los casos, por lo que se ha tendido a denominar de forma genérica, cáncer de pulmón.

Clínica

La mayoría de los pacientes tienen síntomas en el momento del diagnóstico, siendo más infrecuente su diagnóstico como hallazgo radiológico casual (en torno a un 10% de los casos). Se debe realizar una historia clínica y una exploración física completas, realizando también análisis de sangre que incluyan hemograma, función renal e iones, perfil hepático, calcio, LDH y proteínas.

Generalmente los síntomas iniciales son inespecíficos y pueden ser consecuencia del tumor a nivel local, de su extensión intratorácica, de la presencia de metástasis a distancia o de la aparición de algún síndrome paraneoplásico (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación histológica de las neoplasias pulmonares, (OMS, 2004)

Benignos	• Papilomas • Adenomas • Cistoadenoma mucinoso
Malignos	• Carcinoma epidermoide • Carcinoma de células pequeñas • Adenocarcinoma • Carcinoma de células grandes • Adenoescamoso • Carcinoma sarcomatoide • Tumor carcinoide • Tumores de glándula salivar • Lesiones preinvasivas: <i>carcinoma in situ</i>, <i>hiperplasia adenomatosa atípica</i>, <i>hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares</i>.
Mesenquimales	Hemangioendotelioma epiteliode, angiosarcoma, blastoma, condroma, etc.
Linfoproliferativos	Linfoma B marginal de tipo MALT, linfoma B difuso de células grandes, etc.
Miscelánea	Hamartoma, hemangioma esclerosante, timoma intrapulmonar, etc.
Metastásicos	

Tabla 2. Clínica

Asintomáticos	
Tumor a nivel local	Tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico, estridor.
Extensión intratorácica	Parálisis diafragmática, disfonía, disfagia, síndrome de vena cava, síndrome de Horner, dolor torácico, etc.
Metástasis a distancia	Según órgano afecto.
Síntomas generales	Anorexia, astenia, pérdida de peso, febrícula.
Síntomas paraneoplásicos	Hipercalemia, hiponatremia, neuropatía periférica, acropaquias, anemia, alteraciones cutáneas, etc.

- **Síntomas ocasionados por el tumor a nivel local:** La tos es el síntoma más frecuente, está presente en el 45 - 75% de los casos. Puede ser debida a otras enfermedades coexistentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o estar ocasionada por el crecimiento intrabronquial del tumor. Otros síntomas que pueden aparecer son la disnea o la hemoptisis, que generalmente es de carácter leve, aunque en algunas ocasiones puede llegar a ser masiva.
- **Síntomas ocasionados por la invasión de estructuras adyacentes:** Puede aparecer disfonía si existe afectación del nervio recurrente laríngeo. Los tumores del sulcus superior (Pancoast), afectan en ocasiones al plexo braquial, algunas raíces nerviosas (C8, D1 y D2) y, a veces, dañan la cadena simpática o el ganglio estrellado, causando el síndrome de Horner (ptosis, miosis, enoftalmos y anhidrosis facial homolateral). En tumores localizados en el lóbulo superior derecho puede afectarse la vena cava superior, dando lugar al síndrome de vena cava (cefalea, edema facial y en cuello, dilataciones venosas en hombros y brazos). En caso de invasión de la pared costal el paciente presentará dolor torácico, etc.
- **Síntomas ocasionados por la presencia de metástasis:** Dependerán del órgano afecto (dolor óseo, convulsiones, etc.). Las localizaciones donde aparecen metástasis con mayor frecuencia son cerebro, hueso, hígado, glándulas suprarrenales y piel. Hay que tener en cuenta que el 40% de los carcinomas no microcíticos se diagnostican cuando ya existen metástasis, siendo este porcentaje todavía mayor en el caso de los microcíticos.

Diagnóstico

Para el diagnóstico utilizaremos pruebas de imagen y métodos útiles para la obtención de muestras citológicas o histológicas:

Métodos de imagen

- **Radiografía de tórax:** Es la exploración básica más importante dentro del diagnóstico del cáncer de pulmón. Por otra parte, en no pocas ocasiones es el único dato que nos permite sospechar la existencia de un carcinoma broncogénico en pacientes asintomáticos. La radiografía de tórax también va a ser de utilidad para elegir el procedimiento más adecuado para la obtención de una muestra histológica, ya que algunas lesiones serán más accesibles a través de fibrobroncoscopia, otras mediante punción transtorácica, etc.
- **Tomografía axial computerizada (TAC):** Va a proporcionar datos anatómicos amplios, aportando información complementaria más precisa sobre las características de la lesión, localización y relación con estructuras vecinas.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** Permite estudiar la distribución en el cuerpo de diversas moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones. La molécula utilizada es la fluordesoxiglucosa, un análogo de la glucosa marcado con flúor (FDG). La detección tumoral con FDG se basa en el hipermetabolismo tumoral. Tiene utilidad en el estudio de la benignidad o malignidad de los nódulos pulmonares solitarios, la estadificación del carcinoma broncogénico previo y posterior al tra-

Tabla 3. Criterios de inoperabilidad

- Estado clínico deteriorado.
- Enfermedad asociada severa e incontrolable que impide la cirugía o con pronóstico fatal a corto plazo.
- Edad > 80 años en casos de neumonectomía, salvo casos muy seleccionados.
- $pCO_2 > 45$ mmHg irreversible.
- CV < 45% irreversible.
- FEV_1 pre < 1 l irreversible.
- FEV_1 post < 800 ml y < 30% del valor teórico.
- IAM en las 6 semanas previas.
- Arritmia ventricular o IC incontrolables.
- Estenosis carotídea $\geq 70\%$ o del 50% en mayores de 75 años.

tamiento, la evaluación pronóstica y la detección de recurrencias.

Métodos de obtención de muestras citohistológicas

- **Citologías de esputo:** Es un procedimiento sencillo, no invasivo y especialmente útil en aquellos pacientes que no tolerarían procedimientos diagnósticos más agresivos. Solicitaremos tres citologías en días consecutivos, siendo aconsejable recoger el primer esputo de la mañana. Realizar más de tres citologías de esputo no parece aumentar significativamente la rentabilidad de este procedimiento. Los tumores que se llegan a diagnosticar mediante esta técnica con mayor frecuencia son los de localización central, de gran tamaño y, predominantemente, de tipo escamoso.
- **Fibrobroncoscopia:** Mediante este procedimiento vamos a poder visualizar directamente la vía aérea superior y el árbol traqueobronquial, permitiendo llegar al diagnóstico mediante la obtención de biopsias bronquiales, transbronquiales, etc. Es seguro, con una baja tasa de mortalidad y de complicaciones. Su rentabilidad es mayor en el caso de los tumores endoscópicamente visibles, en los que permite llegar al diagnóstico histológico en más del 90% de los casos.
- **Punción transtorácica:** En las lesiones pulmonares periféricas esta técnica puede ser más rentable que la fibrobroncoscopia. También se puede recurrir a la punción aspiración con aguja fina, (PAAF), cuando no se ha conseguido llegar al diagnóstico tras la realización de una fibrobroncoscopia. Se realiza mediante control radioscópico o guiada por TAC, siendo esto último lo más habitual, y su complicación más frecuente es el neumotórax.
- Pueden existir casos en los que no logremos llegar al diagnóstico con las técnicas referidas previamente, debiendo recurrir a la cirugía para alcanzarlo, ya sea por mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia o incluso toracotomía.

Manejo diagnóstico

Ante todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón se debe llevar a cabo una valoración ordenada y sistemática que englobe los siguientes puntos:

- 1) Determinar tipo histológico.
- 2) Valorar operabilidad.

3) Valorar resecabilidad.

En función de estas tres cuestiones se decidirá cuál es el tratamiento más adecuado a aplicar en cada caso.

Por operabilidad se entiende la capacidad que tiene un paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuela invalidante.

La resecabilidad de un tumor es la posibilidad de extirpar el tejido tumoral en su totalidad y con posibilidades pronósticas aceptables que justifiquen llevar a cabo dicha intervención.

Operabilidad

La valoración de la operabilidad se inicia con la historia clínica y la exploración física. En esta fase ya pueden detectarse factores que contraindiquen la intervención, como el estado general, la presencia de enfermedades incapacitantes, etc. En el estudio de la operabilidad de un paciente deben tenerse en consideración aspectos generales, respiratorios y cardiovasculares (Tabla 3).

La edad se considera un predictor independiente de mortalidad tras la cirugía de resección pulmonar. En la actualidad, y con bajo grado de evidencia, se considera indicado o desaconsejable la cirugía cuando se valoran una combinación de variables: edad, tipo de resección y estadio tumoral. En pacientes con 70 años o más, se considera la cirugía cuando el estadio tumoral es II o inferior. No obstante, la presencia o ausencia de comorbilidad, el tamaño tumoral, la opinión del paciente, etc., son factores que deben tenerse en cuenta a la hora de considerar la posibilidad de cirugía.

El estado clínico general también debe ser considerado previo a la intervención quirúrgica. Las escalas empleadas habitualmente son la escala ECOG (Tabla 4), y el índice de Karnofsky (Tabla 5). La escala ECOG fue diseñada por el *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG), de los Estados Unidos y está validada por la OMS. Es una forma práctica de medir el grado de autonomía de un paciente, lo que resulta importante a la hora de plantear un tratamiento y de valorar el pronóstico de la enfermedad. En la actualidad es considerada desaconsejable la cirugía de resección pulmonar en pacientes que presentan un grado de actividad por el índice de Karnofsky infe-

Tabla 4. Escala ECOG

Escala ECOG	
Escala	Estado
0	Normal
1	Cansancio sin descenso significativo de la actividad
2	Cansancio, descenso significativo de actividades diarias, en cama < 50% tiempo
3	En cama > 50% tiempo
4	Encamado e incapaz de cuidarse a sí mismo
5	Fallecido

Tabla 5. Índice de Karnofsky

Índice de Karnofsky	
%	Estado
100	Normal
90	Mínimos síntomas. Actividad normal
80	Actividad normal con esfuerzo
70	No trabaja, se cuida a sí mismo
60	Requiere asistencia ocasional
50	Cuidados médicos frecuentes
40	Incapacitado. Cuidado y asistencia especial
30	Indica hospitalización
20	Muy enfermo. Hospitalización necesaria
10	Moribundo
0	Fallecido

rior al 50%, que equivaldría a una puntuación superior a 2 en la escala ECOG.

Valoración funcional preoperatoria

La frecuente coexistencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es este tipo de pacientes conlleva un mayor riesgo de complicaciones; por este motivo, la valoración de la situación funcional respiratoria en los pacientes con cáncer de pulmón constituye uno de los pilares fundamentales dentro de los estudios de operabilidad. Existen numerosos estudios encaminados a establecer parámetros útiles para estimar la evolución postoperatoria, pero sigue sin existir un indicador absolutamente fiable en el que basarnos para contraindicar una cirugía de resección pulmonar que, por otra parte, constituiría un tratamiento potencialmente curativo.

Generalmente, se suele llevar a cabo de forma escalonada. En una primera etapa se realizará un examen funcional respiratorio básico que incluya gasometría arterial basal, espirometría con prueba broncodilatadora y test de difusión. En una segunda etapa se evaluaría la función pulmonar unilateral mediante gammagrafía de perfusión cuantificada, con el fin de estimar la función pulmonar postresección.

Se ha propuesto el uso del consumo máximo de oxígeno como segundo escalón en la valoración del riesgo quirúrgico, es decir, antes de realizar una gammagrafía de cuantificación, para estimar la función postoperatoria, que puede ser una alternativa razonable si se dispone del equipo necesario para

Tabla 6. Criterios generales de irresecabilidad

Ca microcítico > E Ic o > 7cm o localización medial.
 Derrame pleural tumoral.
 Sd vena cava superior.
 Sd de Horner.
 Afectación neoplásica nervio recurrente.
 Afectación extensa pared torácica, carina traqueal o los 2 cm proximales de bronquio principal.
 Invasión c. vertebral, foramen neural o vasos subclavios.
 Metástasis a distancia:
 Excepción: MTS única, SNC, suprarrenal o NP tumoral homolateral.

calcularlo. En esta dirección se han publicado varios estudios que relacionan el consumo de oxígeno máximo (VO_{2max}) y la mortalidad tras resección.

Para los autores que continúan utilizando valores absolutos, si el FEV_1 está entre 0,8 y 2 litros es necesario ampliar el estudio, calculando el FEV_1 postoperatorio, etc. Si el FEV_1 es inferior a 0,8 litros, se considera inoperable; sin embargo, no es aconsejable utilizar valores absolutos, por lo que se recomienda emplear como criterio de inoperabilidad un FEV_1 inferior al 30% del teórico.

Resecabilidad

Para el estudio de la resecabilidad de un tumor pueden ser necesarios diferentes procedimientos, que variarán en cada caso en función de los signos y síntomas y del tipo histológico. Los criterios generales de irresecabilidad se exponen en la Tabla 6.

Carcinomas no microcíticos

- **Gammagrafía ósea:** En presencia de dolor óseo no dependiente directamente del propio tumor.
- **TAC craneal con contraste:** Si el paciente presenta clínica neurológica.
- **Resonancia magnética, (RNM), torácica:** Cuando existen dudas sobre si hay afectación de alguna estructura vascular o nerviosa.
- **Estudio de masa suprarrenal:** Sobre todo las masas superiores a 2 cm deben ser estudiadas para descartar la presencia de metástasis.
- **Otros nódulos pulmonares:** En general debería realizarse estudio etiológico de todo nódulo asociado al tumor.
- **Toracocentesis y/o biopsia pleural:** Cuando existe derrame pleural, sobre todo en los tumores potencialmente reseables.
- En los **adenocarcinomas** y en los **carcinomas de células grandes** se recomienda realizar de forma sistemática TAC craneal con contraste.
- En el **estadio III o superior**, o si existe **síndrome constitucional**, elevación de la fosfatasa alcalina o el **calcio sérico** o bien un **hematocrito bajo**, se recomienda realizar TAC craneal con contraste, gammagrafía ósea y TAC toracoabdominal.
- No obstante, en todos los casos operables hasta este momento, se recomienda realizar una **PET**, que va a ser de gran utilidad para detectar metástasis a distancia y para realizar una valoración mediastínica. Además, con la reali-

zación de la PET, en algunas ocasiones va a ser innecesario la realización de otros estudios indicados en la valoración de la reseabilidad, pudiendo evitarse la gammagrafía ósea, el estudio de otros nódulos pulmonares, la ecografía abdominal, etc.

Carcinomas microcíticos

En todos los casos en los que se considere la posibilidad de cirugía es necesario asegurar la ausencia de metástasis a distancia mediante la realización de TAC toracoabdominal, TAC craneal con contraste (o RMN cerebral), biopsia de médula ósea, gammagrafía ósea y PET.

Estadificación ganglionar mediastínica

En los carcinomas broncogénicos que cumplen criterios de reseabilidad y operabilidad hasta el punto actual se debe llevar a cabo una evaluación ganglionar mediastínica. Mediante la TAC torácica con contraste podemos identificar la presencia de adenopatías, que se considerarán patológicas cuando su tamaño

sea superior a 1 cm. A su vez, en la PET, las adenopatías captantes van a ser sospechosas de infiltración neoplásica.

Si por técnicas de imagen se detectan adenopatías sospechosas, se debe realizar una confirmación citohistológica de las mismas. Esto habitualmente se logra a través de la mediastinoscopia. No obstante, en casos seleccionados, puede intentarse la punción transcarinal, transbronquial o transesofágica, aunque un resultado negativo con estos procedimientos hace necesario la realización de una mediastinoscopia finalmente.

Clasificación TNM

La clasificación del carcinoma broncogénico mediante el sistema TNM, define la extensión anatómica del tumor antes de iniciar cualquier tratamiento, ayudando a decidir cuál es la opción terapéutica más adecuada en cada caso y proporcionando a su vez información pronóstica. Utiliza tres parámetros:

- T: extensión y localización del tumor primario.
- N: afectación ganglionar.
- M: afectación metastásica a distancia.

Tabla 7. Clasificación TNM del cáncer de pulmón (1997)

T. Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor demostrado por la presencia de células malignas en esputo o lavado broncoalveolar pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia.
T0	No evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor de 3 cm o menos, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar*.
T2	Tumor con cualquiera de las características siguientes: más de 3 cm de diámetro mayor; afectación del bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal; invasión de la pleura visceral; atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no afecta al pulmón entero.
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade directamente: pared torácica, (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afección de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada al pulmón entero.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo; derrame pleural maligno**.
N. Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay afectación de los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales o subcarínicos.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
M. Metástasis a distancia	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia, incluyendo nódulos tumorales separados en un lóbulo diferente, ipsilateral o contralateral.
* El infrecuente tumor con extensión superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial que puede extenderse proximal al bronquio principal; también se clasifica como T1.	
** La mayoría de los derrames pleurales con cáncer de pulmón se deben al tumor. Cuando múltiples exámenes citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor, y el líquido no es hemático y no es un exudado, el derrame debería ser excluido como un elemento de estadificación.	

En la Tabla 7 se describe la clasificación TNM de 1997 y en la Tabla 8 la clasificación por estadios, que resulta de agrupar por criterios pronósticos y terapéuticos comunes las diferentes combinaciones TNM posibles.

En el momento actual se ha elaborado una nueva propuesta de clasificación TNM de carcinoma broncogénico pendiente de ser aceptada y validada, en ella los cambios se centrarían sobre todo en el tamaño tumoral. También se consideran cambios para la presencia de otros nódulos y para el derrame pleural tumoral. No obstante, dicha propuesta no está vigente en el momento actual y es susceptible de sufrir modificaciones.

Pronóstico

La supervivencia a los cinco años es del 10 - 15%, siendo el factor pronóstico más importante la TNM. Otros datos a tener en cuenta y que van a condicionar menor supervivencia son:

- Mala capacidad física: medido por la escala ECOG y el índice de Karnofsky.
- Pérdida de peso.
- Duplicación tumoral acelerada.
- Micrometástasis en ganglios o médula ósea.
- Elevado número o densidad de microvasos en el tumor.
- Elevación del calcio, LDH o de algunos marcadores tumorales.

Tratamiento

La elección del tratamiento más adecuado en cada caso va a depender del estadio tumoral en el que nos encontremos y del tipo histológico:

Carcinoma broncogénico no microcítico

- **Estadios I y II:** El tratamiento de elección es la cirugía. En caso de rechazar la cirugía o ser inoperables deberán recibir tratamiento con radioterapia.
- **Estadio III:** La mayoría de los casos incluidos en este estadio tienen una indicación terapéutica no quirúrgica, con quimioterapia y radioterapia.
 - **Estadio IIIA:**
 - Para los casos T3N1M0 está indicado el tratamiento quirúrgico, con una supervivencia en torno al 25% a los 5 años.
 - En los casos IIIA debidos a N2 hay que tener en cuenta el subgrupo al que pertenece: En los subgrupos 1 y 2 se podría llevar a cabo cirugía, en el subgrupo 3 habría que considerar quimioterapia neoadyuvante y reevaluar la posibilidad de cirugía después. En el subgrupo 4 el tratamiento es similar al de la mayoría de los englobados en el estadio IIIB, con quimioterapia y radioterapia.
 - **Estadio IIIB:** Generalmente recibirán tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Podría plantearse tratamiento quirúrgico en las siguientes situaciones de T4N0M0: existencia de nódulos satélites en el mismo lóbulo del tumor primario, afectación de la carina principal e invasión de la aurícula izquierda.
- **Estadio IV:** Se recomienda emplear quimioterapia, siendo imprescindible una valoración previa cuidadosa, ya que no todos van a obtener beneficios derivados del tratamiento. Se acepta la cirugía en caso de metástasis

Tabla 8. Clasificación por estadios en el cáncer de pulmón

Estadio	T	N	M
Oculto	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

cerebral única y sin adenopatías, realizando radioterapia craneal posterior. También puede considerarse cirugía ante un nódulo tumoral en otro lóbulo pulmonar ipsilateral, en ausencia de adenopatías y es controvertido el planteamiento quirúrgico en el caso de una metástasis suprarrenal única.

Carcinoma microcítico

- **Enfermedad limitada:** Las lesiones están circunscritas a un hemitórax, incluyendo ganglios mediastínicos homo y contralaterales que sean abarcables en un campo de radioterapia. Engloba los casos comprendidos entre los estadios I y IIIB de la TNM. Generalmente se tratarán con quimioterapia y radioterapia. En los casos en que exista derrame pleural, pericárdico o adenopatías supraclaviculares bilaterales o cervicales se tratarán inicialmente con quimioterapia y, si hay respuesta, se valorará añadir radioterapia. En el estadio I (T1N0M0 o T2N0M0) es recomendable valorar resección quirúrgica y posterior quimioterapia e irradiación craneal profiláctica.
- **Enfermedad extendida:** Se tratarán con quimioterapia, aunque con una menor tasa de respuesta y menor supervivencia que en los casos de enfermedad limitada.

Bibliografía

- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.
- Sánchez Hernández I, Izquierdo Alonso JL, Almonacid Sánchez C. Situación epidemiológica y pronóstica del cáncer de pulmón en nuestro medio. *Arch Bronconeumol* 2006;42(11):594-9.
- Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E y Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). *Arch Bronconeumol* 2008;44(2):70-4.
- Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer. *Chest* 2007;132:131S-148S.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.
- Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Carcinoma broncogénico 2007. Disponible en: <http://www.mbeneumología.org>.

- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998;34:437-52.
- Sánchez de Cos J, Utrabo I, Cabrera J, Jiménez M, Disdier C, Riesco JA. Carcinoma de pulmón no microcítico. Estadios IIIA y B. Resultados del tratamiento combinado (quimioterapia y radioterapia) y análisis de factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2007;43(7):358-65.
- Varela Simó G, Barberá Mir JA, Cordovilla Pérez R, Duque Medina JL, López Encuentra A y Puente Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):686-97.
- Carreras Delgado JL. Tomografía por emisión de positrones (PET) en neumología. *Arch Bronconeumol* 2002;38(8):345-7.
- Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, Perruchoud AP and Bollinger CT. Prospective Evaluation of an Algorithm for the Functional Assessment of Lung Resection Candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1450-56.
- Datta D and Lahiri B. Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery. *Chest* 2003;123:2096-103.
- Estadios tumorales, estadificación clínica y patológica. Pronóstico. Rami Porta R, Mateu Navarro M y González Pont G. En: Ángel López Encuentra y Nicolás Llobregat Poyán. *Cáncer de Pulmón, monografías Neumomadrid*. Ediciones Doyma, 2002; p.71-95.

Sospecha de enfermedad esofágica: trastorno motor, enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis

C. Ciriza de los Ríos

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción: Bases anatómicas y fisiológicas

El esófago tiene como misión fundamental el transporte del bolo alimentario desde la cavidad oral al estómago, así como evitar el reflujo del mismo desde el estómago al esófago y del esófago a la faringe. Se trata de un tubo muscular de unos 18 a 26 cm con una capa mucosa interna de epitelio escamoso estratificado, limitado en sus extremos por dos zonas de alta presión que impiden el paso retrógrado del contenido gástrico o esofágico. En reposo el esófago permanece colapsado pero su luz es capaz de distenderse para acomodarse al bolo tanto anteroposterior como lateralmente.

El tránsito faringo - esófago - gástrico se mantiene a través de una compleja actividad contráctil en la que intervienen tres segmentos o unidades funcionales con un comportamiento claramente diferenciado. Dos de éstas, el Esfínter Esofágico Superior (EES) y el Esfínter Esofágico Inferior (EEI) se localizan en los extremos del esófago y se encargan de regular el paso de alimentos desde y hasta los tramos digestivos proximal y distal respectivamente y esta misión es llevada a cabo mediante un complejo mecanismo de cierre continuo con aperturas puntuales en relación con la deglución. El tercer segmento o unidad funcional es el responsable de facilitar el tránsito a lo largo del cuerpo del esófago y se caracteriza por la aparición de una contracción en forma de onda peristáltica, que recorre este tramo en sentido cráneo - caudal aumentando progresivamente su amplitud. La función de los esfínteres está coordinada no sólo con la actividad motora del cuerpo esofágico, sino también con la actividad de la orofaringe y del estómago.

El EES se corresponde anatómicamente con el músculo crico-faríngeo, siendo, por tanto, una estructura más faríngea que esofágica, constituido por fibra muscular estriada que se encarga de facilitar el paso del alimento en sentido unidireccional de la faringe al esófago y actúa como barrera para impedir el paso de material refluído del esófago a la faringe y vías respiratorias.

El cuerpo del esófago, en su tercio superior (primeros 2 - 6 cm), está formado por músculo estriado, mientras que los dos tercios inferiores del esófago están constituidos por músculo liso, distribuido en 2 capas una interna circular y otra externa longitudinal.

El EEI se localiza a nivel de la unión esofagogástrica. El EEI consta de los músculos intrínsecos del esófago distal y las fibras gástricas del estómago proximal situadas lateralmente a la izquierda. Las fibras musculares esofágicas y gástricas constituyen el mecanismo interno del EEI y el diafragma crural, en la parte lateral izquierda, constituye el mecanismo externo del EEI. En el mantenimiento de la presión de reposo del EEI intervienen múltiples factores humorales, hormonales y nerviosos.

Con el proceso de la deglución mecanismos voluntarios e involuntarios interactúan conjuntamente. La deglución es el punto inicial de la actividad esofágica coordinada. La deglución puede dividirse en cuatro fases consecutivas: preparatoria oral, oral, faríngea y esofágica, aunque habitualmente se incluyen las tres primeras en la fase orofaríngea.

El modelo clásico de coordinación motora esofágica, iniciado por el acto de la deglución se llama *peristalsis primaria*. Una rápida contracción faríngea transfiere el bolo a través de un EES relajado al esófago. Desde que el EES se cierra una contracción progresiva comienza en el esófago superior y prosigue distalmente a través del cuerpo esofágico para empujar el bolo a través de un EEI relajado. Posteriormente el EEI se cierra con una contracción prolongada.

La *peristalsis secundaria* es una contracción progresiva en el cuerpo esofágico que no se produce con la deglución sino por estimulación de receptores sensoriales a nivel del cuerpo esofágico. La peristalsis secundaria ocurre sólo en el esófago y se atribuye a la distensión por un bolo, como comida no aclarada completamente con la primera deglución o reflujo del contenido gástrico. Generalmente se inicia en o por encima del nivel correspondiente a la localización del estímulo, y recuerda a la peristalsis primaria.

Existe un mecanismo intramural local, que en ausencia de conexiones con el centro de la deglución, puede a veces actuar como un mecanismo de reserva para producir peristalsis en el segmento esofágico de músculo liso. Esto se conoce como *peristalsis terciaria* y no debe confundirse con las contracciones terciarias que son simultáneas en el cuerpo esofágico.

Teniendo en cuenta los criterios anatomofuncionales anteriormente expuestos se puede diferenciar, en el estudio de las alteraciones de la motilidad esofágica, las alteraciones que

afectan a la fibra muscular estriada (fundamentalmente el EES) de las que afectan a la fibra muscular lisa (cuerpo y EEI).

Manifestaciones clínicas en la enfermedad esofágica

El síntoma fundamental que presentan los pacientes con una alteración en la función motora esofágica es la **disfagia** que se define como la dificultad del paso del bolo alimentario durante la deglución. La disfagia se debe diferenciar de otros síntomas, como la *odinofagia* o dolor durante la deglución, el *globo faríngeo* o sensación de nudo en la garganta y la *opresión retroesternal*.

Se clasifica en dos grandes grupos según su origen: **disfagia orofaríngea** (se debe a alteración de las tres primeras fases de la deglución: preparatoria oral, oral y faríngea) y **disfagia esofágica** (por alteración de la fase esofágica de la deglución).

La disfagia orofaríngea (DO) se define como la dificultad de penetración del alimento, sólido o líquido, desde la bucofaringe hasta el esófago cervical. Puede manifestarse de forma variable, desde una ligera dificultad para iniciar la deglución, hasta la imposibilidad de deglutir la saliva. Las consecuencias de la DO pueden ser graves: deshidratación, malnutrición, aspiración, neumonía e incluso muerte.

La DO surge como consecuencia de la disfunción de la fase orofaríngea de la deglución o del esfínter esofágico superior (EES), apareciendo cuando existen alteraciones de las estructuras anatómicas, nerviosas o musculares que intervienen en la deglución, lo que determinará un obstáculo, mecánico, en el primer caso, o funcional (por mala elaboración del bolo en la cavidad oral, debilidad de la contracción faríngea y alteraciones en la relajación del EES) que condiciona un mal vaciamiento orofaríngeo. Aunque las causas que pueden provocar este síndrome obstructivo son múltiples, las más frecuentes son las de origen neuromuscular, que representan el 80% de los casos.

La disfagia esofágica (DE) ocurre por alteración de la fase esofágica de la deglución y puede ser debida a causas mecánicas o a causas motoras por alteración de la actividad motora esofágica normal. Estas últimas se deben a alteraciones neuromusculares del cuerpo esofágico o del EEI y pueden ser debidas a causas de etiología desconocida (trastorno motor esofágico primario) o secundarias a una entidad conocida como enfermedades sistémicas (neuromusculares, metabólicas), inflamación crónica (ERGE) o a un tumor (acalasia secundaria).

A la hora de valorar al paciente con disfagia es fundamental la **historia clínica** (Figs. 1, 2 y 3), pues una detallada anamnesis sugiere la etiología en la mayoría de los casos.

En primer lugar se debe diferenciar si el paciente verdaderamente tiene disfagia u otros síntomas (globo faríngeo, xerostomía).

En caso de presentar disfagia, debe diferenciarse si ésta es *orofaríngea* o *esofágica*. Los síntomas característicos de la DO son la dificultad para iniciar la deglución o los episodios de tos, atragantamiento o regurgitación faringo - nasal que aparecen de forma inmediata a la deglución. En la DE los pacientes describen que la comida se queda "detenida" una vez deglutida.

La disfagia, sea DO o DE, puede ser de causa mecánica o de causa motora por alteración en la motilidad esofágica normal. La disfagia mecánica podría estar causada por un bolo de alimento muy grande, una estenosis intrínseca o una compresión extrínseca de la luz. En el adulto, la luz esofágica puede distenderse hasta un diámetro de 4 cm debido a la elasticidad de la pared esofágica. Cuando el esófago no es capaz de dilatarse más de 2,5 cm de diámetro puede aparecer disfagia para sólidos, que está siempre presente cuando la distensión esofágica no es superior a 1,3 cm. Las lesiones circulares producen disfagia más a menudo que aquellas que afectan solamente a una porción de la circunferencia de la pared esofágica, ya que los segmentos no afectados conservan su distensibilidad. La disfagia motora puede ser debida a la dificultad para iniciar la deglución o a alteración del peristaltismo por alteraciones de la musculatura estriada de la faringe y/o del esófago y de la musculatura lisa esofágica.

Es importante determinar si la disfagia ocurre con *alimentos sólidos*, lo que sugiere una causa mecánica de la misma, con *líquidos* que es sugestiva de DO o con *sólidos y líquidos*, lo que sugiere un trastorno motor esofágico o una estenosis orgánica evolucionada.

Si la disfagia para alimentos sólidos es intermitente suele ser secundaria a un anillo esofágico o membrana ("síndrome del bistec"). Si es claramente progresiva el diagnóstico diferencial se plantea entre una estenosis generalmente de origen péptico o neoplásico. La disfagia a sólidos y líquidos intermitente se suele asociar con un trastorno motor esofágico.

Se debe detallar el lugar en el que el paciente percibe que se detiene el material deglutido. En un estudio endoscópico de 139 pacientes con disfagia causada por estenosis esofágica, la percepción del paciente del nivel de la obstrucción coincidía con la localización endoscópica de la estenosis con una exactitud de ± 4 cm en el 74% de los casos. El 15% de los pacientes con estenosis del esófago distal localizan la obstrucción en el esófago proximal, mientras que sólo el 5% de los pacientes con estenosis esofágica proximal perciben la obstrucción en el esófago distal. Por tanto, la percepción de que el bolo deglutido se detiene por encima del escalón supraesternal es de escaso valor para la localización de la obstrucción ya que esta sensación puede ser causada por una lesión localizada en cualquier lugar desde la faringe hasta el esófago distal. Sin embargo, si el paciente localiza la obstrucción en un punto inferior al escalón supraesternal, es más probable que la causa de la disfagia sea una alteración del esófago distal.

Además, se deben detallar en la historia clínica los siguientes aspectos en la evaluación de un paciente con disfagia:

- Consumo de fármacos que pueden contribuir a la disfunción (anticolinérgicos, fenotiazinas, penicilamina, metoclopramida, amiodarona, procainamida, altas dosis de aminoglucósidos).
- Enfermedades asociadas, especialmente neurológicas, endocrinas, ORL y sistémicas.
- Valorar si se trata de un paciente inmunodeprimido. Las esofagitis infecciosas ocurren con frecuencia en pacientes con compromiso inmunológico severo debido a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad maligna terminal o en pacientes trasplantados a los que se administran potentes fármacos inmunosupresores.

Tabla 1. Causas de disfagia orofaríngea

Causas mecánicas:

- Tumores orofaríngeos
- Estenosis inflamatoria (faringitis, absceso tonsilar...)
- Membrana cricofaríngea
- Divertículo de Zenker
- Membranas esofágicas cervicales (síndrome de Plummer - Vinson...)
- Cáusticos
- Radiación
- Patología tiroidea (hipertrofia, neoplasia)
- Compresión vertebral (osteofitos y alteraciones esqueléticas)
- Masas cervicales
- Cicatrices postquirúrgicas (traqueostomía...)
- Cuerpo extraño

Enfermedades del SNC:

- Accidentes cerebrovasculares
- Enfermedad de Parkinson
- Enfermedad de Alzheimer
- Traumatismos craneoencefálicos
- Tumores del tronco cerebral
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Esclerosis múltiple
- Parálisis cerebral
- Poliomiélitis bulbar
- Síndrome postpoliomiélitis
- Corea de Huntington
- Síndrome de Guillain - Barré
- Discinesias tardías
- Disautonomía familiar (síndrome de Riley - Day)
- Otras enfermedades de la motoneurona, trastornos congénitos o degenerativos cerebrales

Enfermedades del SNP:

- Diabetes mellitus
- Alcoholismo crónico
- Parálisis del n. recurrente laríngeo (neoplasias, postquirúrgica...)
- Otros (difteria, tétanos, rabia, intoxicación por plomo...)

Enfermedades de la placa motora:

- Disminución de los receptores de acetilcolina: miastenia gravis
- Disminución de la liberación de acetilcolina: botulismo, aminoglucósidos a altas dosis, fenitoína, síndrome de Eaton - Lambert, miastenia congénita
- Bloqueo de los receptores de acetilcolina: penicilamina, procainamida, propanolol, organofosforados, curare

Enfermedades del músculo:

- Miopatías metabólicas (hipertiroidismo, hipotiroidismo, amiloidosis, sarcoidosis, síndrome de Cushing, enfermedad de Wilson)
- Fármacos (amiodarona, inhibidores de la HMG - CoA reductasa, esteroides...)
- Miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión)
- Distrofias miotónica y oculofaríngea
- Otros trastornos musculares

Disfunción cricofaríngea primaria**Xerostomía:**

- Síndrome de Sjögren primario o secundario
- Síndrome seco de otra naturaleza (fármacos - anticolinérgicos, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, infección por VIH, radioterapia, linfoma, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis...)

- Síntomas asociados:

- Esofágicos: dolor torácico, pirosis.
- ORL: regurgitación faringonasal, tos nocturna, sialorrea, hialitosis (sugere de divertículo de Zenker).
- Neurológicos: especialmente por afectación de pares craneales, como disartria, disfonía, babeo al comer.
- Síntomas de alarma: astenia, anorexia, pérdida ponderal.

- Es importante descartar otras posibles causas, como los fármacos que provocan lesión esofágica (doxiciclina, tetraciclina, clindamicina, trimetoprim - sulfametoxazol, AINEs, quinidina, alendronato), la esofagitis rídica, la mucositis asociada a quimioterapia, las infecciones, los traumatismos (sonda nasogástrica crónica...) o la terapia endoscópica de las varices esofágicas.

Las causas de disfagia orofaríngea y esofágica se reflejan en las Tablas 1 y 2 respectivamente.

En la *exploración física* se valorarán signos de deshidratación y desnutrición asociados. Deberá investigarse cuidadosamente la presencia de signos de parálisis bulbar y pseudobulbar tales como disartria, disfonía, ptosis, atrofia de la lengua y contracciones mandibulares hiperactivas, además de signos de enfermedad neuromuscular generalizada. Deberá examinarse el cuello en busca de bocio o de una anomalía de la columna cervical. La inspección cuidadosa de boca y faringe permitirá descubrir lesiones que puedan interferir en el paso del alimento por la boca o por el esófago. Las alteraciones cutáneas pueden sugerir el diagnóstico de esclerodermia y de otras enfermedades del colágeno o bien enfermedades mucocutáneas tales como el penfigoide o la epidermolisis ampollosa que pueden afectar al esófago.

El síndrome de Plummer - Vinson produce disfagia por membrana faringoesofágica a nivel postcricóideo acompañándose de coiloniquia, queilitis marginal, lengua depapilada y anemia ferropénica, debiendo hacerse seguimiento evolutivo de la membrana ya que degenera a cáncer de esófago en un 5 - 10% de los casos.

Entre las **pruebas complementarias** que pueden contribuir al diagnóstico señalaremos:

Pruebas de laboratorio. En el hemograma se puede detectar anemia, que es un signo de alarma, leucocitosis que orienta a un origen infeccioso o leucopenia que puede sugerir inmunosupresión. La bioquímica puede ayudar a valorar el estado de nutrición e hidratación del paciente (urea, proteínas totales y albúmina, etc.). Entre las pruebas específicas pueden ser útiles el estudio con hormonas tiroideas (hipotiroidismo), VSG (enfermedades del colágeno, vasculitis, tumores, etc.), CPK y aldolasa (miopatías), estudio autoinmune (ANA, Ac antitopoisomerasa (Scl - 70 o Scl - 1), etc.) para el estudio de enfermedades del colágeno (lupus, esclerodermia, dermatomiositis).

Exploraciones complementarias

1. **Endoscopia digestiva alta.** Con escasas contraindicaciones, el estudio endoscópico se recomienda para la mayoría de los pacientes con disfagia de origen esofágico para establecer o confirmar el diagnóstico, buscar datos de esofagitis, excluir malignidad y cuando es necesario realizar algún tipo de terapéutica.

Tabla 2. Causas de disfagia esofágica

Causas mecánicas*Intrínsecas:*

- Estenosis inflamatorias y postinflamatorias (péptica, cáustica, rídica)
- Neoplasias (primarias o metastásicas)
- Membranas y anillos esofágicos (anillo de Schatzki...)
- Cuerpo extraño

Extrínsecas:

- Masas mediastínicas
- Compresión vascular (vasos aberrantes, hipertrofia auricular)
- Compresión vertebral (osteofitos, alteraciones esqueléticas)

Trastornos motores esofágicos*Primarios**Secundarios*

2. *Nasoendoscopia*. Permite la visualización directa de toda la mucosa de la cavidad oral, nasofaringe, faringe y laringe. Este examen es el método óptimo para identificar lesiones estructurales intracavitarias así como identificación y biopsia de lesiones mucosas.
3. *Manometría esofágica*. La manometría esofágica mide la actividad motora del esófago y de sus esfínteres en condiciones basales y en respuesta a la deglución. Es la técnica de elección para el estudio de los desórdenes de la motilidad esofágica, siendo especialmente útil para establecer el diagnóstico de acalasia y espasmo esofágico

difuso, así como para detectar anomalías motoras esofágicas asociadas con enfermedades colágeno - vasculares. Gracias a los avances de los sistemas informáticos en la adquisición y manejo de datos, y a las sondas de manometría con múltiples microtransductores, se ha desarrollado la manometría de alta resolución que permite estudiar con mayor precisión los siguientes aspectos:

- Acción dinámica del EES.
- Carácter segmentario de la peristalsis esofágica.
- Anatomía funcional de la unión gastroesofágica.
- Presión intrabolo/gradiente de presión esófago gástrico (medida objetiva de las fuerzas que afectan al transporte del bolo).

4. *Manometría esofágica con impedancia*. La manometría con impedancia es una técnica que permite detectar el movimiento del bolo en el esófago sin usar radiación. La impedancia mide la resistencia al paso de la corriente eléctrica entre dos electrodos cuando un bolo pasa a través del esófago. Se utiliza combinada con manometría o con pH - metría. Cuando se combina con manometría proporciona información sobre el componente funcional (tránsito del bolo esofágico) de las contracciones detectadas en la manometría y, por lo tanto, permite la evaluación simultánea de la actividad motora y del tránsito esofágico.
5. *Videofluoroscopia*. Es una excelente técnica para el estudio de la función oral y faríngea permitiendo detectar y analizar la alteración funcional del mecanismo de la deglución. Proporciona evidencias de los cuatro datos clave de la disfunción orofaríngea: imposibilidad o retraso en el inicio de la deglución faríngea, aspiración de alimento a pulmón, regurgitación nasofaríngea y presencia

Tabla 3. Trastornos motores primarios

Diagnóstico	Hallazgos manométricos
Acalasia (TM verdadero)	Ausencia de peristalsis Relajación incompleta del EEI (pr. residual > 8 mmHg) Aumento de Pr del EEI (> 45 mmHg)
Otros trastornos motores <i>Motilidad descoordinada</i> Espasmo esofágico difuso	Contracciones simultáneas (> 20% DL) Peristalsis intermitente Contracciones repetitivas y de gran duración
Esófago hipercontráctil Peristalsis sintomática ("nutcracker") EEI hipertenso	Ondas de gran amplitud a nivel distal (> 180 mmHg) Ondas de gran duración (> 6 s) Pr. basal EEI > 45 mmHg Puede existir relajación incompleta del EEI
Esófago hipocontráctil Peristalsis ineficaz EEI hipotenso	Ondas de baja amplitud (< 30 mmHg) en 50% DL Pr. reposo < 10 mmHg
Otros TME inespecíficos	Contracciones retrógradas Contracciones múltiplo Relajación incompleta del EEI

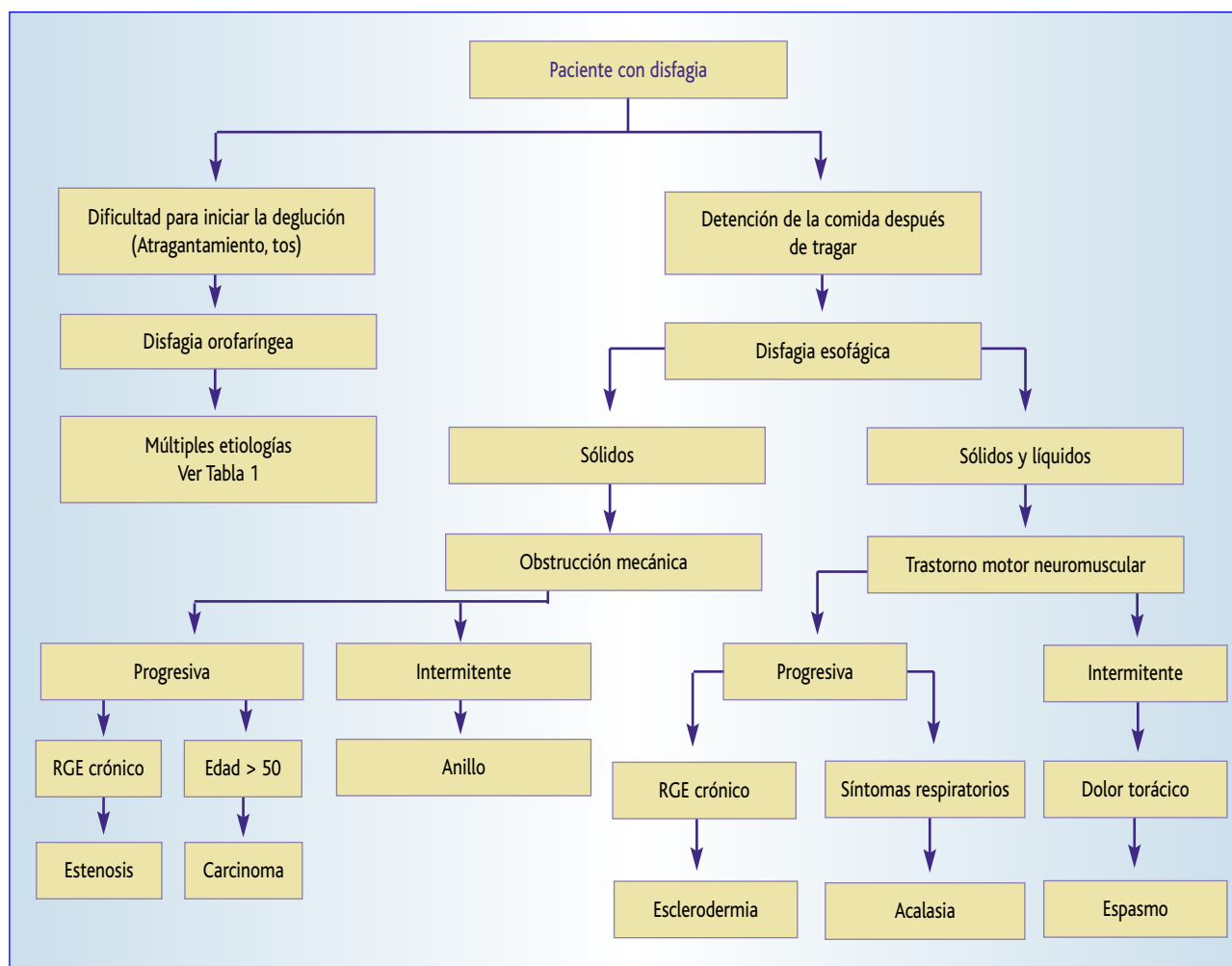


Fig.1. Enfoque diagnóstico de la disfagia.

de residuo del material ingerido en la cavidad faríngea tras la deglución.

6. *Tránsito esofágico por escintigrafía.* Permite la evaluación del tránsito esofágico en pacientes con trastorno motor esofágico.
7. Otras exploraciones como estudios radiológicos (Rx Tórax, TC tórax y/o abdomen) pueden ser útiles para descartar causas mecánicas de disfagia como enfermedad mediastínica o pulmonar que produzcan compresión esofágica secundaria, patología tumoral, etc.

Trastornos motores esofágicos

Definición y clasificación de los trastornos motores esofágicos (TME)

Son alteraciones de la motilidad del cuerpo esofágico y/o de sus esfínteres, causadas por anomalías en el mecanismo de control muscular o neurohormonal que condicionan un exceso o defecto en la actividad contráctil y/o en la disfunción de la secuencia en la que ésta se produce. Se diferencian los TME primarios (Tabla 3), no asociados a ninguna otra situación que pudiera ser su causa, de los TME secundarios, que aparecen en el contexto de otra enfermedad (Tablas 4 y 5) que se considera su origen.

Teniendo en cuenta las diferencias anatómicas, funcionales, etiopatogénicas y clínicas se pueden dividir los TME en dos grandes grupos: los trastornos de la faringe y el EES (trastornos del músculo estriado) y los trastornos del cuerpo esofágico y el EEI (trastornos del músculo liso). Los primeros suelen ser secundarios a otros procesos (generalmente neurológicos) y cursan con disfagia orofaríngea. Los segundos se suelen subdividir, en función de su etiología, en primarios (TMEP) y secundarios (TMES). Los TMEP incluyen aquellas entidades que cursan con alteración en la motilidad del cuerpo esofágico y/o del EEI, de etiología no aclarada y sin ser secundarios a otras enfermedades. Su diagnóstico se basa en criterios manométricos pero también clínico - terapéuticos (Tabla 3).

Los TMES son entidades que cursan con alteración en la motilidad del cuerpo esofágico y/o del EEI en relación con una enfermedad de base. La mera presencia de una alteración en la función del EEI o del cuerpo esofágico en el contexto de una enfermedad que pueda ser su origen es suficiente para el diagnóstico de TMES. Los TMES se suelen agrupar para su clasificación según el nivel en el que se localiza la alteración de la dinámica esofágica, y se habla de TME que afectan al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico, a la placa motora o al músculo. La clasificación de los TMES se expresa

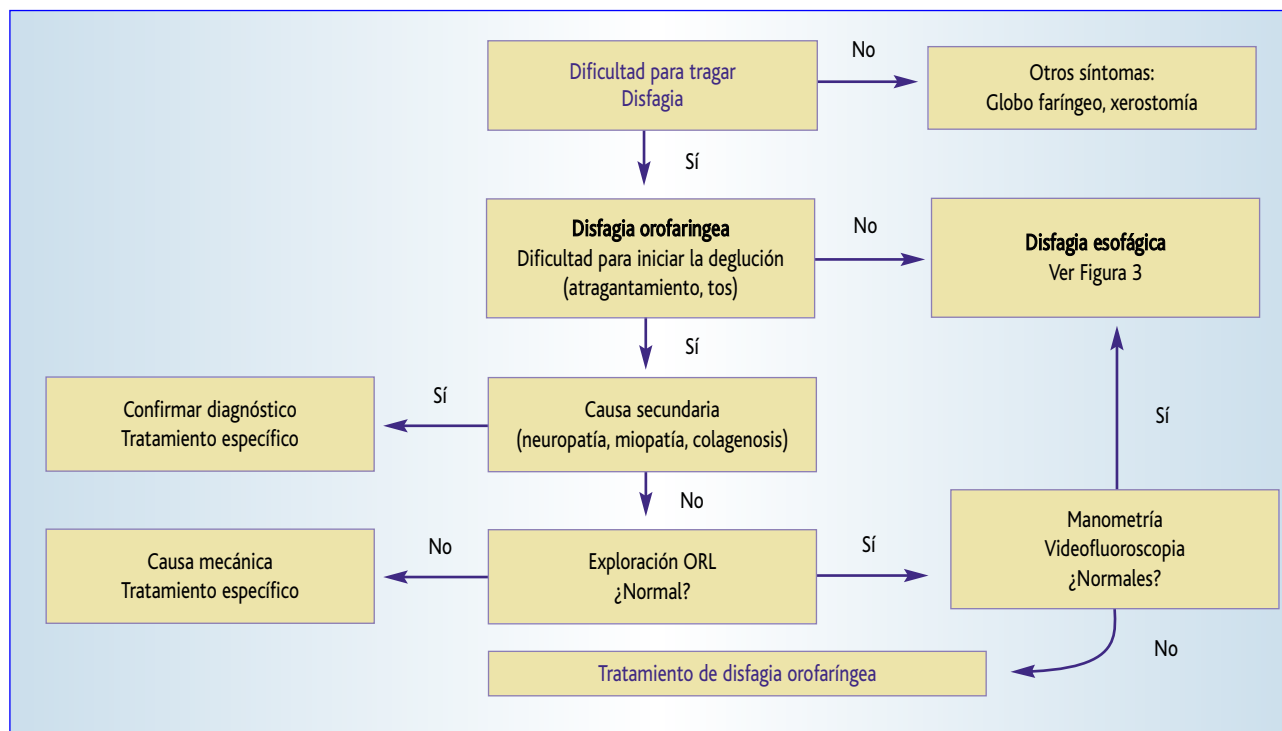


Fig. 2. Manejo de la disfagia orofaríngea.

en la Tabla 4 y los hallazgos manométricos de los TMES más característicos en la Tabla 5.

La situación clínica con mayor frecuencia asociada a alteraciones motoras del esófago es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Algunas anomalías motoras pueden ser la causa del reflujo (hipotonía del EEI) o condicionar su gravedad (alteraciones del peristaltismo esofágico como peristalsis ineficaz). A su vez, los cambios inflamatorios provocados por el reflujo pueden alterar la función esofágica, cerrando un círculo vicioso.

En la esclerodermia se produce fibrosis y degeneración del músculo liso esofágico, respetándose el músculo estriado. Esto provoca una hipotonía del EEI y una alteración progresiva del peristaltismo esofágico. Con frecuencia existe reflujo gastroesofágico (RGE), que suele ser grave, y puede aparecer disfagia por alteración del tránsito esofágico.

Las nuevas técnicas manométricas como la **impedancia - manometría** y la **manometría de alta resolución** aportan nueva información a la hora de clasificar a los TME.

La impedancia - manometría permite dividir a los TME en dos grandes grupos:

- Defectos presivos y alteración del tránsito (acalasia, esclerodermia, espasmo esofágico difuso, peristalsis ineficaz).
- Defectos presivos sin alteración del tránsito (peristalsis sintomática, EEI hipertenso).

TME primarios

Acalasia

La acalasia es un TME caracterizado por la ausencia de peristaltismo del cuerpo esofágico y disfunción del EEI que se muestra inca-

paz de relajarse tras la deglución. La ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico junto con la incapacidad del EEI para relajarse, ocasiona la retención de restos de alimentos y secreciones en la luz del esófago originando su progresiva dilatación. Este mecanismo es el principal responsable de la mayor parte de la sintomatología y de las complicaciones.

La incidencia anual de acalasia idiopática oscila entre el 1-2 por 200.000 habitantes y año, con una prevalencia aproximada de 10 casos por cada 100.000 habitantes. Esta enfermedad puede aparecer en cualquier época de la vida, con un máximo entre los 30 y los 50 años y afecta por igual a ambos sexos.

Se admiten dos formas de acalasia: una idiopática de etiología desconocida y otra secundaria. Entre los diferentes procesos que pueden cursar con alteraciones motoras similares a la acalasia destaca la patología tumoral, siendo el cáncer de cardias el tumor más frecuentemente implicado.

Los síntomas de acalasia pueden ser insidiosos en fases iniciales de la enfermedad y de progresión gradual. Por ello los pacientes suelen presentar síntomas durante un tiempo antes de consultar con el médico. En un estudio con 87 pacientes diagnosticados de acalasia la duración media de los síntomas fue de 4,7 años, siendo muchos pacientes tratados como si tuvieran otros trastornos como, por ejemplo, ERGE.

La etiología de la acalasia idiopática es desconocida. En la acalasia y, en menor medida, en el espasmo esofágico difuso, existe una degeneración de las neuronas inhibitoras intramurales, productoras de óxido nítrico, responsables de la relajación del músculo liso y de la aparición del peristaltismo. Como consecuencia de esta denervación se produce una hipertonía y

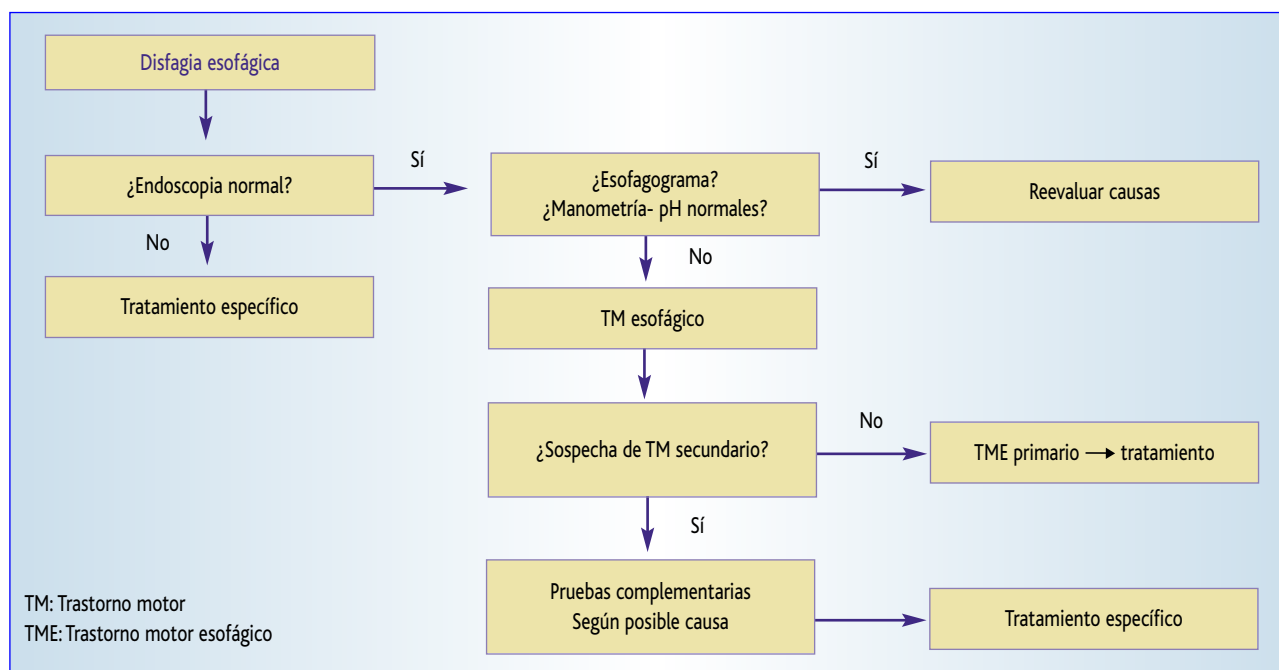


Fig. 3. Manejo de la disfagia esofágica.

Tabla 4. Trastornos Motores Esofágicos Secundarios

- **Enfermedades del SNC**

Patología vascular: Accidente cerebrovascular; Parálisis pseudobulbar

Patología degenerativa: Enfermedad de Parkinson

Enfermedades desmielinizantes: Esclerosis múltiple; ELA

Miscelánea: Tumores intracraneales; Alteraciones congénitas

- **Neuropatía periférica**

Diabetes mellitus

Alcoholismo

- **Enfermedades de las neuronas intramurales**

Reducción del número de células ganglionares

Tóxica (enfermedad de Chagas)

Neoplásica

"Irritación de las células ganglionares"

ERGE/E. eosinofílica

Cáusticos

- **Alteraciones de la placa motora**

Myastenia gravis

- **Alteraciones musculares**

Músculo esquelético

Polimiositis

Dermatomiositis

Músculo liso

Esclerodermia

Miopatía visceral

relajación incompleta o ausente del EEI y una alteración del peristaltismo en el cuerpo esofágico.

Se ha sugerido que la existencia de una obstrucción funcional en el EEI sería responsable de los diferentes tipos de trastorno motor. Éstos constituirían una secuencia de estadios más o menos avanzados de una única enfermedad. En un estadio ini-

cial sólo existiría una obstrucción funcional en el EEI, por hiperpresión o por alteración de la relajación. Mientras esta obstrucción fuera superada por la peristalsis esofágica, no se producirían síntomas; en caso contrario podría existir disfagia. El cuerpo esofágico desarrollaría ondas peristálticas de amplitud elevada para vencer esa obstrucción. El carácter vigoroso de la actividad contráctil esofágica podría provocar la aparición de dolor (peristalsis sintomática) con/sin disfagia. El fracaso de la contracción esofágica condicionaría la aparición de ondas terciarias (espasmo difuso esofágico idiopático). La desaparición total de la peristalsis (acalasia) provocaría disfagia y la retención de alimentos en el esófago causaría regurgitación y aspiración pulmonar. Los defectos de alimentación explicarían la pérdida de peso. En este sentido, se ha comunicado la progresión de espasmo esofágico difuso a acalasia, lo cual apoya el concepto de que la acalasia vigorosa podría ser la manifestación inicial de la acalasia clásica.

Se han propuesto distintos mecanismos etiopatogénicos (infecciosos, genéticos, por autoinmunidad, isquémico, tóxico) que originen la degeneración de las neuronas del plexo mientérico, pero ninguno está claramente demostrado aunque la hipótesis de una causa autoinmune parece la más aceptada.

El síntoma más frecuente es la **disfagia** a sólidos, con grados variables de disfagia a líquidos. La mayor parte de los enfermos refieren **regurgitación** de los alimentos por retención de éstos en el cuerpo del esófago, lo que explica su aparición sobre todo con el decúbito con el riesgo de aspiración broncopulmonar.

Aproximadamente un 40% de los pacientes refieren **dolor torácico retroesternal**, sobre todo al comienzo de la enfermedad, haciéndose progresivamente más infrecuente en la misma medida en que se intensifica la disfagia.

Tabla 5. Hallazgos manométricos de los trastornos motores secundarios

Diagnóstico	Hallazgos manométricos
Esclerodermia	Pérdida de peristalsis distal (músculo liso) EEI hipotenso (< 10 mmHg) Esófago proximal y EES normal (músculo estriado) Idéntica a la acalasia idiopática
Enfermedad de Chagas	Variedad de alteraciones motoras en cuerpo esofágico
Diabetes mellitus	Pérdida de la motilidad esofágica distal
Pseudoobstrucción intestinal crónica	Peristalsis ineficaz (ondas de baja amplitud (< 30 mmHg) en 50% DL)
ERGE	EEI hipotenso (Pr. reposo < 10 mmHg)

La pérdida de peso es un síntoma inconstante, una pérdida importante de peso en un intervalo corto de tiempo (menos de 1 año) obliga a plantear el **diagnóstico diferencial** con los síndromes de pseudoacalasia principalmente con neoplasia de la unión esófago gástrica o como parte de un síndrome para-neoplásico.

En la **evaluación diagnóstica** se debe realizar una endoscopia alta. Esta técnica es importante no sólo para descartar otros procesos orgánicos, como el cáncer de esófago, sino también para planificar la estrategia terapéutica, ya que la existencia de divertículos esofágicos o hernia de hiato puede hacer más peligrosa la dilatación al aumentar el riesgo de perforación.

La **manometría esofágica** es la técnica diagnóstica de elección y permite realizar el diagnóstico incluso en estadios precoces y en ocasiones es imprescindible para poder diferenciar esta entidad de otro tipo de trastorno motor. Existe una ausencia completa de actividad peristáltica normal con las degluciones (*sine qua non* para el diagnóstico) y pueden aparecer contracciones espontáneas y sincrónicas sin deglución. El cuerpo esofágico puede presentar una presión de reposo positiva con respecto a la presión gástrica que traduce la retención de alimentos y secreciones y aunque su presentación no es constante puede considerarse como un signo patognomónico ya que sólo puede presentarse de forma excepcional en algún paciente con estenosis orgánica. El EEI presenta una presión de reposo normal o alta y con la deglución presenta ausencia de relajación o relajaciones incompletas. Con la manometría de alta resolución se ha podido comprobar que las relajaciones incompletas o de corta duración observadas con la técnica convencional son pseudorrelajaciones.

El comportamiento del EES es normal en este TME. El tránsito baritado o **esofagograma** en los casos de larga evolución se caracteriza por los siguientes hallazgos: la presencia de un esófago dilatado (megaesófago), el afilamiento uniforme del esófago distal con imagen de la unión esófago gástrica en "cola de ratón" o "pico de ave", retención de contraste, alimentos y secreciones en el cuerpo del esófago.

El **tratamiento** puede ser farmacológico, endoscópico o quirúrgico. El **tratamiento farmacológico** se fundamenta en la utilización de fármacos que puedan disminuir la presión de reposo del EEI, fundamentalmente los nitratos de acción prolongada por vía sublingual u oral y los bloqueadores de los canales del calcio por vía sublingual. Los nitratos son probablemente más efectivos pero

tienen más efectos colaterales y mayor tendencia a desarrollar taquifilaxia, lo que condiciona considerablemente su uso, que debe quedar limitado al tratamiento en pacientes de edad avanzada y alto riesgo para la dilatación neumática o la miotomía quirúrgica.

El **tratamiento endoscópico** puede ser mediante **dilatación neumática** o la administración de **toxina botulínica**.

Hay pocos estudios que permitan evaluar los resultados a largo plazo (> 10 años) obtenidos con la **dilatación**. En un estudio prospectivo de 54 pacientes con un seguimiento de al menos 10 años encuentran que una única sesión de dilatación resulta en remisión en el 40% de los pacientes a los 5 años y en el 36% de los pacientes a los 10 años. La repetición de las dilataciones sólo mejora levemente la respuesta clínica en este estudio.

La principal complicación es la perforación que se presenta con una frecuencia en torno al 2,5%, pudiendo ser tratada con medidas conservadoras en la mayoría de los casos, si bien es preciso recurrir al drenaje quirúrgico en el resto.

La inyección por vía endoscópica de **toxina botulínica** inmediatamente por encima de la unión esofagogástrica, produce un descenso de la presión de reposo del EEI y alivio sintomático parcial en la mayor parte de los pacientes. Su principal inconveniente es su efecto limitado en el tiempo que hace que menos de la mitad de los pacientes mantengan alivio sintomático transcurrido un año. Los factores predictivos de una respuesta favorable son edad avanzada y la presencia de acalasia vigorosa. Una respuesta de más de 3 meses es más probable en pacientes mayores de 50 años (82% vs. 43%) y en pacientes con acalasia vigorosa comparado con acalasia clásica (100% vs. 52%). Su efectividad limitada restringe su uso a aquellos casos con elevado riesgo para la dilatación neumática o la miotomía quirúrgica.

El **tratamiento quirúrgico**. Se basa en la escisión de la capa muscular circular del esófago en su unión con el estómago. A las vías clásicas de abordaje (abdominal o torácica) se ha sumado con gran éxito la vía laparoscópica. Una complicación importante es el reflujo posterior complicado con esofagitis grave hasta en el 10%, por lo que se sigue debatiendo si se debe asociar una técnica antirreflujo (generalmente funduplicaturas parciales) o no.

Existe un grupo de pacientes con esófagos muy dilatados y tortuosos en los que ni las dilataciones neumáticas ni la mio-

tomía quirúrgica obtienen buenos resultados, haciendo necesaria la realización de una esofagotomía.

Motilidad incoordinada: espasmo esofágico difuso (EED)

Es una entidad clínicamente definida desde el punto de vista radiológico y manométrico, con daño histopatológico inconstante. Los criterios manométricos considerados "necesarios" por la mayoría de los autores incluyen la presencia de un 20% de contracciones simultáneas junto a la presencia de ondas peristálticas normales. Su prevalencia varía de un 4 - 7% en centros de referencia. Se pueden considerar dos formas de EED, idiopático o primario y secundario.

EED idiopático o primario. Es un TME en el que junto a los criterios manométricos anteriormente señalados como "necesarios" (> 20% de contracciones simultáneas y ondas peristálticas normales) se suele añadir la presencia de ondas de gran amplitud y/o duración, contracciones repetitivas en salvas de ondas (patrón espástico) y actividad espontánea, generalmente, en forma de ondas terciarias. Puede ser detectado como un hallazgo casual (EED asintomático) o provocar síntomas importantes, generalmente dolor y/o disfagia, con predominio del primero, en ocasiones en clara relación con la ingesta.

Las alteraciones anatomopatológicas son escasas, siendo el dato más típico la hipertrofia de la capa muscular circular sobre todo en aquellos casos que presentan ondas de gran amplitud y duración. También, se ha descrito la presencia de infiltrado inflamatorio crónico a nivel de plexo de Auerbach y mínimas alteraciones a nivel de las fibras vagales y músculo liso.

El diagnóstico se basa en la combinación de la información clínica, el esofagograma y la manometría esofágica. Los hallazgos radiológicos pueden ser leves e inespecíficos pero es frecuente observar la presencia de contracciones anómalas en la mitad inferior del esófago, siendo la imagen más típica el esófago en "sacacorchos" o pseudodiverticular. En la manometría es preciso detectar contracciones simultáneas en > 20% de degluciones líquidas en el esófago distal alterando con peristalsis normal.

La fisiopatología permanece incierta, pero un defecto del óxido nítrico podría explicar las contracciones simultáneas anormales. Ya se ha señalado anteriormente la atractiva hipótesis de la transición a otros trastornos de la motilidad.

El reflujo gastroesofágico (RGE) también ha sido relacionado con el EED, sugiriéndose que los pacientes que presentan RGE podrían constituir un grupo con un comportamiento diferente y siendo la causa más frecuente de **EED secundario**.

En cuanto a las **opciones terapéuticas** y dado que el RGE puede ser causa de este tipo de trastorno motor, incluso en pacientes con pH - metría negativa, es adecuado ensayar un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis altas. El tratamiento farmacológico mediante miorrelajantes (nitratos y bloqueadores de los canales del calcio, a las dosis que se han comentado para la acalasia) ofrece resultados variables e impredecibles. En general, deben ensayarse, porque son eficaces en algunos pacientes. Los fármacos antide-

presivos y las benzodiacepinas pueden ser útiles en pacientes con psicopatología asociada.

La dilatación neumática del cardias, en general, no es eficaz; no obstante, puede intentarse en pacientes con hipertonia y/o función anormal del EEI.

La cirugía debe reservarse para pacientes seleccionados, con síntomas importantes, que no responden a otras medidas. Consiste en una miotomía del músculo liso esofágico que incluye al EEI y se extiende hacia el esófago en una distancia que puede variar según autores. En general, se asocia una funduplicatura como técnica antirreflujo. Sus resultados son peores que los obtenidos en la acalasia.

TM con "Esófago hipercontráctil"

Peristalsis sintomática (esófago en "cascanueces")

Se caracteriza manométricamente por la presencia de ondas peristálticas de gran amplitud (> 180 mmHg) y a veces de gran duración (> 7 seg). El EEI suele presentar un comportamiento normal y en ocasiones la presión basal está elevada. Esta alteración motora se describió en los pacientes que tenían dolor torácico no coronario (DTNC). El hecho de encontrar "peristalsis sintomática" con más frecuencia en pacientes con DTNC que en controles, ha llevado a reafirmar la teoría de que el DTNC pueda deberse a estímulos sobre los mecano - receptores esofágicos de las contracciones anormalmente potentes. Sin embargo, a pesar de que es atractiva la teoría de que las alteraciones motoras pueden ser la causa etiológica del DTNC, la mayoría de pacientes no presentan anormalidades motoras destacables.

Se ha discutido si este TME representa una forma menor del EDE, si es un trastorno de la motilidad real o si es una variante de la normalidad. También se discute si esta alteración puede ser una manifestación del RGE porque se ha descrito, en una gran proporción de pacientes, la presencia de RGE patológico. Por otra parte, estas alteraciones pueden estar presentes en pacientes totalmente asintomáticos.

El diagnóstico es manométrico, debiendo plantearse el diagnóstico diferencial con la peristalsis de lucha ocasionada por estenosis.

Esfínter esofágico inferior hipertenso

Su diagnóstico se basa en criterios puramente manométricos y se caracteriza por un EEI con presión de reposo elevada (> 45 mmHg) y con respuesta a la deglución normal.

El **tratamiento** ideal de los trastornos motores de tipo hipercontráctil no está totalmente definido y es difícil valorar cuál es la actitud terapéutica más adecuada por la variabilidad de presentación de los síntomas y la escasa relación de los síntomas con la presencia de la alteración motora.

La respuesta al tratamiento farmacológico, mediante miorrelajantes o ansiolíticos, es generalmente escasa. Debe ensayarse un tratamiento antisecretor con inhibidores de la bomba de protones ya que a veces este tipo de TM puede ser secundario a RGE. Algunos casos que cursan con hipertonia del EEI pueden beneficiarse de la dilatación forzada del cardias. En cualquier caso, debe realizarse un seguimiento para observar si ocurre una progresión de la alteración motora hacia formas más avanzadas.

TM de tipo contráctil

Los TME que cursan con hipocontractilidad son los más frecuentes, jugando un papel fundamental en el reflujo gastroesofágico.

Peristalsis ineficaz

Este trastorno motor fue descrito por primera vez por Leite y cols. como ondas de baja amplitud (< 30 mmHg) o no transmitidas en el 30% o más de las degluciones líquidas. Ha sido incluido como TM primario y es la alteración manométrica en el cuerpo del esófago más frecuentemente encontrada en pacientes con RGE. Se ha demostrado con la técnica de impedancia - manometría que este trastorno motor se asocia con alteración del tránsito esofágico.

EEI hipotenso

Es un TME caracterizado por la disminución de la presión basal del EEI por debajo de 10 mmHg, se ha señalado que una presión basal del EEI < 6 mmHg y una longitud total < 2 cm, se asocian con ERGE más grave y con peor respuesta al tratamiento médico. El tratamiento se dirige principalmente al control del RGE.

TME secundarios**Esclerodermia**

De los TMES que afectan a la musculatura lisa, el más característico es la esclerodermia. El TME puede preceder a las alteraciones cutáneas características. Se ha descrito afectación esofágica hasta en el 80% de los pacientes con esclerodermia pero hasta el 40% pueden estar asintomáticos en estadios precoces. Las alteraciones esofágicas se producen como consecuencia de la lesión vascular y de la inervación de la pared esofágica originando atrofia y fibrosis del músculo liso esofágico. Se ha descrito correlación positiva entre la afectación esofágica, la disfunción autonómica y mayores títulos de Scl - 70. El espectro de alteraciones manométricas es variable desde la normalidad funcional en estadios precoces, peristalsis ineficaz o aperistalsis completa en el cuerpo esofágico y desde un EEI con presión normal hasta una marcada hipotonía. En estadios avanzados la alteración del aclaramiento esofágico por aperistalsis unido a la hipotonía del EEI y a la alteración del vaciamiento gástrico que presentan estos pacientes favorece la presencia de RGE complicado con esofagitis hasta en el 60% de los pacientes.

El tratamiento es el de la enfermedad de base y un adecuado control del RGE.

ERGE

El espectro de alteraciones manométricas en la ERGE también es muy variable, desde la normalidad hasta un TM hipocontráctil consistente en peristalsis ineficaz (ondas de baja amplitud) y/o EEI hipotenso (Tabla 4) y con menor frecuencia, un TM hipercontráctil o espástico.

Esofagitis - Eosinofílica

Es una entidad clínico - patológica caracterizada por síntomas esofágicos y un denso infiltrado eosinofílico, con formación de microabscesos, los cuales persisten a pesar de tratamiento prolongado con fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP), y ausencia de infiltración eosinofílica en otros segmentos del tracto gastrointestinal. Es una causa de disfagia intermitente de predominio a sólidos, incluso con episodios de

impactación alimentaria, y síntomas de RGE que no responde al tratamiento.

El diagnóstico se basa en una historia clínica compatible, la presencia de > 15 eosinófilos (400x) en al menos 1 muestra con adecuada supresión ácida con IBP (2 meses) y una pH - metría normal. La alteración motora encontrada se fundamenta en la posible afectación muscular y del plexo mientérico. Las alteraciones manométricas pueden ser intermitentes y consisten en TME inespecífico, peristalsis ineficaz y en estadios avanzados un TME similar a la acalasia.

Por su alta eficacia y escasos efectos adversos, los esteroides tópicos deglutidos (propionato de fluticasona o budesonida) podrían constituir una primera alternativa terapéutica.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis**Definición y prevalencia**

El RGE es un fenómeno fisiológico que acontece fundamentalmente en el período postprandial. La ERGE se define como el reflujo patológico del contenido gástrico al esófago en cantidad suficiente para producir síntomas que afectan a la calidad de vida de los pacientes, lesiones mucosas esofágicas o riesgo de complicaciones a largo plazo (estenosis esofágica, esófago de Barrett), y que mejora al menos parcialmente con medicación antisecretora como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antihistamínicos H₂ (antiH₂).

Esta definición, avalada por la última reunión de consenso de la Asociación Americana de Gastroenterología, incide en tres aspectos básicos de la ERGE: 1) el mecanismo causal es el reflujo predominantemente ácido patológico desde el estómago que se debe documentar en caso de dudas diagnósticas o mala respuesta terapéutica, 2) la posibilidad de la existencia de reflujo, bien sin lesiones endoscópicas concomitantes, bien sin síntomas asociados e incluso sin ambos, y 3) la necesidad de una respuesta favorable a IBP para su diagnóstico.

La ERGE es una enfermedad heterogénea que puede concretarse en tres grandes subgrupos: *ERGE erosiva* (esofagitis), *ERGE no erosiva* y *ERGE complicada* (esófago de Barrett).

En la actualidad constituye una de las entidades nosológicas del aparato digestivo de mayor prevalencia en la población occidental, aunque el número de estudios epidemiológicos es escaso. En un estudio poblacional realizado en España se demostró una prevalencia anual de síntomas del 31,6%, una vez al mes de 6,6%, menos de una vez al mes del 15,2%, semanal del 7,3% y diaria de 2,5%.

Manifestaciones clínicas

La ERGE se caracteriza por tener una expresión clínica muy heterogénea y ser crónica, aspecto importante en la terapéutica.

Las manifestaciones clínicas de la ERGE son muy diversas, tanto por las características del cuadro clínico (síntomas, lesio-

nes, complicaciones), como por la forma de presentación (típica, atípica). Cursa con síntomas en la mayoría de pacientes, pero no en todos; es decir, existe una forma asintomática en la que hay lesiones esofágicas e incluso puede aparecer con una complicación.

La ERGE se puede subclasificar desde el punto de vista clínico en:

- ERGE típica, con los síntomas característicos de la enfermedad derivados de la irritación local del esófago (pirosis, regurgitaciones, molestias o dolor retroesternal, náuseas, disfagia).
- ERGE atípica, en la que el reflujo condiciona la aparición de síntomas a otros niveles anatómicos distintos del tubo digestivo (área ORL: laringitis posterior, goteo nasal posterior, otitis, sinusitis; área bronco - pulmonar: tos crónica, asma, neumonía por aspiración; miscelánea: dolor torácico atípico, lesiones del esmalte dental, halitosis, etc).

Síntomas típicos de la ERGE

La **pirosis** (sensación de ardor o quemazón que surge del estómago y puede irradiarse por el área retroesternal hacia el cuello) se considera el síntoma más común de la ERGE. La pirosis aparece unos 30 - 60 minutos después de la ingesta y suele aliviarse con la toma de antiácidos, aunque sea sólo de forma transitoria. Cuando es muy intensa el paciente puede percibirla como dolor en epigastrio o bien a nivel retroesternal. Se sabe que no existe una buena correlación entre la intensidad de la pirosis y la severidad de las lesiones esofágicas. Así, hasta la mitad de los pacientes con síntomas típicos de reflujo no presentan lesiones de esofagitis en la endoscopia y, por otro lado, en casi el 10% de los sujetos asintomáticos de la población general, puede evidenciarse una esofagitis cuando se les realiza una endoscopia. En la ERGE no es extraño que un paciente debute con una complicación (esófago de Barrett o estenosis esofágica) estando asintomático o con síntomas leves y que pacientes con ERGE sin esofagitis presenten gravedad clínica por afectación importante de la calidad de la vida precisando un tratamiento intenso que en ocasiones tiene menos efectividad que en un paciente con esofagitis.

Por último, hay que tener presente, que dada la amplia disponibilidad de tratamientos potentes para inhibir el ácido, muchos de los pacientes con síntomas típicos de reflujo reciben tratamiento inhibitor de forma empírica y aquellos en los que persisten los síntomas a pesar del tratamiento se consideran **síntomas de RGE refractarios** al tratamiento. Con técnicas como la pH - impedancia se ha podido demostrar que estos síntomas pueden ser atribuidos a reflujo débilmente ácido. Comparando los registros postprandiales de los pacientes con y sin tratamiento con IBP se ha observado que hay una disminución de los episodios de reflujo ácido en pacientes con IBP pero un aumento de los no ácidos y el síntoma pirosis es remplazado por el síntoma regurgitación.

La **regurgitación** ácida es un síntoma muy específico de ERGE, aunque menos frecuente que la pirosis. Consiste en el paso de material contenido en el estómago a la boca, bien de forma espontánea o desencadenado por determinadas posturas que aumentan la presión intraabdominal. Es típico que aparezca al inclinarse hacia delante o en decúbito lateral derecho. Cuando se producen episodios de regurgitación nocturna,

pueden manifestarse en el paciente en forma de disnea o de crisis de tos de tipo irritativo.

La **disfagia** en la ERGE puede deberse a una alteración de la motilidad esofágica (hipoperistaltismo esofágico que dificulta la progresión del bolo alimenticio) o a la existencia de una lesión orgánica, bien sea una esofagitis o una estenosis péptica. En el primer caso, el paciente suele presentar una disfagia paradójica (para líquidos exclusivamente o simultáneamente para sólidos y para líquidos) mientras que cuando hay lesiones esofágicas, la disfagia es progresiva, inicialmente para sólidos y posteriormente para líquidos. En algunos pacientes la disfagia puede relacionarse con la presencia de un anillo de Schatzki cuyo origen se ha relacionado con el reflujo. Finalmente, no hay que olvidar que los pacientes con ERGE pueden desarrollar un esófago de Barrett sobre el que puede asentarse un adenocarcinoma esofágico cuya principal manifestación clínica es la disfagia. Por ello ante todo paciente con síntomas de ERGE y disfagia, es necesario realizar siempre una endoscopia.

Manifestaciones extraesofágicas de la ERGE

Existen una amplia variedad de enfermedades y/o síntomas que se han relacionado con el RGE y pueden afectar al árbol respiratorio, al área otorrinolaringológica y a la cavidad oral. El principal problema en el manejo de estos síntomas es la dificultad existente para establecer, de manera individual, una relación causal con la ERGE. Una mayoría de los pacientes con ERGE atípica no suelen presentar síntomas típicos de RGE y tampoco esofagitis, por lo que el diagnóstico supone un alto índice de sospecha. La prueba diagnóstica más utilizada para demostrar la asociación con RGE es la pH - metría, aunque su normalidad no excluye la ERGE atípica. En este sentido, nuevas técnicas como la pH - metría - impedancia permiten comprender mejor la existencia de episodios de reflujo débilmente ácidos. Se ha comprobado que estos episodios de reflujo débilmente ácidos preceden a los episodios de tos en un subgrupo de pacientes adultos con tos crónica no explicada, coinciden con episodios de desaturación y pueden ser muy relevantes en pacientes después de un trasplante pulmonar.

Fisiopatología

La fisiopatología de la ERGE es un fenómeno multifactorial por lo que con frecuencia en un mismo paciente, actúan varios mecanismos causales que varían de unos casos a otros tanto en su presencia como relevancia. La condición *sine qua non* para que ocurra la enfermedad es que exista RGE patológico (factor permisivo). Una vez ocurrido éste el desarrollo y gravedad de la enfermedad dependerá del grado de desequilibrio entre una serie de factores agresivos (capacidad lesiva del contenido gástrico refluído: ácido, pepsina, sales biliares) y un conjunto de factores defensivos representados por la capacidad de aclaramiento del esófago y por la resistencia de su mucosa a la agresión.

La **barrera antirreflujo** se localiza en la unión esófago - gástrica y está fundamentalmente constituida por la presión intrínseca del EEI. El EEI tiene una longitud de 2,5 - 4 cm y posee una porción intraabdominal y otra situada por encima del canal hiatal que está formado en su mayor parte por el pilar derecho del diafragma. Se forma a partir de un engrosamiento progresivo asimétrico de la capa muscular circular esofágica,

localizándose la zona de mayor grosor inmediatamente por encima del ángulo His. Esta zona coincide con el segmento infradiaphragmático del EEI que recibe la acción directa de las variaciones de presión intraabdominal por lo que su existencia tiene una gran importancia en la competencia del esfínter durante los aumentos de la presión abdominal. Asimismo, la parte crural del diafragma parece ser el mecanismo principal responsable de la contracción refleja de la unión esofagogástrica que se produce inmediatamente después del aumento brusco de la presión intraabdominal, como sucede durante el esfuerzo. El ligamento freno - esofágico une el diafragma crural al esófago permitiéndole movimientos axiales durante la peristalsis. Es probable que esta tenue vaina alrededor del esófago impida su desplazamiento excesivo y da lugar a la formación de una "atmósfera" anatómica idónea para la acción del EEI.

La incompetencia del esfínter puede deberse a una hipotonía basal o la existencia de relajaciones transitorias. Aunque hace años se consideraba que la hipotonía basal del EEI era el mecanismo principal por el que se producía el reflujo patológico, hoy se sabe que su cometido es menos importante y que condiciona alrededor del 20% de los episodios de reflujo. Sin embargo, su existencia tiene significación pronóstica en cuanto que los enfermos que la presentan, padecen esofagitis con más frecuencia y gravedad que aquellos que no la tienen.

El mecanismo principal de la incompetencia de la barrera antirreflujo son las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI), especialmente aquellas denominadas inapropiadas por no estar relacionadas con la deglución, estimándose que son la causa del 60 - 83% de los episodios de reflujo. El estímulo principal para que ocurran las RTEEI es la distensión de la pared gástrica, vehiculándose la respuesta a través de un reflejo vago - vagal que tiene su punto de partida en mecanorreceptores localizados preferentemente en el cardias y en la porción alta de la curvatura menor. La mayoría de las RTEEI se deben a una respuesta exageradamente desproporcionada de estos mecanorreceptores o a la presencia de un contenido gástrico importante capaz de distender su pared. Es lógico pensar que una evacuación gástrica retardada pueda ser causa de RTEEI. Sin embargo, la existencia de un retraso en la evacuación gástrica en la ERGE es un tema controvertido. Frente a numerosos trabajos que no han encontrado diferencias con respecto a las personas normales del grupo control, existen otros muchos que han demostrado un retraso en la evacuación gástrica tanto para sólidos como para líquidos. A pesar de todo, la mayoría de los autores aceptan que existe una evacuación anormalmente lenta, especialmente para los sólidos, en alrededor del 50% de los pacientes con ERGE.

En estudios recientes con manometría de alta resolución (MAR) se ha comprobado la existencia de un aumento de presión intragástrico mayor en pacientes con ERGE que en sujetos sanos, que produce a su vez un aumento del gradiente de presiones a nivel de la unión esofagogástrica. Sin embargo, no se ha podido demostrar que este hecho condicione un pronóstico peor o una respuesta más pobre al tratamiento médico.

La presencia de hernia hiatal por deslizamiento o mixta pueden favorecer la existencia de ERGE. Aunque puede existir hernia hiatal sin reflujo y reflujo sin hernia, el 50 -60% de

los pacientes con esta alteración presentan esofagitis y la mayoría de los enfermos con esofagitis tienen hernia hiatal asociada. El desplazamiento intratorácico de la unión esofagogástrica implica que el EEI y su segmento intraabdominal desplazado cranealmente se encuentran sometidos al efecto de la presión negativa torácica. El ligamento frenoesofágico se estira y adelgaza, con lo que pierde fuerza y elasticidad la unión entre el diafragma crural y el EEI, sobre todo en respuesta a situaciones de incremento de la presión abdominal. Por otra parte, la contracción del diafragma sobre la pared gástrica y el retraso en el vaciamiento del saco gástrico herniado determinan la producción de un reflujo retrógrado que coincide con las relajaciones del EEI durante la deglución. Este hecho es más frecuente e importante en las hernias hiales no reductibles. Finalmente, parece que las alteraciones estructurales que determina la hernia hiatal pueden condicionar una respuesta anormal de los mecanorreceptores de la pared gástrica y con ello facilitar un aumento de las RTEEI.

Diagnóstico

Síntomas

En el diagnóstico de la ERGE es fundamental la realización de una correcta anamnesis. Los pacientes que presentan síntomas típicos de la ERGE pueden ser diagnosticados perfectamente a través de la historia clínica y generalmente no requieren otras investigaciones.

Se estima que cuando la pirosis y la regurgitación ácida son los síntomas predominantes, la probabilidad de que el paciente presente un reflujo patológico es mayor del 70%.

Ensayo terapéutico con inhibidores de la bomba de protones

El ensayo empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es útil para el diagnóstico de la ERGE sin síntomas de alarma, y es ventajoso en cuanto a simplicidad y tolerancia respecto a la endoscopia. Se aconseja administrar un IBP a dosis estándar durante 2 - 4 semanas. La utilización de un tratamiento con IBP cuando se compara con la endoscopia y pH - metría tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 55% en el diagnóstico de ERGE.

Endoscopia

Es la técnica de elección para evaluar la presencia de esofagitis, pero su sensibilidad para el diagnóstico de la ERGE es baja ya que en más del 50% de los pacientes que padecen pirosis dos o más veces por semana, no se encuentran lesiones endoscópicas.

Además, la baja probabilidad de desarrollar una complicación esofágica en pacientes con síntomas típicos de ERGE, no justifica realizar una endoscopia de forma sistemática. Por ello, existe un consenso claro de que la gastroscopia no debe realizarse en todos los pacientes que aquejan síntomas típicos de ERGE.

La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda realizar la endoscopia en las siguientes situaciones:

- Presencia de disfagia u odinofagia.
- Síntomas que persisten o progresan a pesar del tratamiento.
- Síntomas extraesofágicos.

- Síntomas esofágicos en pacientes inmunodeprimidos.
- Síntomas de alarma: presencia de masa, estenosis o úlceras en esofagograma previo, hemorragia digestiva, anemia ferropénica o pérdida de peso.

Pruebas funcionales

pH - metría ambulatoria de 24 horas

La pH - metría ambulatoria de 24 horas es la exploración que ofrece mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la ERGE. Aunque la prueba no proporciona información acerca de la causa del reflujo, ni aporta datos de interés pronóstico, permite cuantificar la exposición al ácido del esófago, analizar su capacidad de aclaramiento, además de dar información cualitativa al poder conocer la asociación de los episodios de reflujo con los síntomas. Hay que tener en cuenta que esta técnica tampoco es lo suficientemente sensible como para considerarla patrón oro en el diagnóstico de la ERGE. Se sabe que hasta un 25% de los pacientes con esofagitis documentada por endoscopia puede tener un registro pH - métrico normal.

Las indicaciones de la pH - metría se pueden observar en la Tabla 6.

pH - impedancia ambulatoria

La pH - metría sólo es capaz de detectar episodios de reflujo ácido. La combinación de la monitorización mediante pH - impedancia ofrece mayor sensibilidad en la detección de todos los episodios de reflujo así como su alcance (esófago y faringe), su composición y aclaramiento. La monitorización con impedancia ha sido validada para la detección del reflujo ácido identificando un 97 - 98% de los episodios de reflujo ácido detectados mediante pH - metría en sujetos normales y en pacientes con ERGE. Pero lo más importante es que esta técnica es capaz de detectar más de 93% de los reflujos no ácidos y los episodios de reflujo ácido sobre reflujo (re - reflujo) no detectables mediante pH - metría convencional. Tanto en pacientes con ERGE como en sujetos sanos, un tercio de los episodios de reflujo son reflujos no ácidos y los reflujos mixtos compuestos de líquido y gas son más frecuentes que los reflujos líquidos únicamente. Una de las mayores ventajas de la pH - impedancia en la clínica es en el estudio de pacientes que están recibiendo tratamiento con IBPs para poder identificar: 1) la adecuación de la supresión ácida, 2) la asociación de los síntomas con la existencia de reflujo no ácido, y 3) la frecuencia de los episodios de reflujo. También permite comprender muchos de los síntomas atípicos de la ERGE al poder detectar episodios de reflujo débilmente ácidos.

Manometría esofágica

Aunque la manometría esofágica no es una prueba que nos permita establecer o confirmar el diagnóstico inicial de ERGE, tiene unas indicaciones para completar el estudio de esta enfermedad que son:

- Localización del EEI para colocar sonda de pH.
- Evaluación del EEI (falta de respuesta al tratamiento).
- Previa cirugía antirreflujo (descartar TME, incluida peristalsis ineficaz).

Ya se ha comentado al hablar de los TME que la peristalsis ineficaz y la hipotonía del EEI son TM que se suelen asociar con

Tabla 6. Indicaciones de la pH - metría

• Evaluación del reflujo gastroesofágico

- Síntomas de ERGE sin alteraciones endoscópicas
- Síntomas típicos de ERGE sin respuesta al tratamiento médico
- Síntomas atípicos
 - Dolor torácico no cardíaco
 - Síntomas pulmonares: asma, tos nocturna, neumonía por aspiración recurrente
 - Síntomas ORL: laringitis posterior, ronquera, globo
- Sospecha de ERGE en pacientes pediátricos y en aquellos pacientes que no puedan comunicar bien los síntomas
- Previa a cirugía antirreflujo

• Seguimiento de las medidas terapéuticas

- Tratamiento médico (especialmente en esófago de Barrett)
- Tratamiento quirúrgico (cirugía antirreflujo)

• Valoración de la barrera antirreflujo después de:

- Lesión directa del EEI
- Miotomía del EEI
- Dilatación del EEI

• Alteraciones de otros elementos antirreflujo

- Cirugía a nivel hiatal (vagotomía troncular)

ERGE. Por otra parte, se ha demostrado que una presión basal del EEI < 6 mmHg o una longitud < 2 cm se asocian con enfermedad más grave y peor respuesta al tratamiento.

Cápsula de pH (Bravo)

Consiste en una cápsula colocada en esófago que transmite los datos de pH a un registrador externo. Precisa endoscopia para su colocación. Permite realizar estudios prolongados (hasta 4 días). Las indicaciones son las mismas que para la pH - metría convencional.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la ERGE son conseguir la remisión de los síntomas, cicatrizar la esofagitis u otras complicaciones en el caso de que éstas existan, y evitar la recidiva.

Las opciones terapéuticas con eficacia probada en el momento actual actúan sobre el RGE impidiendo su aparición o disminuyendo su potencial lesivo. El ácido facilita la acción de la pepsina que ejerce su máxima actividad a un pH inferior a 4, por lo que es importante mantener un pH > 6 a nivel esofágico.

Las opciones que promueven un mejor aclaramiento esofágico como pueden ser los fármacos procinéticos no han demostrado suficiente eficacia como tratamiento único.

Estilo de vida y medidas higiénico - dietéticas

El consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico - dietéticas (Tabla 7) se recomienda dentro de la estrategia terapéutica inicial de la ERGE, así como a largo plazo, aunque en algunas de las recomendaciones no existen pruebas de su eficacia.

Tratamiento farmacológico

Los IBP son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la ERGE, cualquiera que sea la forma de presentación de la enfermedad, exista o no esofagitis o complicaciones. Los IBP dis-

Tabla 7. Medidas higiénico - dietéticas

- Elevar la cabecera de la cama en caso de síntomas en decúbito
- Evitar el decúbito postprandial inmediato
- Abstención del consumo de alcohol y tabaco
- Evitar el empleo de prendas ajustadas sobre el abdomen
- Combatir la obesidad y el estreñimiento crónico
- Evitar comidas copiosas y alimentos mal tolerados por el enfermo
- Evitar fármacos nocivos (anticolinérgicos, beta - bloqueantes, calcio antagonistas, etc.)

Tabla 8. Fármacos utilizados en la ERGE

Antagonistas de los Receptores H ₂	Dosis estándar
Ranitidina	300 mg/día
Famotidina	40 mg/día
Nizatidina	300 mg/día
Roxatidina	150 mg/día
IBP	Dosis estándar
Omeprazol	20 mg/día
Lansoprazol	30 mg/día
Pantoprazol	40 mg/día
Rabeprazol	20 mg/día
Esomeprazol	40 mg/día

ponibles (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) a dosis estándar (Tabla 8) consiguen similares tasas de cicatrización de la esofagitis, salvo el esomeprazol que parece algo superior en los ensayos clínicos. El efecto de los IBP es mayor administrando la dosis adecuada y tomándolo antes de las comidas. Se recomienda que se tomen antes del desayuno. En pacientes que no responden a la dosis estándar, se considera razonable utilizar dosis superiores y dividir la dosis diaria en dos tomas (antes del desayuno y antes de la cena).

Tabla 9. Clasificación endoscópica de la esofagitis de Savary - Miller

- Grado I.** Lesión única, erosiva o exudativa, oval o lineal, limitada a un solo pliegue longitudinal
- Grado II.** Lesión no circular, con erosiones o exudados múltiples, limitada a más de un pliegue longitudinal, con o sin confluencia
- Grado III.** Lesión circular erosiva o exudativa
- Grado IV.** Lesiones crónicas: úlceras, estenosis o esófago corto, aislado o asociado a lesiones de grado I - III
- Grado V.** Epitelio de Barrett, aislado o asociado a lesiones de grado I - IV

Los antagonistas H₂ (Tabla 9) son fármacos antisecretores que bloquean el receptor de histamina de la célula parietal. Durante años se han utilizado en el tratamiento de la ERGE, pero la mayor potencia antisecretora de los IBP ha desplazado a los antiH₂, utilizándose en casos excepcionales. La indicación de los procinéticos se basa en su capacidad para estimular la motilidad esofagogástrica, aumentar el tono del esfínter esofágico inferior y acelerar el vaciamiento gástrico. Actualmente, son fármacos con un papel muy limitado en el tratamiento de la ERGE.

Por otra parte, hay que tener presente que una gran parte de los pacientes con ERGE precisará un tratamiento a largo plazo. Los IBP son los fármacos de elección para el **tratamiento de mantenimiento** en la ERGE tanto erosiva como no erosiva. La pauta de administración más adecuada se basa en utilizar la dosis mínima eficaz, que suele consistir en la administración diaria de un IBP a la mitad de dosis (lansoprazol 15 mg/día, pantoprazol 20 mg/día, rabeprazol 10 mg/día y esomeprazol 20 mg/día).

Tratamiento quirúrgico.

La funduplicatura quirúrgica permite reconstruir la barrera antirreflujo. La funduplicatura por laparoscopia es tan efectiva como la funduplicatura a través de cirugía abierta. Los resultados de la cirugía mejoran con la selección apropiada de los pacientes y la evaluación preoperatoria correcta. Los mejores

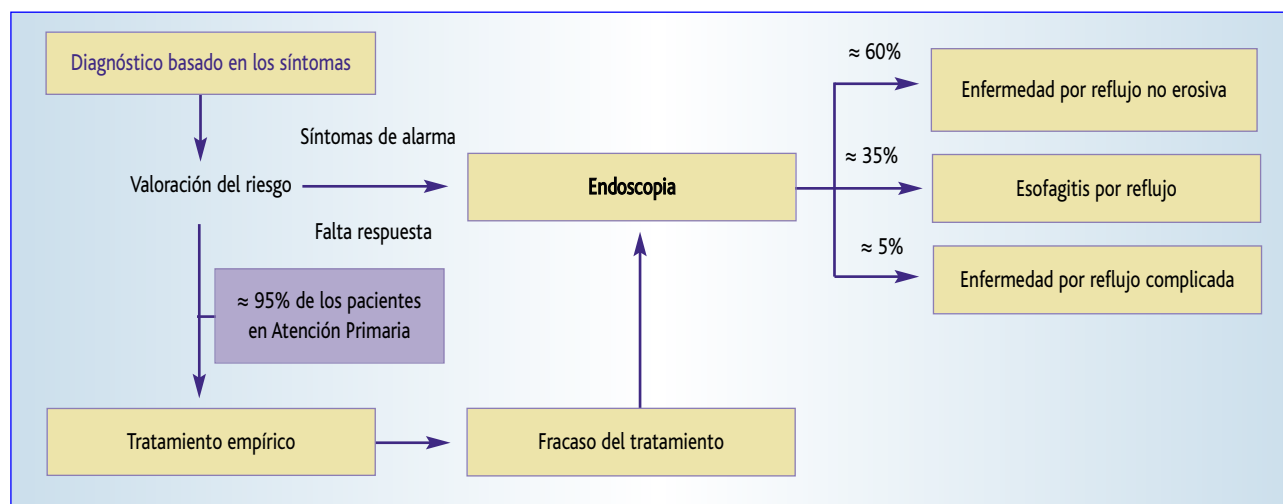


Fig. 4. Actitud terapéutica con el diagnóstico de ERGE basado en los síntomas.

Tabla 10. Clasificación endoscópica de la esofagitis de Los Ángeles

Grado A.	Una (o más) lesiones de la mucosa, inferiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa
Grado B.	Una (o más) lesiones de la mucosa, superiores a 5 mm, que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa
Grado C.	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se continúan entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa, pero los cuales se limitan a menos del 75% de la circunferencia
Grado D.	Una (o más) lesiones de la mucosa, que se limitan al menos al 75% de la circunferencia

predictores de un buen resultado quirúrgico son que la persona tenga menos de 50 años, que presente síntomas de ERGE típicos y que éstos se resuelvan correctamente con el tratamiento médico. Algunos estudios han observado que la experiencia del cirujano es determinante. Se recomienda realizar estudios funcionales esofágicos (manometría y pH - metría) antes de indicar y realizar una cirugía antirreflujo, ya que una peristalsis esofágica defectuosa o una pH - metría negativa deben de hacer dudar del beneficio de la cirugía.

ERGE erosiva: esofagitis

En aproximadamente la mitad de los pacientes con ERGE la mucosa esofágica muestra cambios inflamatorios visibles a la

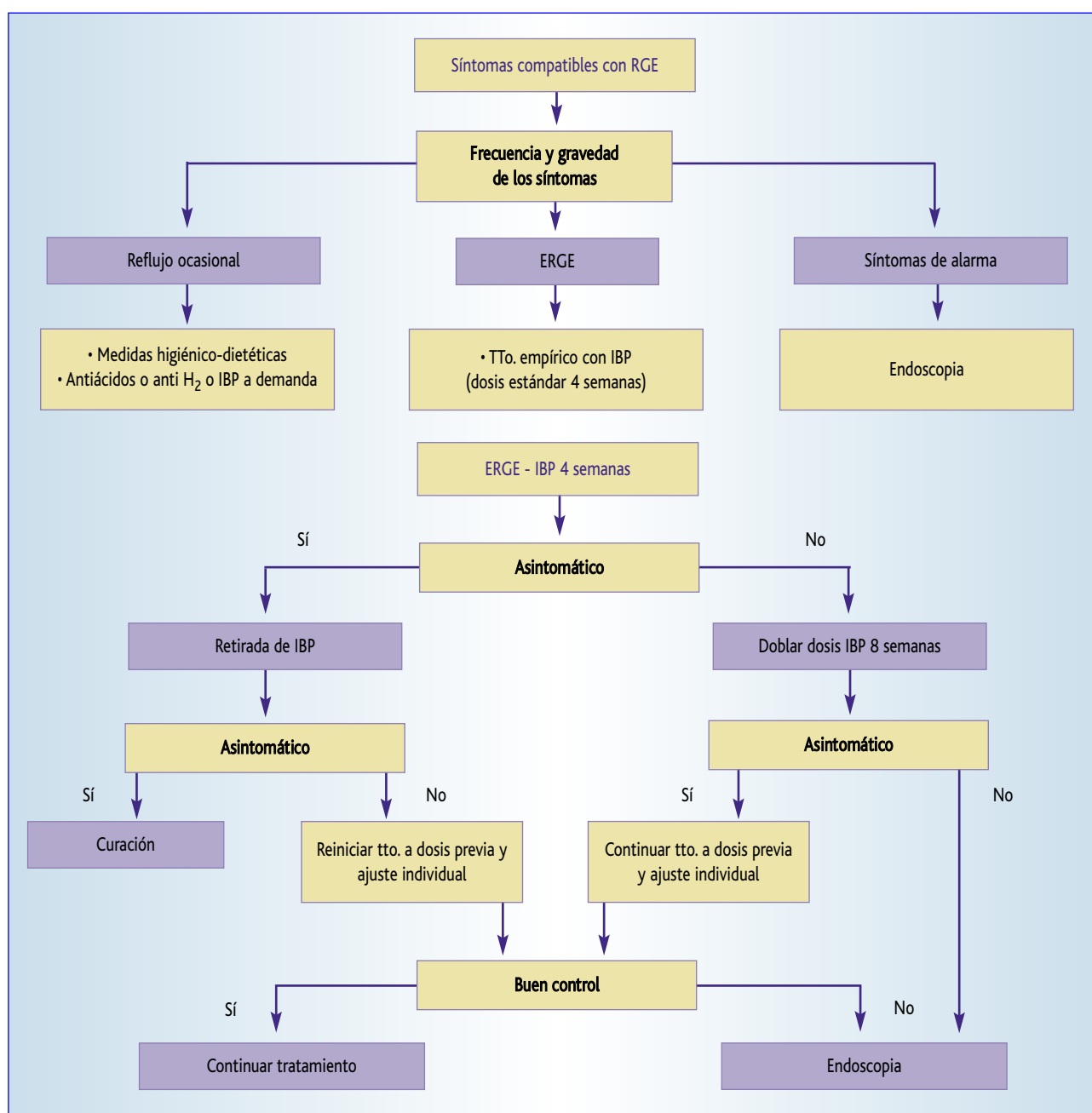


Fig. 5. Manejo inicial de un paciente con síntomas de ERGE.

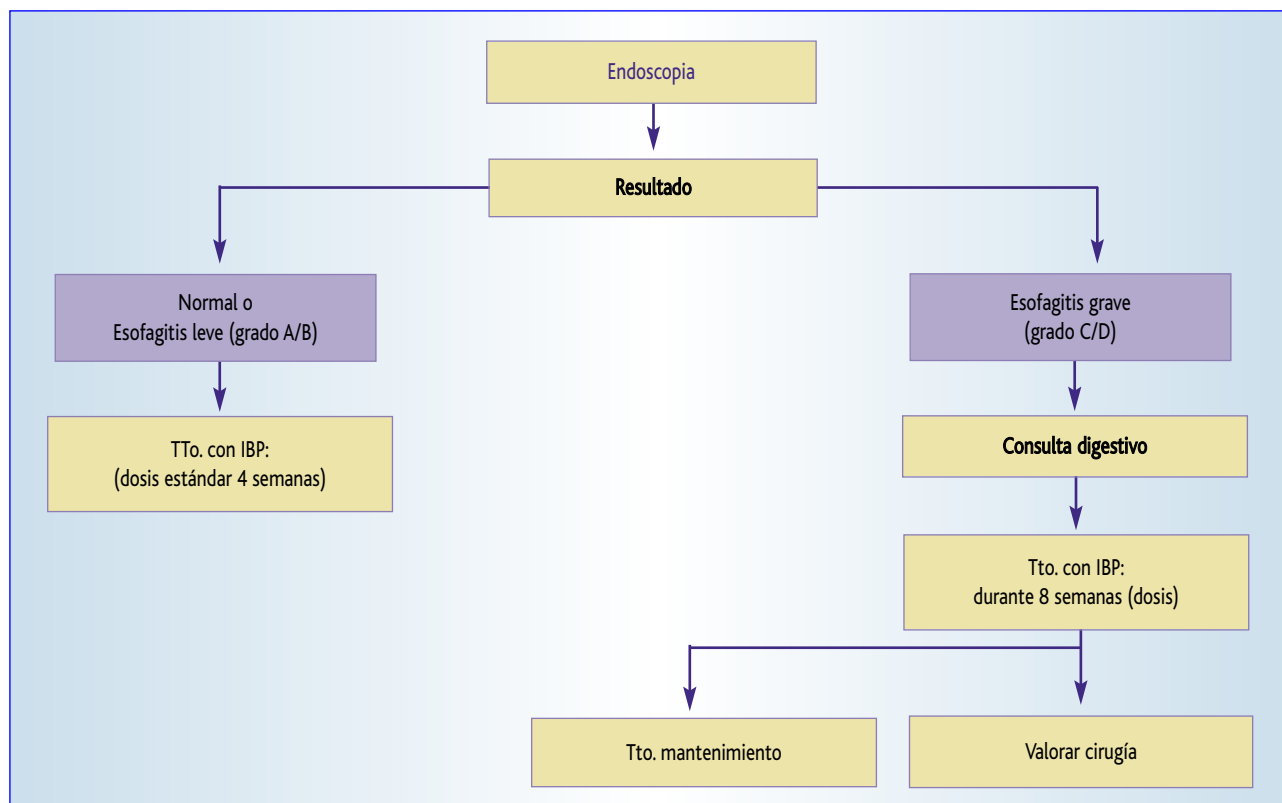


Fig. 6. Manejo de un paciente con ERGE con diagnóstico endoscópico.

endoscopia, en un amplio espectro que se extiende desde lesiones de esofagitis leve hasta ulceración, estenosis y metaplasia (esófago de Barrett). La relación entre la presencia e intensidad de la sintomatología y la existencia de lesiones esofágicas es muy imperfecta.

Una clasificación exacta de las lesiones esofágicas mejora la utilidad de la endoscopia. Durante muchos años la clasificación más utilizada ha sido la de Savary y Miller, aunque actualmente existe una tendencia, cada vez mayor, a utilizar la clasificación de Los Angeles. Esta última presenta una aceptable variación inter observador.

Las clasificaciones de esofagitis más utilizadas se reflejan en las tablas 9 y 10.

Manejo inicial de la ERGE. Algoritmo diagnóstico - terapéutico (Figuras 4, 5 y 6)

Es importante valorar la intensidad, la frecuencia y la duración de los síntomas de reflujo, ya que muchas de las personas que consultan tendrán **síntomas leves u ocasionales** (reflujo ocasional) y en ellos el manejo debe ser diferente al de los pacientes con síntomas más frecuentes y que inciden negativamente en la calidad de vida. Dada la benignidad de la clínica, el tratamiento a demanda (tomar la medicación únicamente cuando se presentan los síntomas de pirosis o regurgitación), con antiácidos y/o antisecretorios, junto con las medidas higiénico - dietéticas, puede ser suficiente en la mayoría de los casos. La decisión de usar antagonistas H₂, IBP o antiácidos puede depender de la

rapidez de acción del fármaco, desencadenante de los síntomas, la respuesta individual y el precio del producto.

Si un paciente presenta **síntomas o signos de alarma** (disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis, anemia y melenas) se debe realizar una endoscopia de forma precoz.

En **pacientes con ERGE** (síntomas más frecuentes de dos veces por semana y/o con incidencia en la calidad de vida) pero sin síntomas de alarma, puede iniciarse un tratamiento empírico con IBP a dosis estándar durante 4 semanas. Los estudios que comparan diferentes dosis de IBP y duración del tratamiento demuestran que con dosis más elevadas se consiguen mejores resultados. Por ello, ante la **ausencia de respuesta o el alivio parcial**, está justificado doblar la dosis y prolongar el tratamiento 8 semanas.

Parece razonable realizar un ensayo de retirada en los pacientes que **respondan adecuadamente al tratamiento empírico inicial**, ya que algunos no volverán a recaer nunca o de forma esporádica. De esta manera, podemos evitar un tratamiento prolongado innecesariamente.

Los **pacientes con recidivas** tras el ensayo de retirada o que han requerido **doblar y completar dosis** requerirán un tratamiento a largo plazo. En estos casos debe buscarse un ajuste del tratamiento hasta encontrar la dosis mínima eficaz, lo que implica ir disminuyendo la dosis progresivamente y espaciando las tomas hasta que el paciente encuentre la posología más adecuada para controlar sus síntomas. Encontrar la dosis adecuada para cada paciente puede llevarnos algún tiempo, ya

que no todos responderán a la misma pauta: algunos se controlarán con tratamiento a demanda de una o varias tomas en cada recurrencia, otros con tratamientos intermitentes, y otros con dosis mínima diaria continua.

Si hay un **buen control** de la sintomatología en el seguimiento (cada 6 - 12 meses) el paciente nos informará de sus necesidades de medicación y pauta más eficaz para mantenerse asintomático. Si el paciente presenta **mal control o necesita medicación continuada a dosis altas**, debe de ser estudiado mediante endoscopia alta.

Bibliografía

- Goyal RK, Sivarao DV: Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. En: Castell DO, Richter JE, Ed. The Esophagus, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999;31:1-43.
- Jean A: Brain stem control of swallowing: Neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001;81(2):929-69.
- Ciriza de los Ríos C. Motilidad y sensibilidad esofágica normal. En: Díaz-Rubio M, E. Rey, ed. Trastornos Motores del Aparato Digestivo, 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana. 2007. p.35-7.
- Mittal, RK, Balaban DK. The Esophagogastric Junction. *New Eng J Med* 1997;336(13):924-32.
- Miyaoka Y, Haishima K, Takagi M, Haishima H, Asari J, Yamada Y. Influences of thermal and gustatory characteristics on sensory and motor aspects of swallowing. *Dysphagia* 2006;21(1):38-48.
- Leslie P, Carding PN, Wilson JA. Investigation and management of chronic dysphagia. *BMJ* 2003;326(7386):433-6.
- AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116:455-78.
- AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1999; 17:233-54.
- Wicox CM, Alexander LN, Clark WS. Localization of an obstructing esophageal lesion. Is the patient accurate? *Dig Dis Sci*. 1995;40:2192-6.
- Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008;135:756-69.
- Conchillo JM, Smout AJ. Review article: Intraesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:3-14.
- Ruiz de León A, Pérez de la Serna J, Sevilla-Mantilla C. Trastornos motores esofágicos primarios. En: Díaz-Rubio M, E. Rey, ed. Trastornos Motores del Aparato Digestivo, 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana. 2007. p.83-102.
- Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001;49:145-51.
- Sallam, H. Pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(6):691-712.
- Tutuiian R, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1011-9.
- Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:27-37.
- Eckardt VF, Kohne U, Junginger T, Westermeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997 Mar; 42(3):580-5.
- Hirano I, Tatum RP, Shi G, Sang Q, Joehl RJ, Kahrilas P. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2001; 120:789-98.
- Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008;135:1526-33.
- Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut* 2004;53:629-33.
- Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding with nonspecific esophageal motor disorders. *Dig Dis Sci* 1997;42:1859-65.
- Lee J. Effects of Age on the Gastroesophageal Junction, Esophageal Motility, and Reflux Disease Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;12:1392-8.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11. 5 years. *Gastroenterology* 2003;125: 1660-9.
- Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S, Carrión G, Pajares R, Pascual JM, et al. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:417-24.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1900-20.
- Díaz-Rubio M, Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105.
- Díaz-Rubio M, Rey Díaz-Rubio E. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Díaz-Rubio M, E. Rey, ed. Trastornos Motores del Aparato Digestivo, 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana. 2007. p.113-31.
- Ponce J, Calvo F. ¿Por qué se produce el reflujo gastroesofágico? ¿Por qué en algunos casos causa síntomas, en otros lesiones, en otros las dos cosas y en otros nada? En: Domínguez Muñoz JE, Sobrino Faya M, Ed. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Pautas diagnósticas terapéuticas para la práctica clínica. Barcelona: Prous Science, SA. 2003.p.11-26.
- Maine I, Tutuiian R, Shay S. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-1402.
- Frankhuysen R, Herwaarden MV, Scheffer R, Hebbard G, Gooszen H, Samsom M. Increased intragastric pressure gradients are involved in the occurrence of acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:545-50.
- Guía de práctica clínica de la ERGE de la Sociedad Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericanos. Ed. Doyma. 2007.
- Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Ferrandiz J, Martínez G et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:85-110.
- DeVault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8.
- Johnsson F, Weywadt L, Sonhaug JN, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(1):15-20.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of GERD: guidelines for clinical application. From

- the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999;49 (6):834-883.
- Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-85.
- Shay S, Tutuian R, Sifrim D et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: A multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 103:7-43.
- Vela M, Camacho-Lobato L, Srinivasab R et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: Effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120:1599-606.
- Sifrim D, Holloway R, Silny J et al. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:647-55.
- Sifrim D, Holloway R, Silny J et al. Acid, nonacid and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120:1588-98.
- Lee J. Effects of Age on the Gastroesophageal Junction, Esophageal Motility, and Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;12:1392-8.
- Hong SK, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:1-22.
- Savary M, Miller G.. The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy. Suiza: Verlag Gassman, 1978;135-42.
- Lundell LR, Dent J, Bennett J, Blum A L, Armstrong D, Galmiche JP et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45(2):172-80.

Actitud ante la dispepsia y epigastralgia. Sospecha de enfermedad péptica gastrointestinal

M. López

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Conceptos y clasificación de la dispepsia

Existen múltiples definiciones del término dispepsia, la mayoría de ellas surgidas de consensos internacionales de grupos de expertos.

Hasta hace pocos años, la más aceptada era la que definía **dispepsia** como **cualquier dolor o molestia localizado en la parte central del abdomen** (los denominados criterios de Roma II). Recientemente, los criterios de Roma III definen la dispepsia como la **presencia de síntomas de aparente origen gastroduodenal**, por lo que no se considera claro si el término molestia equivale a una forma de dolor leve o se trata de un síntoma independiente.

En ambos casos, se considera que un paciente padece dispepsia si presenta al menos uno de los siguientes síntomas: *saciedad precoz, distensión, plenitud, eructos y náuseas*. La pirosis y la regurgitación no se consideran parte de la dispepsia debido a su considerable especificidad para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), si bien es cierto que ambos cuadros se superponen con frecuencia.

La dispepsia suele clasificarse inicialmente, dependiendo del momento del proceso diagnóstico en el que nos encontremos, en los siguientes tipos:

1. Dispepsia no investigada: Este término engloba a los pacientes que presentan la clínica por primera vez y a aquellos en los que la sintomatología es recurrente pero que nunca han sido sometidos a una evaluación diagnóstica.
2. Dispepsia orgánica: Cuando a través de diferentes pruebas diagnósticas se identifican causas orgánicas que justifican los síntomas.
3. Dispepsia funcional: Cuando tras realizar pruebas complementarias (incluida la endoscopia) no se encuentra ninguna causa orgánica que justifique la clínica. La dispepsia funcional, según la clínica que predomine, se clasificaba clásicamente en tres subtipos:
 - a) dispepsia funcional de tipo ulceroso: cuando el síntoma principal es el dolor en el hemiabdomen superior.
 - b) dispepsia funcional de tipo dismotilidad: cuando la sensación predominante no es el dolor sino molestias en forma de sensación de plenitud, distensión, saciedad precoz o náuseas.

c) dispepsia funcional de tipo inespecífico: cuando no se cumplen los criterios de ninguna de las anteriores.

Sin embargo, esta clasificación ha sido modificada en los recientes criterios de Roma III, para adecuarla a la fisiopatología, proponiéndose los siguientes nuevos grupos:

1. Síndrome de distrés posprandial: saciedad precoz o sensación de plenitud postprandial tras una ingesta normal, que se produce, al menos, varias veces a la semana.
2. Síndrome de dolor epigástrico: dolor o ardor epigástrico que se produce al menos una vez a la semana, discontinuo, que no se generaliza o irradia, que no mejora con la deposición o emisión de gases (para diferenciarlo del síndrome de intestino irritable [SII]) y que no se corresponde con un dolor de origen biliar.

Causas orgánicas de dispepsia

La dispepsia se considera uno de los motivos de consulta más frecuentes en Atención Primaria, estimándose una prevalencia del 8,2% entre la población atendida. No obstante, la mitad de los pacientes no consulta a su médico y muchos optan por la automedicación.

Actitud diagnóstico - terapéutica del paciente con dispepsia

Aunque la dispepsia tiene un buen pronóstico, afecta notablemente a la calidad de vida de los pacientes. Dada su elevada prevalencia, tiene, además, un impacto social y económico considerable.

Las estrategias diagnóstico - terapéuticas más aceptadas para la **dispepsia no investigada** son:

- Endoscopia inmediata.
- Tratamiento antisecretores empírico, o
- Realización de una prueba del aliento para la detección de *H. pylori* y tratar la infección si ésta es positiva (estrategia denominada "test and treat").

En general, no se recomienda basar el tratamiento o las exploraciones únicamente en los síntomas del paciente, dado que los síntomas dispépticos se solapan considerablemente y el valor de los patrones de los síntomas para predecir la enfermedad subyacente o la respuesta al tratamiento es deficiente.

Tabla 1. Causas de dispepsia

Causas digestivas frecuentes:

- Úlcera péptica
- Fármacos (AINE, esteroides, digoxina, teofilina, eritromicina, potasio, hierro, narcóticos, colchicina, estrógenos, levodopa, nitratos, sildenafil, gemfibrozilo, etc.)
- ERGE
- Intolerancia alimentaria

Causas digestivas menos frecuentes

- Patología biliopancreática: pancreatitis crónica, tumores pancreáticos, litiasis biliar y coledociana, disfunción del esfínter de Oddi
- Carcinoma gástrico y esofágico
- Isquemia mesentérica crónica
- Cirugía gástrica
- Patología del tracto digestivo inferior (por ejemplo, cáncer de colon)
- Enfermedad celíaca
- Obstrucción parcial intestinal
- Enfermedad infiltrativa
- Infecciones gástricas: CMV, hongos, TBC, sífilis
- Parásitos: *Giardiasis*, *Strongiloides stercoralis*
- Vólvulo gástrico crónico

Causas no digestivas:

- Alteraciones metabólicas: uremia, hipotiroidismo, hipocalcemia, etc.
- Diabetes (gastroparesia/dismotilidad)
- Síndromes de pared abdominal

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; CMV: Citomegalovirus; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; TBC: Tuberculosis.

Estrategias en dispepsia no investigada

¿Cuál es la estrategia más adecuada?

Test and treat frente a endoscopia inicial

Existen pocos estudios que comparen directamente ambas estrategias. Algunos metaanálisis apuntan que la eficacia terapéutica de ambas estrategias es similar, con un ahorro de endoscopias del 70% en el caso del *test and treat*. De hecho, la mayoría de los estudios de coste - efectividad coinciden en que la endoscopia inicial no resulta coste - efectiva. Por tanto, se puede concluir que:

- La estrategia *test and treat* es tan efectiva como la endoscopia inicial y reduce el número de endoscopias.
- *Test and treat* es notablemente más coste - efectivo que la realización de una endoscopia inicial.

Tratamiento antisecretores empírico frente a test and treat

Una de las estrategias más comunmente utilizadas es la administración de tratamiento antisecretores, generalmente un inhibidor de la bomba de protones (IBP), de forma empírica.

Sin embargo, el tratamiento empírico inicial con antisecretores no tiene en consideración la presencia de infección por *H. pylori*, que en nuestro país es muy frecuente. En España la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos es de alrededor del 60% y que del 20 al 30% de dichos pacientes presenta una úlcera. Por ello, diversos ensayos clínicos han

comparado el tratamiento antisecretores con la erradicación de *H. pylori* en pacientes infectados. Todos ellos observaron una reducción de las recidivas sintomáticas, de la sintomatología dispéptica, y una mejoría de la calidad de vida tras el tratamiento erradicador.

Dada, pues, la alta prevalencia de la infección en nuestro medio podría plantearse la posibilidad de escoger la estrategia *test and treat* en pacientes dispépticos.

La eficacia de la estrategia *test and treat* se basa, fundamentalmente, en la resolución de los síntomas en los pacientes con enfermedad ulcerosa, ya que sólo un pequeño porcentaje (entre el 8 y el 10%) de pacientes con dispepsia funcional mejora con el tratamiento erradicador y la erradicación de la infección por *H. pylori* no modifica la evolución de la ERGE.

Aspectos generales de la dispepsia no investigada

El temor a posibles retrasos en el diagnóstico ha llevado a recomendar una endoscopia inicial en pacientes con dispepsia no investigada a partir de una determinada edad o si hay signos de alarma (pérdida de peso, vómitos, disfagia, sangrado digestivo y presencia de una masa abdominal palpable).

Así, la estrategia *test and treat* no es aplicable a pacientes mayores de 45 - 55 años, que deben ser estudiados mediante endoscopia inicial.

Tratamiento de la dispepsia funcional

Aunque éste sea un punto de discusión hoy en día, la dispepsia funcional es para gran parte de los autores un diagnóstico de exclusión una vez realizada una endoscopia digestiva alta que descarte la presencia de una causa orgánica subyacente.

El objetivo principal del tratamiento es aliviar los síntomas, y dado que los mecanismos fisiopatológicos que producen la enfermedad son muy diversos y mal conocidos, existen muchas alternativas terapéuticas para ello.

Medidas higiénico - dietéticas

Se suele recomendar:

- evitar estimulantes (café);
- evitar irritantes gástricos (tabaco, alcohol, AINEs, etc.);
- aconsejar comidas más frecuentes y menos copiosas (lo que favorece el vaciamiento gástrico);
- evitar las grasas (enlentecen el vaciamiento gástrico y aumentan la sensibilidad gastroduodenal).

Antiácidos y antisecretores

A pesar de que los pacientes con dispepsia funcional no tienen hiperacidez gástrica, hay autores que defienden que existe una hipersensibilidad al ácido, y que, por tanto, su supresión puede ser útil en el tratamiento.

Esta eficacia no es igual cuando se analizan por separado los distintos subtipos de dispepsia funcional. Así, mientras que en los pacientes con dispepsia tipo ulceroso la eficacia de los antisecretores es máxima, en los pacientes con dispepsia funcio-

nal tipo dismotilidad no se observa que los antiseoretos sean mejores que el placebo.

Procinéticos

La detección de alteraciones en la motilidad gástrica en algunos pacientes con dispepsia funcional ha justificado la utilización de fármacos procinéticos en esta enfermedad, pese a que no siempre la mejoría sintomática se acompaña de mejoría en las alteraciones motoras. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con cisaprida (importantes restricciones de uso, debido a sus efectos arritmogénicos) y, en menor medida, con domperidona.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Según diversos metaanálisis, el beneficio que implica la erradicación de *H. pylori* en la dispepsia funcional es muy modesto, de modo que el NNT (número necesario para tratar) de la erradicación para mejorar a un paciente con dispepsia funcional es de 15.

Psicofármacos y terapia psicológica

Los antidepresivos tricíclicos han sido utilizados con éxito en la dispepsia funcional, si bien el número de estudios realizados no son muchos. Sólo suelen emplearse en casos en los que han fracasado otros tratamientos.

En cuanto a las terapias psicológicas, aunque parecen ser eficaces, la calidad de los estudios analizados no permite obtener conclusiones definitivas.

Epigastralgia

El dolor abdominal epigástrico (se localiza en la región anterior, superior y central del abdomen) es uno de los síntomas clínicos más frecuentes de la patología digestiva.

Las causas del dolor en epigastrio son múltiples y abarcan tanto enfermedades digestivas como extradigestivas, muchas veces sin más signos ni síntomas acompañantes, lo que dificulta más su diagnóstico. Una buena historia clínica y una completa exploración física nos llevarán a un posible diagnóstico.

Causas de dolor epigástrico

Patología digestiva

Enfermedad ulcerosa

Dolor sordo y urente que se alivia con la ingesta, de predominio nocturno y periódico. Interesa conocer antecedentes de patología péptica o de ingesta de fármacos gastroerosivos. Si es de inicio brusco y asocia defensa abdominal, deberemos descartar una perforación gástrica o duodenal. Si se acompaña de vómitos intensos alimentarios que alivian el dolor buscaremos una estenosis pilórica.

Dispepsia funcional

Dolor o molestia epigástrica persistente o recidivante de una duración mínima de 12 semanas en los últimos 12 meses y

que, tras realizar las pruebas diagnósticas oportunas, no puede ser atribuido a una causa orgánica.

Cáncer gástrico o de esófago distal

El dolor es inespecífico. Debemos buscar la coexistencia de síntomas de alarma (disfagia, vómitos persistentes, anorexia, pérdida de peso, masa gástrica palpable, anemia ferropénica, etc.).

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Puede manifestarse como dolor epigástrico sin pirosis o regurgitación.

Apendicitis aguda

A pesar de que su localización típica es en la fosa ilíaca derecha, en su inicio puede cursar con dolor epigástrico.

Pancreatitis aguda

Dolor epigástrico transfixivo irradiado en cinturón a zona lumbar y asociado a náuseas, vómitos, distensión abdominal, etc. Se produce un aumento de amilasa en sangre. La pancreatitis crónica y el cáncer pancreático suelen producir un dolor sordo con menor sintomatología.

Patología hepatobiliar

El dolor más frecuente es en el hipocondrio derecho, pero puede localizarse en el epigastrio. La colelitiasis se puede manifestar como dolor epigástrico agudo, con náuseas y vómitos; si se asocia a fiebre e ictericia pensaremos en una complicación como colecistitis y colangitis, respectivamente. La hepatomegalia de rápido desarrollo, sobre todo si es a expensas del lóbulo hepático izquierdo, puede producir dolor en el epigastrio.

Obstrucciones intestinales altas

También puede producir dolor epigástrico asociado a vómitos intensos posprandiales.

Otras causas de epigastralgia son el vólvulo gástrico y la isquemia intestinal.

Patología extradigestiva

- Infarto agudo de miocardio: Sobre todo de localización inferior. Puede producir dolor epigástrico opresivo junto con cortejo vegetativo y con alteraciones del electrocardiograma (ECG) y/o enzimas cardíacas.
- Disección aórtica.
- Enfermedades endocrinometabólicas: como la uremia, el hiper o hipotiroidismo, el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Addison.
- Intolerancia a alimentos.
- Fármacos.
- Alcohol.

Estrategia diagnóstica ante el dolor epigástrico agudo

Cuando el dolor epigástrico es agudo resulta de suma importancia realizar un diagnóstico precoz, puesto que podemos estar delante de una patología que revista extrema urgencia. El objetivo de la evaluación de un paciente con dolor abdominal agudo (menos de 24 horas de evolución) consiste en esta-

blecer un diagnóstico rápido y certero; para ello, lo más importante es la realización de una buena historia clínica. El examen clínico completo puede confirmar la sospecha diagnóstica.

A pesar de todo, aproximadamente un 40% de los casos quedarán sin diagnosticar.

Valoración clínica

En primer lugar, debemos establecer la gravedad del cuadro descartando la existencia de *shock*, por lo que el primer paso es tomar las constantes vitales y estabilizar la situación clínica del enfermo, si es preciso, y posteriormente proceder a su diagnóstico.

Los cuadros más importantes a descartar, por su gravedad y por requerir tratamiento quirúrgico en la mayor brevedad, son:

- Perforación de víscera hueca.
- Disección aórtica.
- Hemorragia intraabdominal.

Una vez descartada la urgencia extrema, el paciente debe ser evaluado prestando una especial importancia a la historia clínica y la exploración física.

Historia clínica. Anamnesis

Deberá incluir: edad, sexo, profesión, hábitos tóxicos, traumatismos abdominales previos, antecedentes médico - quirúrgicos abdominales o no y características del dolor:

- **Cronología de los síntomas.** Horas de evolución, forma y localización inicial, factor desencadenante y duración. La instauración puede ser brusca (como en la perforación, isquemia intestinal, úlcera péptica o la rotura de esófago), rápida (como en la obstrucción intestinal alta, úlcera péptica complicada, pancreatitis o el cólico biliar) o gradual (como en la pancreatitis o la perforación de neoplasia gástrica).
- **Rasgos cualitativos.** El dolor vago y difuso en la línea media habitualmente es de origen visceral (isquemia o distensión de víscera hueca). El dolor localizado, agudo, quemante, corresponde a irritación peritoneal. Además, el dolor cólico, discontinuo y de intensidad variable se observa en la obstrucción intestinal, mientras que en la úlcera péptica el dolor es urente, en puñalada, si se complica con perforación; en la pancreatitis se describe como opresivo o terebrante.
- **Irradiación.** El dolor de inicio epigástrico y posteriormente irradiado a la fosa ilíaca derecha es característico de la apendicitis aguda.
- **Circunstancias que modifican el dolor y respuesta al tratamiento.** Determinadas posturas, la ingesta de alimentos, la inspiración profunda, etc.
- **Síntomas acompañantes.**
 1. Digestivos: náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones del ritmo intestinal, características de las heces (descartar hemorragia digestiva).
 2. Extraabdominales: fiebre, disnea, dolor torácico, síncope, etc.

Exploración física

Debe incluir una exploración general (constantes vitales, estado nutricional y de hidratación, auscultación cardiopulmonar,

posición adoptada por el paciente) y una exploración abdominal exhaustiva:

- **Inspección.** Buscar hernias de pared abdominal, cicatrices de intervenciones previas, distensión abdominal simétrica o no, circulación venosa colateral, alteraciones cutáneas, etc.
- **Auscultación de la motilidad intestinal.** Podemos observar un aumento del peristaltismo en la obstrucción intestinal y la gastroenteritis y una disminución en la peritonitis y el íleo paralítico. Descartar soplos abdominales.
- **Palpación.** Debe ser cuidadosa, primero superficial y distal a la zona dolorosa. Debemos localizar zonas de dolor y resistencia muscular (defensa). La palpación profunda pondrá de manifiesto la existencia de visceromegalias, hernias, eventraciones, masas o tumoraciones. No nos debemos olvidar de explorar los orificios herniarios y el bazuqueo gástrico.
- **Percusión.** Detecta irritación peritoneal y valora matideces o timpanismos en localizaciones no habituales.

Exploraciones complementarias

Las más asequibles en los Servicios de Urgencia y que más información pueden aportar son:

- Hemograma: valorar caída brusca del hematocrito, así como neutrofilia o neutropenia extrema.
- Estudio de coagulación.
- Bioquímica: debe incluir amilasemia y, en pacientes mayores de 40 años y/o con factores de riesgo cardiovascular, perfil cardiaco.
- ECG.
- Radiografía de tórax: descartar neumoperitoneo.
- Radiografía de abdomen: valorar distensión gástrica o de asas intestinales, niveles hidroaéreos, calcificaciones pancreáticas, etc.
- Ecografía abdominal: actualmente se indica una ecografía de urgencias ante la sospecha de:
 - a) colecciones líquidas intraperitoneales, masas y abscesos,
 - b) aneurisma aórtico,
 - c) patología nefrourológica,
 - d) patología pancreaticobiliar,
 - e) traumatismo abdominal,
 - f) causas ginecológicas.
- Tomografía computarizada abdominal: es muy importante en la valoración de ciertos tipos de abdomen agudo. Se encuentra totalmente indicada su realización de urgencias ante:
 - a) traumatismos abdominales,
 - b) estudio del retroperitoneo,
 - c) dudas diagnósticas con otras pruebas más sencillas (eco),
 - d) valoración de la gravedad y detección de complicaciones en las pancreatitis agudas con mala evolución,
 - e) sospecha de abscesos y colecciones,
 - f) sospecha de isquemia intestinal.
- Endoscopia digestiva alta o gastroscopia: está indicada siempre que sea necesario explorar el tracto digestivo superior, esto es, esófago, estómago y duodeno hasta aproximadamente la segunda porción duodenal. Ante un dolor abdominal habitualmente se puede realizar de forma electiva, dado que la patología que podemos diagnosticar no suele ser causa de abdomen agudo o bien su realiza-

ción puede producir complicaciones (por ejemplo, ante la sospecha de úlcera perforada). Se realizará, de forma electiva, ante la sospecha de patología ulcerosa, esofagitis, neoplasia esofagogástrica, etc.

Bibliografía

- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:37-42.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología.
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3.
- Glasgow RE, Mulvihill SJ. Dolor abdominal, incluido el abdomen agudo. En: Sleisenger MH, Friedman LS, Feldman M, editores. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.
- Montoro MA, Delgado P, Hurtado G. Dolor abdominal agudo. En: Montoro MA, García JC, Castells A, Gomollón F, et al., editores. Problemas comunes en la práctica clínica. Gastroenterología y Hepatología. Madrid: Jarpyo Editores; 2006.

Evaluación y tratamiento del paciente con hemorragia digestiva alta y baja

M.V. Catalina

Servicio Aparato Digestivo. Unidad de Sangrantes.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

Dentro del concepto de hemorragia digestiva (HD) se incluyen todos los casos en los que se evidencia o sospecha una pérdida de sangre procedente del tubo digestivo. Las HD se suelen clasificar en altas (HDA) y bajas (HDB). Las primeras, que constituyen el 90% de los casos de hemorragia en el aparato digestivo, tienen el punto de sangrado por encima de la cuarta porción del duodeno (ángulo de Treitz) y se agrupan en aquellas que no cursan con hipertensión portal (HTP), el 70% de los casos, y las que cursan con HTP, dado que su manejo y mortalidad son muy distintas. Las HDB son menos frecuentes y su curso suele ser más benigno o crónico. Las causas más frecuentes de HD se resumen en la Tabla 1.

El sangrado digestivo se manifiesta en forma de hematemesis, melena, hematoquecia o rectorragia, lo que puede orientarnos a la localización del punto de sangrado. La apariencia de la sangre en heces depende fundamentalmente del tiempo de permanencia en el interior del intestino. La **melena** se define como una deposición de color negro, brillante y adherente con período de permanencia de la sangre en heces mayor de 8 horas, lo que permite la degradación de la hematina de la hemoglobina procedente de la sangre extravasada. Con mayor frecuencia se debe a lesiones situadas en el tramo digestivo superior; sin embargo, también puede proceder del intestino delgado, e incluso el colon, si el sangrado es moderado y el tránsito lento. Los términos de **hematoquecia** y **rectorragia** pueden ser sinónimos y se refieren a la expulsión de sangre roja rutilante con o sin coágulos. Algunos autores distinguen entre la sangre roja rutilante, sugerente de proceder de los tramos más distales, a la que se denomina rectorragia, y sangre de un color intermedio con la melena a la que se denominaría estrictamente hematoquecia. Este tipo de sangrado procede generalmente del recto o colon, pero una hemorragia profusa de tramos altos puede manifestarse así, estimándose que entre un 2% y un 11% de las hematoquecias graves proceden del tracto digestivo superior.

Los pacientes con HD requieren en primer lugar la estabilización hemodinámica y posteriormente la identificación del punto sangrante. En relación con su **gravedad**, un episodio se considera grave si la TA es inferior a 100 mmHg, la FC es superior a 100 lpm, existen cambios ortostáticos en dichas constantes o se observan signos de baja perfusión tisular. La presencia de TA < 100 y FC > 100, sobre todo si se acompaña de

otros signos de baja perfusión, supone una pérdida estimada de más de 1.500 ml de sangre (30% del volumen circulante). La existencia de cambios ortostáticos, entendiéndose como tales un descenso de la TA de más de 20 mmHg o un ascenso de la FC de más de 20 lpm al colocar al enfermo en posición erecta, denota una pérdida hemática estimada de unos 800 - 1.000 ml (15 - 20% del volumen circulante). La hemorragia se considera leve si la TA es > 100, la FC es < 100 y no hay otros signos de compromiso hemodinámico.

La incidencia de la HD ha disminuido, pero su mortalidad continúa siendo elevada, de forma que es precisa una aproximación sistemática a estos pacientes para una práctica clínica de calidad.

MANEJO GENERAL Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEMORRAGIA DE ORIGEN VARICEAL

Introducción

La hemorragia por varices esofagogástricas (HVE) es una complicación grave de la cirrosis debido a su elevada morbilidad y mortalidad. La mortalidad por hemorragia (dentro de las primeras 6 semanas del episodio) se ha reducido en los últimos años debido a la mejor evaluación y tratamiento de los pacientes, de forma que ha pasado de un 45% a un 20% en la actualidad. En los pacientes en los que se obtiene hemostasia la recidiva hemorrágica se produce en un 30 - 40% de los casos en las primeras 6 semanas, ocurriendo ésta en el 40% de las ocasiones en los primeros 5 - 7 días (recidiva precoz), lo cual empeora el pronóstico.

Tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofagogástricas

La HVE es una urgencia médica que requiere atención inmediata en hospitales con disponibilidad de realizar endoscopias urgentes y dotadas de una unidad de cuidados intensivos.

Factores pronósticos en relación con la hemorragia

La HVE cesa espontáneamente en el 40 - 50% de los pacientes, probablemente porque la hipovolemia provoca una vasoconstricción esplácnica, lo que reduce la presión portal. Un 5 -

8% de las hemorragias son de carácter exanguinante e incontrolado, y causan la muerte inmediata del paciente (8%), siendo la mortalidad a las 6 semanas del 20%.

Se han identificado diferentes factores pronósticos de fracaso en el control de la hemorragia en los primeros 5 días y de muerte relacionada con la hemorragia (Tabla 2). Estas variables pronósticas estiman los factores teóricos de gravedad de la hemorragia, la que es directamente proporcional a la presión intravaricosa (estimada por el Gradiente de Presión Venosa Hepática [GPVH]), al tamaño del desgarró en la pared de la variz (estimado por la presencia de hemorragia activa durante la endoscopia) y, por último, al grado de coagulopatía (estimado por el grado de insuficiencia hepática). Por estos motivos, las medidas terapéuticas para lograr la hemostasia de la variz sangrante se dirigen a la reducción de la presión portal, ocluir el desgarró de la variz y corregir la coagulopatía.

Medidas generales

La Hemorragia por Varices esofágicas (HVE) es una urgencia médica que debe ser tratada por personal cualificado y entrenado convenientemente, si es posible en una unidad de vigilancia intensiva. Inicialmente se debe realizar una valoración clínica - analítica de la gravedad del sangrado y de la enfermedad hepática concomitante. La reposición de la volemia y el control hemodinámico exige una actuación inmediata. El *shock* hipovolémico, además de ser un indicador de hemorragia grave, se asocia a complicaciones que empeoran el pronóstico como es el desarrollo de insuficiencia renal. Cuando el paciente ingresa deben canalizarse dos vías intravenosas cortas de calibre grueso o una vía venosa central e iniciar la corrección de la hipovolemia con expansores plasmáticos hasta disponer de sangre cruzada, con el objetivo de mantener la presión arterial sistólica por encima de 100 mmHg y la frecuencia cardíaca por debajo de 100 latidos por minuto. La transfusión de concentrados de hematíes debe mantener la hemoglobina en 8 g/dl y el hematocrito entre 21 - 24%. Estudios experimentales han objetivado que la sobretransfusión eleva la presión portal y empeora el pronóstico de la hemorragia.

Diagnóstico de la lesión sangrante

Tras estabilizar hemodinámicamente al paciente, se debe realizar una endoscopia digestiva en las primeras 12 horas del ingreso; si existe sangrado activo o compromiso hemodinámico, la endoscopia debe hacerse dentro de las 6 horas del comienzo del cuadro. El diagnóstico de HVE se establece por la presencia de varices con sangrado activo, signos de hemostasia reciente (pezón de fibrina) o sangre en el estómago en ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes.

La colocación de una sonda nasogástrica puede ser de utilidad para valorar la actividad de la hemorragia y limpiar el estómago antes de la endoscopia. Se debe proteger la vía respiratoria mediante intubación orotraqueal antes de proceder a la endoscopia en pacientes con hemorragia masiva, encefalopatías graves o incapaces de mantener una saturación de oxígeno inferior a 80 - 90%. Es recomendable realizar una ecografía abdominal en las primeras horas del ingreso con el objetivo de valorar la permeabilidad de la vena porta o la presencia de un hepatocarcinoma.

Tabla 1. Causas más frecuentes de hemorragia digestiva

HDA	
Úlcera gastroduodenal	35 - 50%
Varices esófago - gástricas	25 - 35%
Gastritis/LAMG	10 - 15%
Mallory - Weiss	5 - 10%
Esofagitis	5 - 15%
Hernia de hiato	5%
Tumores	1 - 3%
No identificadas	5 - 10%
HDB	
Hemorroides	2 - 9%
Pólipos y poliposis	5 - 11%
Neoplasias	2 - 26%
Diverticulosis	40%
Angiodisplasias	3 - 12%
EII	2 - 8%
Divertículo de Meckel	} 3 - 9%
Colitis isquémica	
Enteritis infecciosas	
Enteritis actínica	
LAMG: lesiones agudas de la mucosa gástrica; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.	

Prevención y tratamiento de las complicaciones

Broncoaspiración

Cuando se encuentra disminuido el nivel de conciencia en estos pacientes, la broncoaspiración se puede prevenir semiinclinando al paciente, colocando una sonda nasogástrica o con intubación orotraqueal en caso de coma profundo.

Encefalopatía hepática

Aunque su efectividad no está totalmente demostrada, se recomienda administrar lactulosa o lactitol vía oral o por sonda nasogástrica, en los pacientes con signos de encefalopatía hepática.

Insuficiencia renal

Es un factor independiente de supervivencia, apareciendo en aproximadamente el 10% de los casos (en relación con la gravedad de la hemorragia y con el grado de función hepática). El mejor modo de prevenir la insuficiencia renal en estos pacientes es corregir la hipovolemia y mantener la estabilidad hemodinámica. Se deben evitar los fármacos nefrotóxicos y aquellas maniobras que puedan causar hipotensión arterial, como la realización de una paracentesis total en caso de ascitis tensa y la administración de bloqueadores beta o de vasodilatadores hasta 5 - 7 días después de haber estabilizado al paciente.

Infección bacteriana

Existe una elevada incidencia de infección bacteriana, especialmente por gérmenes gramnegativos de origen entérico, en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva, que oscila

Tabla 2. Factores pronósticos en la hemorragia aguda por varices esofagogástricas

Fracaso en los primeros 5 días (fallo en el control inicial, recidiva hemorrágica o muerte)
GPVH > 20 mmHg
Infección bacteriana
Hemorragia activa al efectuar la endoscopia
Trombosis portal
Child - Pugh
Valores de AST
Muerte relacionada con la hemorragia (primeras 6 semanas)
Insuficiencia renal
Infección bacteriana
Shock al ingreso
Recidiva precoz
Presencia de carcinoma hepatocelular
Encefalopatía hepática
Hemorragia activa en la endoscopia inicial
Child - Pugh
GPVH: Gradiente de presión venosa hepática.

entre el 35 y el 66% (dependiendo del grado de función hepática). La infección es un factor independiente de recidiva de la hemorragia y de mortalidad. La profilaxis con antibióticos reduce en un 32% la incidencia de infección y aumenta en un 9% la supervivencia a corto plazo. Las infecciones más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (50%), la infección del tracto urinario (25%) y la neumonía (25%), y su presencia se ha de descartar sistemáticamente en todos los pacientes mediante paracentesis diagnóstica, radiografía de tórax y análisis de orina.

No existe consenso sobre la profilaxis más adecuada siendo la más utilizada la administración de quinolonas (norfloxacino 400 mg/12 horas) por vía oral durante 7 días. No obstante, es probable que la administración de antibióticos de amplio espectro por vía parenteral sea más eficaz. Un estudio reciente ha demostrado que en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada (definida por al menos dos de las siguientes complicaciones: ascitis, encefalopatía, ictericia o malnutrición) la ceftriaxona (1 gr/día por vía intravenosa durante 7 días) es una pauta de profilaxis más eficaz que el norfloxacino vía oral.

Tratamiento específico

El tratamiento recomendado para conseguir hemostasia de la variz sangrante consiste en administrar medicación vasoactiva desde el momento del ingreso del paciente y asociar terapia endoscópica durante la endoscopia diagnóstica. Con el tratamiento combinado se consigue disminuir los requerimientos transfusionales, mejorar el control inicial la hemorragia y prevenir el resangrado temprano en el 85 - 90% de los pacientes (Fig. 1).

Los fármacos vasoactivos disponibles para el tratamiento de la HVE son la terlipresina, la somatostatina y sus análogos,

Tabla 3. Fármacos para el tratamiento de la hemorragia por varices. Duración del tratamiento 2 - 5 días

Fármaco	Dosis
Terlipresina	Bolos 2 mg/4 h iv durante 2 días. Reducir después a 1 mg/4 h
Somatostatina	Bolo 250 µg iv (puede repetirse hasta 3). Infusión 250 µg/h. Si recidiva o hemorragia activa: Infusión 500 µg/h
Octreótido	Bolo 50 µg. Infusión 25-50 µg/h Menor eficacia demostrada

especialmente el octreótido (Tabla 3). La *terlipresina* es el fármaco del que se dispone de una evidencia clínica y hemodinámica más sólida, con una eficacia hemostática relativamente uniforme entre los diferentes estudios del 80%, y con el que incluso se ha demostrado un incremento en la supervivencia, pero está contraindicada en pacientes con cardiopatía, ya que sus efectos secundarios son similares, aunque más leves, a los de la vasopresina. La *somatostatina* se administra inicialmente en bolo y posteriormente en perfusión continua para conseguir la máxima eficacia. Un estudio reciente ha demostrado que la dosis de 500 µg/h posee una eficacia hemostática superior en los pacientes con sangrado activo en el momento de la endoscopia. Es un fármaco seguro con escasos efectos secundarios (tendencia a hiperglucemia, náuseas cuando se administra en bolo) y prácticamente sin efectos secundarios graves.

Estos fármacos han demostrado un buen control inicial del episodio (superior al 80%) y una disminución de la recidiva precoz cuando son utilizados durante 5 días, con eficacia similar a la escleroterapia y con menos efectos secundarios.

La terapia endoscópica, mediante esclerosis o ligadura con bandas persigue la oclusión por trombosis de la variz sangrante. Su eficacia en el control inicial de la hemorragia es del 80 - 90%, y además reduce el riesgo de recidiva hemorrágica temprana.

La *escleroterapia* ha demostrado un buen control inicial de la hemorragia (80 - 90%) pero puede provocar efectos adversos locales (úlceras esofágicas, estenosis esofágica...) y sistémicos (bacteriemia...), mucho más frecuentes en la de urgencia que en la electiva. La *ligadura endoscópica con bandas elásticas* ha demostrado un mejor control del episodio hemorrágico con menos complicaciones locales. Su uso generalizado es controvertido dada la mayor complejidad técnica, por la presencia de sangre que dificulta la visión, y requiere un personal médico entrenado. La técnica urgente es similar a la electiva, comenzando la ligadura por los cordones situados por encima de la unión esofagogástrica y continuando proximalmente. Los ensayos controlados recientes en que se comparan ambas técnicas endoscópicas en la HVE indican que la ligadura es más eficaz que la escleroterapia en el control inicial del sangrado, especialmente en pacientes con hemorragia activa, con menores efectos adversos, lo que en algunos estudios se traduce en menor mortalidad. Por lo tanto, la terapia endoscópica de elección en pacientes con HVE es la ligadura con bandas, y se reserva la inyección de esclerosante para los casos en que la ligadura no esté disponible o no sea técnicamente posible.

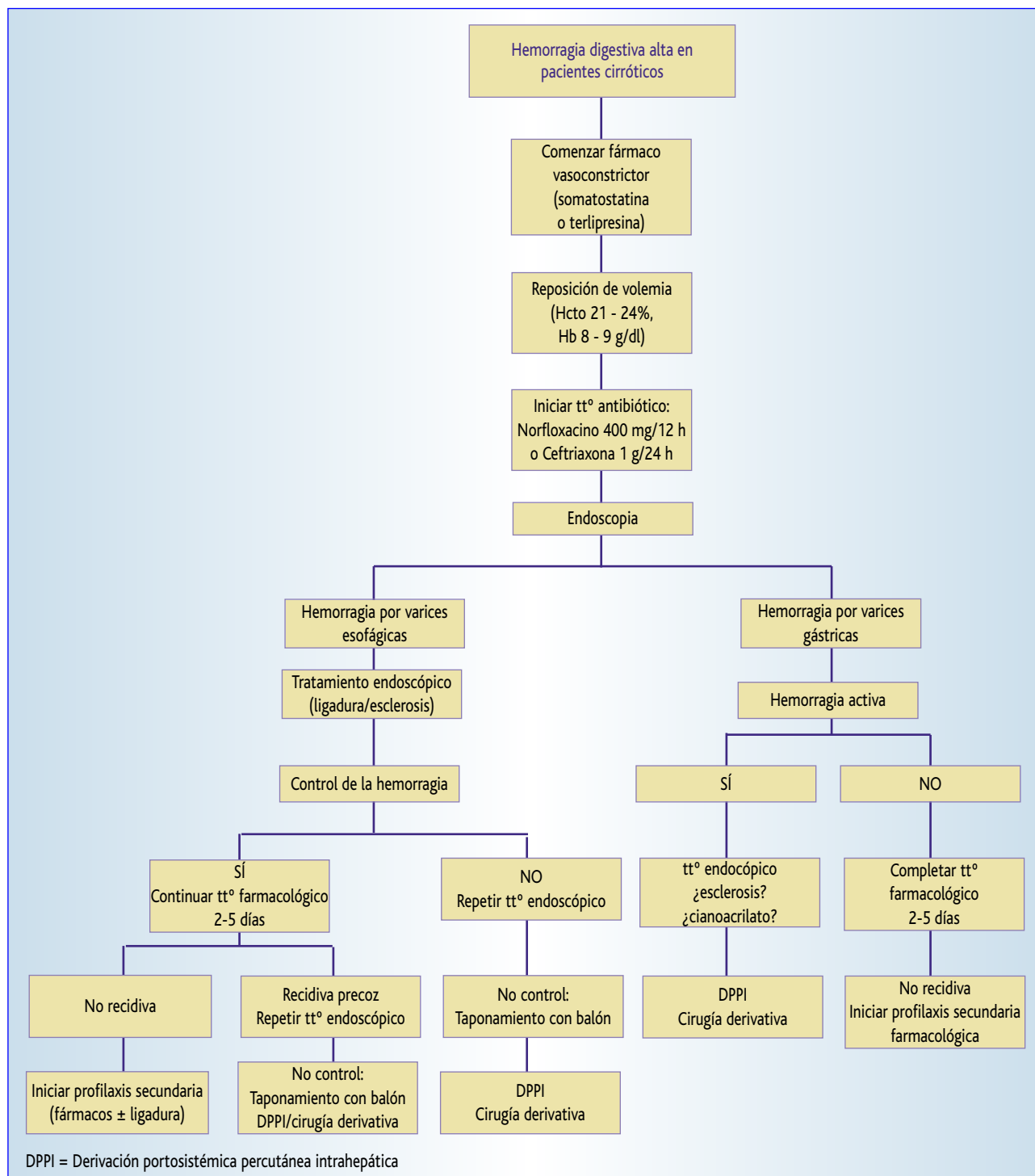


Fig. 1. Manejo de la hemorragia por varices esofágicas (HVE) y gástricas.

El 5 - 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento combinado, bien por fracaso en el control inicial de la hemorragia, bien por recidiva temprana. En caso de fracaso del tratamiento, un segundo intento endoscópico es una alternativa válida. Realizar tratamiento endoscópico de repetición aumenta el número de complicaciones sin aumentar la eficacia. Hay que individualizar la terapia de rescate según la gravedad de la recidiva y el grado de insuficiencia hepática (Fig. 1). El tratamiento derivativo mediante DPPI (derivación

portosistémica percutánea intrahepática), logra el control de la hemorragia en el 95% de los casos. El fundamento de la DPPI en el tratamiento de la hemorragia aguda refractaria por varices es la marcada disminución de la presión portal que produce. En la actualidad la DPPI ha desplazado a la cirugía como terapia derivativa de elección en la mayor parte de los centros, pues a su alta eficacia hemostática se añade la experiencia creciente en su uso y su facilidad de realización (Tabla 4). Con un gradiente porto - cava (GPC) menor

Tabla 4. Indicaciones y contraindicaciones actuales de la DPPI en la hemorragia de origen variceal**Indicaciones****1.- Prevención primaria:**

No existe indicación alguna para la realización de DPPI en la prevención primaria de la hemorragia por varices.

2.- Hemorragia urgente:

Hemorragia aguda refractaria a tratamiento farmacológico y endoscópico, con especial consideración en pacientes Child B y C y en pacientes con varices fúndicas.

3.- Prevención de la recidiva hemorrágica:

Hemorragia recidivante refractaria a tratamiento endoscópico y farmacológico.

Contraindicaciones

1.- Encefalopatía hepática crónica: La DPPI puede empeorar su situación clínica, por lo que debe valorarse la relación riesgo - beneficio del procedimiento.

2.- Insuficiencia cardíaca derecha: La realización de una DPPI puede agravar el cuadro clínico por sobrecarga, por lo que el procedimiento estaría contraindicado en los casos refractarios al tratamiento.

3.- Tumores hepáticos avanzados.

4.- Infecciones graves.

5.- Dificultades técnicas: La presencia de masas intrahepáticas en el trayecto teórico de la derivación, la dilatación marcada de la vía biliar y la trombosis crónica con cavernomatosis portal, son circunstancias que pueden complicar de manera importante la realización de la DPPI, por lo que pueden ser consideradas contraindicaciones de la misma.

de 12 mmHg el riesgo de desarrollar las principales complicaciones del síndrome de hipertensión portal, es decir hemorragia por varices y ascitis, es prácticamente nulo. La utilización de la DPPI ha demostrado un buen control de la hemorragia pero con una mortalidad a las 6 semanas de hasta el 35%. Los factores predictivos de mortalidad después de la DPPI se relacionan con la gravedad de la enfermedad hepática (parámetros de la coagulación, ascitis y encefalopatía), con la presencia de infección bacteriana o con el grado de deterioro general del paciente evaluado por la necesidad de ventilación mecánica o de soporte inotrópico. Es importante destacar que en pacientes con marcado deterioro de la función hepática o con presencia concomitante de infección o disfunción circulatoria grave, el pronóstico es muy desfavorable y probablemente la DPPI deba desaconsejarse.

Estudios recientes parecen sugerir que la realización inmediata de una DPPI en pacientes con hemorragia aguda por varices y marcada elevación de la presión portal, superior a 20 mmHg, proporciona un mejor control de la hemorragia y mayor supervivencia que el tratamiento convencional en este grupo de alto riesgo.

Los efectos secundarios más importantes de la DPPI son el desarrollo de encefalopatía hepática, que aparece en el 30% de los pacientes, principalmente si existe deterioro importante de la función hepática y episodios de encefalopatía previos. Puede llegar a ser de difícil control en un 25% de los pacientes. Es muy frecuente también la disfunción (80% al año de la

derivación), principalmente estenosis de la DDPI, que precisa de control ecográfico mediante doppler e incluso revisión angiográfica periódica. Todos estos datos derivan de la utilización de prótesis no cubiertas, si bien el empleo de prótesis cubiertas de PTFE en los últimos años parece asociarse a una menor probabilidad de disfunción, con una menor incidencia de episodios asociados con hipertensión portal, por lo que posiblemente mejore el pronóstico de estos pacientes a largo plazo, e incluso pueda mejorar su supervivencia. Dada la menor incidencia de disfunción de las prótesis cubiertas se aconseja seguimiento únicamente mediante doppler cada 6 meses para valorar su permeabilidad y sólo si existen datos de disfunción realizar revisión vascular.

Ante una hemorragia masiva refractaria al tratamiento farmacológico y endoscópico se realizará **taponamiento esofágico** con el fin de estabilizar hemodinámicamente al paciente hasta realizar un tratamiento definitivo. Su eficacia hemostática es del 80 - 90%, con una recidiva de hasta el 50% de los casos. Su uso se asocia a complicaciones graves, principalmente neumonía aspirativa y úlceras esofágicas, hasta en un 20% de los pacientes. El tipo de balón a utilizar dependerá del origen de la hemorragia (Tabla 5).

Una nueva posibilidad terapéutica aún en evaluación es la utilización del factor VII recombinante activado en un intento de mejorar el estado de coagulación de estos pacientes. Un estudio controlado ha demostrado que la adición de este factor al tratamiento endoscópico y farmacológico estándar mejora el control inicial de la hemorragia y reduce el resangrado temprano en los pacientes con mayor deterioro de la función hepática (Child - Pugh B - C) si bien estos datos no se han corroborado en un ensayo posterior.

La **hemorragia por varices gástricas** (5 - 10% de los episodios de hemorragia en pacientes con hipertensión portal), tiende a ser menos frecuente que la esofágica, aunque su sangrado es de mayor gravedad. El tratamiento de las varices localizadas en la curvatura menor gástrica, en continuidad con las varices esofágicas es similar al de éstas. Son las varices fúndicas, aisladas o en continuidad con las esofágicas, las que requieren consideraciones específicas. Su fisiopatología es menos conocida que la de las varices esofágicas, y se ha señalado que pueden sangrar aunque el GPVH sea < 12 mmHg.

En pacientes con hemorragia aguda por varices gástricas, el tratamiento inicial consiste en la administración de fármacos vasoactivos. Si la endoscopia demuestra sangrado activo el tratamiento endoscópico de elección es la inyección de adhesivos tisulares (como cianoacrilato) y, en menor medida, ligadura con bandas. En España el uso del cianoacrilato no está extendido, por lo que a estos pacientes con hemorragia refractaria se les suele realizar tratamiento derivativo (DPPI). La DPPI en estos pacientes tiene una eficacia similar a la de las varices esofágicas, con una tasa de control inicial de la hemorragia cercana al 90%. Con frecuencia es necesario realizar embolización de los vasos colaterales que irrigan las varices ya que no suelen desaparecer únicamente con la derivación (Fig. 1).

La **gastropatía hipertensiva** tiene una prevalencia en la cirrosis del 80%, y afecta al fundus fundamentalmente, siendo asin-

Tabla 5. Taponamiento esofágico

Tipo de balón	Indicación	Colocación
<i>Sengstaken - Blakemore</i>	Varices esofágicas	Inflar el balón gástrico con 200 ml de aire y traccionar. Inflar el balón esofágico hasta 40 - 50 mmHg. No precisa tracción continua.
<i>Linton</i>	Varices gástricas	Inflar el balón con 600 ml de aire y traccionar con contrapeso de 1 Kg.
Se aconseja dejar colocado un máximo de 24 horas.		

tomática en la mayoría de los casos. Tiene una incidencia de sangrado agudo de un 2,5% y crónico del 12%. Se distingue entre gastropatía hipertensiva leve (patrón en mosaico), que es la más frecuente y gastropatía hipertensiva grave, cuando aparecen lesiones rojas. Aparece con más frecuencia en los pacientes con mayor deterioro de función hepática y cuando existen varices esofagogástricas de gran tamaño (no existe una clara relación con el grado de presión portal), así como tras la esclerosis de varices esofágicas. La hemorragia de la gastropatía es poco frecuente y ocurre casi exclusivamente en las formas graves, con una menor mortalidad que la HVE (10%) si bien es muy frecuente la recidiva (un 80% a los 2 años). El tratamiento no difiere del indicado para las varices esofágicas: los fármacos vasoactivos constituyen la primera línea de tratamiento (con eficacia del 70 - 100%) y en los casos refractarios, está indicada la DPPI si bien existe menor experiencia.

MANEJO GENERAL Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA AGUDA NO VARICOSA

Introducción

La hemorragia digestiva alta aguda no varicosa (HDANV) es una emergencia médica frecuente, con una incidencia anual que oscila entre 50 y 150 casos por 100.000 habitantes y sigue teniendo una mortalidad elevada (2 - 10%), si bien ésta ha disminuido en los últimos años. Este descenso en la mortalidad probablemente se deba al mejor conocimiento de los factores pronósticos en la HDA, la mejoría de las técnicas endoscópicas (que ha condicionado un notable descenso de la incidencia de recidiva hemorrágica y de la necesidad de tratamiento quirúrgico) y el tratamiento de estos pacientes en Unidades de Sangrantes que comprenden un equipo multidisciplinar con un manejo más homogéneo de esta patología.

La causa más frecuente de HDANV es la úlcera péptica gastroduodenal, que representa alrededor del 50% de los casos, pero también puede ser debida a lesiones agudas de la mucosa gástrica (LAMG), esofagitis, síndrome de Mallory - Weiss, tumores o lesiones vasculares.

Evaluación y tratamiento iniciales

En la **evaluación inicial** del paciente con HD es fundamental centrarnos inicialmente en varios aspectos. En primer lugar debemos realizar una rápida anamnesis que nos permita conocer los antecedentes patológicos (hábitos tóxicos, ingesta de fármacos gastroerosivos, enfermedad ulcerosa previa o hepatopatía) y la forma de presentación de la hemorragia (hema-

temesis de sangre fresca, melenas, vómitos en posos de café). La **exploración física** nos permitirá evaluar signos de hipoperfusión periférica, estigmas de hepatopatía, ictericia o ascitis. En segundo lugar, debemos realizar un **tacto rectal** a fin de detectar sangre en las deposiciones y sus características (melena fresca, hematoquecia, restos melánicos) que nos oriente hacia el posible origen de la misma. Finalmente, debemos realizar la **evaluación hemodinámica** del paciente, mediante la determinación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (Tabla 6). Una vez realizada la evaluación inicial y haber estimado la gravedad de la hemorragia se deben realizar una serie de **medidas generales** que se resumen en la Tabla 7. La colocación de una sonda nasogástrica puede ser útil para la valoración inicial, aunque su beneficio real es controvertido. En pacientes con HDANV se ha sugerido que una conducta restrictiva en la transfusión se asocia a un mejor pronóstico y a una menor incidencia de recidiva hemorrágica. Los valores de hematocrito y hemoglobina se equilibran rápidamente después de la transfusión de concentrados de hematíes, de manera que el valor obtenido a los 15 minutos de finalizada la transfusión es similar al observado a las 24 horas. La ingesta oral no parece tener ninguna influencia sobre la evolución de la hemorragia y el riesgo de recidiva, sin embargo, en aquellos pacientes con lesiones de alto riesgo de recidiva, parece aconsejable mantener el ayuno o una ingesta líquida durante las primeras 12 - 24 horas, para no interferir en una posible endoscopia terapéutica o cirugía urgente.

La administración de un bolo único de eritromicina (250 mg intravenosos) entre 30 y 60 minutos antes de la realización de la endoscopia, puede ayudar a conseguir una mejor visualización de la cavidad gástrica durante la endoscopia, dado su efecto procinético, sin embargo, esta medida no ha demostrado mejorar sustancialmente la rentabilidad diagnóstica de la endoscopia ni mejorar la evolución de los pacientes.

La **endoscopia digestiva alta** realizada de forma precoz nos permite estratificar a los pacientes según su riesgo, realizando tratamiento hemostático en aquellas lesiones de alto riesgo, lo que disminuye la recidiva, la cirugía y la mortalidad o por el contrario dar de alta precozmente a pacientes con lesiones de bajo riesgo. La endoscopia inicial debe realizarse tan pronto como sea posible, idealmente dentro de las 6 (endoscopia precoz) a 12 horas siguientes al ingreso, y nunca después de 24 horas, porque disminuye notablemente el rendimiento diagnóstico. En algunas situaciones debe considerarse el riesgo que supone la realización de una endoscopia urgente: pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia respiratoria grave y los que se han sometido a cirugía reciente;

Tabla 6. Evaluación hemodinámica de la gravedad de la hemorragia

Gravedad de la hemorragia	Alteraciones hemodinámicas
Hemorragia leve	PAS > 100 mmHg y FC < 100 lpm
Hemorragia grave	PAS < 100 mmHg y/o FC > 100 lpm Signos de hipoperfusión periférica Ortostatismo (aumento de FC ≥ 20 lpm o descenso de PAS ≥ 20 mmHg en bipedestación)

en estos casos siempre debe sopesarse el beneficio potencial frente al riesgo e individualizar la indicación.

Estratificación de grupos de riesgo

El principal factor pronóstico de mortalidad es la recidiva precoz de la hemorragia, que ocurre en el 20% de los pacientes, lo que explica la importancia de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de recidiva. Los factores pronósticos independientes identificados para la mortalidad y la recidiva se exponen en la Tabla 8. Los signos endoscópicos de hemorragia reciente son el principal factor pronóstico de recidiva de la hemorragia. Las lesiones ulcerosas se clasifican, según su aspecto endoscópico, de acuerdo con la **clasificación de Forrest** (Tabla 9), que se asocian a un riesgo de recidiva distinto considerándose de alto riesgo las lesiones Forrest IA, IB, IIA y IIB.

Para estimar el riesgo de un paciente cuando ingresa por una HDANV podemos utilizar el **índice de Rockall** (Tabla 10), que es el índice pronóstico más conocido. La ventaja principal de este índice es que permite diferenciar claramente a dos grupos de pacientes: unos con un riesgo muy bajo (recidiva inferior al 5%, mortalidad 0,1%) para los cuales se sugiere el alta precoz y tratamiento ambulatorio; otros con riesgo alto (recidiva superior al 25%, mortalidad del 17%), que deben vigilarse más estrechamente. Un inconveniente de este índice es que procede de una época en la que no se utilizaba de forma habitual la terapia endoscópica, por lo que tanto la recidiva como la mortalidad pueden estar sobreestimadas. De acuerdo con la puntuación obtenida, los pacientes se clasifican en tres grupos de riesgo (bajo: puntuación ≤ 2; intermedio: puntuación de 3 - 4; alto: puntuación de 5 - 11), aunque los pacientes en los que la endoscopia no identifica ninguna lesión, pero el estómago está lleno de sangre fresca o el hematocrito es < 30% o han presentado hipotensión (PAS < 100 mmHg) pasarán de riesgo bajo a intermedio. El **índice de Blatchford** es una herramienta de estratificación de riesgo basada únicamente en variables clínicas y de laboratorio, que también se utiliza para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo al ingreso (puntuación de 0 a 23) (Tabla 11).

Tratamiento farmacológico

El ácido gástrico y la pepsina alteran el mecanismo normal de formación del coágulo en la lesión sangrante y aceleran el proceso de fibrinólisis. En un medio ácido con un pH gástrico de 6 se prolonga el tiempo de formación del agregado plaquetario y

Tabla 7. Medidas generales en la hemorragia digestiva alta

Actuaciones iniciales

Catéteres venosos: 2 vías periféricas gruesas (16 - 18 G)
Reserva de concentrados de hematíes
Análítica completa (hemograma, coagulación, bioquímica general)
Sonda nasogástrica (opcional)
Reposición de la volemia
En hemorragia grave valorar: oxigenoterapia, vía central, sonda vesical, intubación orotraqueal o necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos

Transfusión

Valorar transfusión de concentrados de hematíes con Hcto < 25% o Hb < 8 g/dl
Valorar transfusión de plasma fresco congelado en caso de politransfusión (6 o más concentrados en 24 horas)

Control de constantes vitales

Alimentación: ayuno o dieta líquida las primeras 24 horas

Medicación

Dosis única de eritromicina iv (250 mg) 30 - 60 minutos antes de la endoscopia si sospecha de hemorragia activa
IBP (80 mg en bolo, seguido de infusión continua de 8 mg/h) hasta la realización de la endoscopia si sangrado importante

Endoscopia precoz (primeras 24 horas)

Estratificación del riesgo (Rockall, Blatchford)

Tabla 8. Factores pronósticos de mortalidad y recidiva en la HDANV

Factores clínicos

Edad > 60 años
Shock hipovolémico
Enfermedades asociadas:
Cardiopatía isquémica
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Diabetes mellitus
Alteraciones neurológicas
Neoplasias
Anticoagulación

Factores endoscópicos

Tipo de lesión sangrante (mayor en úlceras pépticas que en Mallory-Weiss o erosiones gástricas).
Localización de la úlcera:
Curvatura menor gástrica (parte alta)
Bulbo duodenal (cara posterior)
Tamaño de la úlcera > 2 cm (factor predictivo independiente de fracaso del tratamiento endoscópico).
Signos endoscópicos de hemorragia reciente (clasificación de Forrest)

Tabla 9. Clasificación endoscópica de lesiones ulcerosas (Forrest)

Forrest	Hallazgo endoscópico	Recidiva hemorrágica
<i>Hemorragia activa</i>		
Ia	Hemorragia a chorro	55%
Ib	Hemorragia en babeo	50%
<i>Hemorragia reciente</i>		
IIa	Vaso visible sin sangrado	43%
IIb	Coágulo adherido	22%
IIc	Hematina	7%
<i>Ausencia signos de sangrado</i>		
III	Fibrina	2%

del coágulo de fibrina, mientras que a un $\text{pH} \leq 5$ estos procesos hemostáticos están completamente abolidos. Los fármacos antisecretores actuarían aumentando el pH intragástrico (de forma ideal por encima de 6) para optimizar los mecanismos hemostáticos sobre la lesión, siendo los más utilizados los antagonistas de los receptores H_2 , los inhibidores de la bomba de protones y la somatostatina y análogos.

Antagonistas de los receptores H_2 (ranitidina, famotidina, cimetidina y nizatidina)

Estos fármacos, administrados por vía intravenosa, causan un aumento discreto y fluctuante del pH intragástrico (en torno a 4), con el desarrollo rápido de tolerancia farmacológica, lo que ocasiona una disminución de su potencia antisecretora a partir del tercer día de tratamiento. Los múltiples estudios realizados con estos fármacos no han conseguido demostrar ningún efecto beneficioso sobre la recidiva hemorrágica, la necesidad de cirugía o la mortalidad.

Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol)

Numerosos estudios han confirmado que, tanto el omeprazol como el pantoprazol y el esomeprazol, administrados en forma de bolo intravenoso de 80 mg, seguido de una infusión continua de 8 mg/h, consiguen un $\text{pH} > 6$ durante más del 90% del tiempo de administración.

La administración de estos fármacos sin asociarse a tratamiento endoscópico, puede tener un papel en aquellas úlceras sin sangrado activo, pero con estigmas de hemostasia reciente, disminuyendo la recidiva hemorrágica frente a placebo, pero no en los pacientes con sangrado activo. El primer estudio en demostrar la eficacia del tratamiento complementario con omeprazol intravenoso a dosis altas durante las primeras 72 horas tras la terapia endoscópica en hemorragias por úlceras gastroduodenales de alto riesgo, fue publicado por Lau JY en el año 2.000. En este estudio se observó una menor incidencia de recidiva hemorrágica en el grupo tratado con omeprazol (4,2 frente al 20%; $p < 0,001$), lo que se asoció a una menor necesidad de transfusión y de cirugía, así como a una menor mortalidad, si bien en los dos últimos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estudios posteriores similares

en población no asiática han tenido resultados contradictorios. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en población mayoritariamente europea (Sung JY), utilizando esomeprazol a dosis altas frente a placebo tras tratamiento endoscópico en pacientes con lesiones endoscópicas de alto riesgo, que ha demostrado una menor recidiva hemorrágica a las 72 horas (5,9 frente al 10,3%; $p = 0,026$) que se mantenía a los 30 días; esomeprazol además redujo la necesidad de retratamiento endoscópico (6,4 frente a 11,6%; $p = 0,012$), cirugía (2,7 frente a 5,4%) y mortalidad (0,8 frente a 2,1%), aunque las diferencias entre las dos últimas no fueron significativas. Recientes metaanálisis (Bardou, Leontiadis) han demostrado que los IBP disminuyen significativamente el riesgo de resangrado por úlcera péptica (odds ratio 0,4; IC 95% 0,24 - 0,67), la necesidad de cirugía urgente (odds ratio 0,5; IC 95% 0,33 - 0,76) y la mortalidad (odds ratio 0,53; IC 95% 0,31 - 0,91). Sin embargo, el descenso en la mortalidad únicamente se observó en pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo de recidiva en los que previamente se había realizado tratamiento endoscópico, lo que apoya el empleo del tratamiento farmacológico como adyuvante al tratamiento endoscópico pero no como sustituto.

En base a los estudios mencionados el nuevo Consenso Internacional sobre el tratamiento de la HDA péptica, publicado en enero de 2.010, recomienda mantener el tratamiento con IBP a dosis altas, en perfusión continua, durante los tres primeros días tras el tratamiento endoscópico en los pacientes de alto riesgo, que es el tiempo en el que hay mayor riesgo de recidiva hemorrágica.

Somatostatina y octreótido

La somatostatina y sus análogos tienen acción antisecretora y vasoconstrictora de la circulación esplácnica, motivo por el cual se han utilizado en el tratamiento de la HDANV. Sin embargo, su utilidad es controvertida, ya que los estudios con un mayor número de pacientes no demuestran diferencias significativas respecto a placebo, ni en recidiva hemorrágica ni en supervivencia.

Tratamiento endoscópico

El desarrollo de las técnicas endoscópicas en los últimos años, ha supuesto un gran avance en el manejo de las lesión-

Tabla 10. Índice de Rockall (clasificación en grupos de riesgo)

Variables	0	1	2	3
Edad (años)	< 60	60 - 79	≥ 80	
Shock	No	Taquicardia (FC > 100 lpm)	Hipotensión (PAS < 100 mmHg)	
Comorbilidad	Ninguna		ICC Cardiopatía isquémica	IR Cirrosis Neoplasias
Diagnóstico	Mallory Weiss Sin lesiones Sin signos HR	El resto	Neoplasia EGD	
Signos de hemorragia reciente	Sin estigmas Hematina		Sangre fresca Hemorragia activa VVNS Coágulo	

ICC: Insuficiencia cardíaca; IR: Insuficiencia renal; HR: Hemorragia reciente; EGD: Esófago - gastro - duodenal; VVNS: Vaso visible no sangrante.

Tabla 11. Índice de Blatchford

Variables	0	1	2	3	4	6
Urea (mg/dl)	< 18,5		≥ 18,5	≥ 23	≥ 29	≥ 70
Hb (g/dl)	≥ 13	≥ 12	< 23	< 29	< 70	
Hombres		< 13		≥ 10		< 10
Hb (g/dl)	≥ 12	≥ 10		< 12		
Mujeres		< 12				< 10
TAS	≥ 110	≥ 100	≥ 90	< 90		
(mmHg)		≤ 109	≤ 99			
FC	< 100	≥ 100				
Melena	No	Sí				
Síncope	No		Sí			
Enfermedad hepática	No		Sí			
Insuficiencia cardíaca	No		Sí			

nes sangrantes, de forma que se ha reducido la incidencia de recidiva hemorrágica en las lesiones de alto riesgo hasta el 15 - 20% actual, la necesidad de cirugía a menos del 5% y la mortalidad.

Indicaciones

El tratamiento endoscópico es de primera elección en la úlcera péptica gástrica o duodenal con estigmas de sangrado (hemorragia activa, vaso visible no sangrante o coágulo adherido que no se desprende con los lavados) y en el Mallory Weiss con estigmas de hemostasia reciente. En la úlcera esofágica, esofagitis, Dieulafoy y angiodisplasias, no se ha demostrado en ensayos controlados la eficacia del tratamiento endoscópico, pero existen evidencias suficientes para aplicarlo si encontramos estigmas de hemorragia reciente. En los pacientes con neoplasia esofágica o gástrica con hemorragia activa, el tratamiento endoscópico debería individualizarse según el pronóstico de la enfermedad de base, y considerar otros tratamientos alternativos como la cirugía o la radioterapia hemostática.

Técnica hemostática

En los últimos años se han desarrollado un gran número de técnicas endoscópicas que permiten realizar hemostasia en las lesiones sangrantes. Las más utilizadas son las siguientes:

- **Técnicas de inyección:** Se utilizan sustancias hemostáticas en la base de la úlcera (adrenalina, polidocanol, alcohol, suero salino o trombina), con lo que obtenemos compresión sobre el vaso, vasoconstricción o trombosis venosa o arterial. La más utilizada es la inyección de adrenalina diluida con suero salino (1/10.000), sola o en combinación con otra sustancia de inyección u otra técnica hemostática. Recientes estudios demuestran que la combinación de dos técnicas hemostáticas reducen el resangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad.
- **Electrocoagulación y termocoagulación:** Ambas consiguen la coagulación tisular mediante la aplicación de calor.
- **Técnicas mecánicas:** Fundamentalmente clips hemostáticos y bandas elásticas. La utilización de clips en lesiones con hemorragia activa, asociadas habitualmente con la inyección de adrenalina diluida, consiguen una alta tasa

de éxito en el control de la hemorragia, y pueden tener un papel importante de futuro en el tratamiento de las lesiones de Dieulafoy y Mallory - Weiss.

- **Fotocoagulación con láser (argón o ND - YAG):** Tienen una eficacia elevada, aunque su utilización está limitada por el coste del equipamiento, la dificultad de traslado del mismo y la necesidad de una mayor experiencia para su empleo, por lo que no se consideran técnicas de primera elección.

Factores de riesgo de fracaso del tratamiento endoscópico

Los factores predictivos independientes de fracaso del tratamiento endoscópico son: presentación con shock hipovolémico, presencia de enfermedades asociadas graves, localización de la úlcera (cara posterior de bulbo duodenal y parte alta de la curvadura menor gástrica), tamaño de la úlcera superior a 2 cm y hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica. En estos casos podría considerarse la posibilidad de retratamiento endoscópico precoz, realizando una segunda endoscopia en las primeras 24 horas ("second look"), para prevenir la recidiva si bien esta medida es controvertida y no se recomienda en la práctica clínica diaria.

Tratamiento de la recidiva hemorrágica

Se define la recidiva hemorrágica como la presencia de hematemesis o de signos de actividad hemorrágica (aspirado gástrico hemático y/o melenas) asociados a signos de hipovolemia ($PAS < 100$ mmHg y/o $FC > 100$ lpm) y/o anemia (descenso de la hemoglobina > 2 g/dl) en un período inferior a 12 horas.

Ante un paciente con recidiva hemorrágica debemos intentar un segundo tratamiento endoscópico, como demostró el trabajo de Lau, en el que se objetivó el control de la hemorragia en el 73% de los pacientes tratados con endoscopia frente al 93% de los tratados con cirugía, siendo similares los requerimientos transfusionales y la mortalidad (10 frente a 18%), pero con menor número de complicaciones (13 frente a 36%).

Ante un segundo fallo del tratamiento endoscópico deberemos indicar la cirugía urgente o la embolización arterial. La **cirugía** de la HDANV se limita a conseguir la hemostasia, ya que para la cicatrización y la prevención de la recurrencia disponemos de un tratamiento farmacológico muy eficaz, basado en inhibidores de la bomba de protones y/o la erradicación de *Helicobacter pylori* si éste está presente. La **arteriografía con embolización transarterial** es un método seguro y eficaz para tratar hemorragias en las que no se ha localizado el punto de sangrado o refractarias al tratamiento endoscópico. El material utilizado suele ser Gelfoam, cianoacrilato y/o coils. El control de la hemorragia se logra en un 52 - 94%, con necesidad de repetir la embolización en aproximadamente un 10% de los pacientes. La mayoría de los centros reservan la embolización para la recidiva hemorrágica en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Un análisis retrospectivo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la embolización y la cirugía en la incidencia de resangrado (29 y 23,1%), la necesidad de nueva cirugía (16,1 y 30,8%) y la mortalidad (25,8 y 20,5%), a pesar de la edad más avanzada y la mayor

prevalencia de enfermedad cardíaca en los pacientes que se embolizaron.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Introducción

Se denomina hemorragia digestiva baja (HDB) a aquella que se origina a partir de lesiones situadas por debajo del ligamento de Treitz. Aunque en algunas ocasiones se presenta de forma crónica, generalmente como anemia ferropénica, en la mayoría lo hace de forma aguda manifestándose como rectorragia o hematoquecia y, más raramente, como melenas. La gran mayoría de los episodios tienen su origen en lesiones situadas en el colon, siendo menos frecuentes las lesiones del intestino delgado. La incidencia anual de HDB se estima entre 20 y 27 casos por 100.000 habitantes/año y es mucho menos frecuente que la hemorragia digestiva alta, de forma que supone entre 1/5 y 1/3 de ésta. Es más frecuente en el varón que en la mujer y su incidencia aumenta con la edad, habitualmente por encima de los 75 años, lo que probablemente revela la mayor prevalencia en grupos de edad de las lesiones causales más frecuentes. Su mortalidad global es inferior al 5%.

Existen dos factores que van a influir de manera importante en el manejo diagnóstico y terapéutico de la HDB, que son su gravedad y su tendencia evolutiva. Dentro de las **formas evolutivas** de la HDB se pueden diferenciar varios grupos. La mayoría de las hemorragias se **autolimitan** espontáneamente o bajo tratamiento conservador. Se considera un episodio como autolimitado cuando la tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y las cifras de hemoglobina se mantienen estables y no hay exteriorizaciones hemorrágicas por un período de 24 horas. Sólo un 10 - 15% de los mismos son **persistentes**, si se mantienen signos de hemorragia activa por un período más largo, o **recidivantes**. Se considera **recidiva** a la reaparición de la hemorragia en los diez días siguientes a su autolimitación inicial.

Causas de hemorragia digestiva baja (Tabla 12)

Enfermedad diverticular del colon

Es la causa más frecuente de HDB en la población adulta y supone hasta el 40% de todos los episodios. Se estima que están presentes hasta en un 45% de la población de edad y aproximadamente un 17% de los enfermos con enfermedad diverticular presentarán algún episodio de HDB. Hay que considerar, sin embargo, que la presencia de divertículos en un enfermo con HDB no es un dato patognomónico de su papel causal dada su elevada prevalencia, de forma que si no existen signos directos de sangrado, una proporción de estos enfermos pueden sangrar por otra lesión. La hemorragia se produce por la rotura de las ramas intramurales de la arteria marginal (vasos rectos) por la distorsión debida a la tracción a que son sometidos por la herniación de la mucosa a través de una zona de debilidad de la pared colónica. Son más frecuentes en el colon izquierdo, donde suelen sangrar en forma de hemorragia crónica o pequeños episodios de hemorragia aguda. Cuando la hemorragia es masiva, su origen suele estar

Tabla 12. Principales causas de HDB según edad

Niños	Adolescentes	Adultos	Ancianos (> 65 años)
Divertículo de Meckel	Divertículo de Meckel	Enfermedad diverticular de colon	Enfermedad diverticular de colon
Enfermedad inflamatoria (colitis ulcerosa)	Enfermedad inflamatoria (colitis ulcerosa)	Enfermedad inflamatoria (colitis ulcerosa - enfermedad de Crohn)	Isquemia intestinal
Pólipos juveniles	Pólipos en colon y recto	Pólipos en colon y recto	
Reduplicación intestinal	Enterocolitis infecciosa	Cáncer colorrectal	Cáncer colorrectal
Malformaciones vasculares	Malformaciones vasculares	Patología orificial	
	Fiebre tifoidea	Fiebre tifoidea	Angiodisplasia
		Angiodisplasia	

en más del 70% de los casos en el colon derecho. Un 80% de los episodios se autolimitan, aunque existe un riesgo de recidiva de aproximadamente un 25% a los cuatro años.

Malformaciones vasculares

Se trata de lesiones arteriovenosas degenerativas adquiridas cuya prevalencia aumenta en sujetos de edad avanzada, situándose entre el 2% y el 30% en los mayores de 50 años. Originan entre un 3% y un 12% de los episodios de HDB. Con frecuencia se asocian a otras enfermedades como enfermedad arteriosclerótica, estenosis aórtica, insuficiencia renal crónica, enfermedades del colágeno o cirrosis hepática. Su localización más habitual es el ciego y colon derecho y con frecuencia son múltiples. Por su origen venoso se manifiestan generalmente en forma de hemorragia leve o moderada, con frecuencia intermitente, y puede presentarse también como hemorragia crónica, aunque hasta un 10 - 15% de los episodios pueden ser graves. Tienen una alta tendencia a la autolimitación, con cifras del 85 - 90%, pero igualmente muestran recurrencias frecuentes del orden del 25 - 85%. De igual modo que sucede con los divertículos, a veces es un hallazgo en enfermos que nunca han sangrado por lo que su mera presencia no establece la causalidad del episodio.

Colitis isquémica

Es una causa frecuente de HDB en el anciano, representando entre el 3 - 9% de las HDB. Típicamente cursa con dolor, generalmente en el cuadrante inferior izquierdo, acompañado de diarrea sanguinolenta y rectorragia, si bien la hemorragia no suele ser generalmente profusa y la hematoquecia franca no es un hecho habitual. Las regiones más frecuentemente afectadas son el ángulo esplénico, colon descendente y sigma, y en la colonoscopia aparecen úlceras serpinginosas además de edema mucoso, descenso de la motilidad colónica e incluso hemorragia intramural con equimosis y petequias.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerosa (CU) responde del 2 - 8% de los casos de HDB aguda y la enfermedad de Crohn de menos del 2%. Aunque generalmente se manifiesta como diarrea sanguinolenta, puede en ocasiones presentarse como HDB franca que puede ser grave hasta en un 6% de los casos. Algunos autores consideran el riesgo mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn que en los portadores de una CU debido a que

aquella se caracteriza por una inflamación transmural y pueden existir úlceras profundas.

Neoplasias y pólipos de colon

Tanto los pólipos como el cáncer de colon pueden ser causa de HDB, si bien en la mayoría de los casos se trata de sangrado crónico o hemorragias leves recurrentes, siendo infrecuente que se manifieste como hematoquecia franca o episodios graves. Los pólipos se han implicado en el 5 - 11% de las causas de HDB aguda. Si se trata de un enfermo sometido recientemente a una polipectomía endoscópica, hay que considerar la existencia de una **hemorragia postpolipectomía**, que es la complicación más frecuente de esta terapéutica con una incidencia que oscila entre el 0,2% y el 3%. Aunque habitualmente es inmediata tras la resección, lo que posibilita su tratamiento endoscópico "in situ", puede manifestarse de manera diferida varios días después de la extirpación.

Patología anorrectal

Tanto las hemorroides, como las fisuras o fístulas anales pueden provocar sangrado, pero generalmente se trata de pequeñas pérdidas intermitentes que acompañan a una deposición normal o sólo mancha el papel. Sin embargo, a veces pueden ser causa de HDB significativa, estimándose que pueden suponer en su conjunto hasta un 10% de estos episodios. Por ello, la exploración anorrectal es obligada en todo enfermo con HDB. Sin embargo, su presencia rara vez elimina totalmente la posibilidad de una lesión más proximal y, por lo tanto, su hallazgo no excluye generalmente la evaluación del resto de colon.

Otras lesiones colónicas

La *ingesta de AINE* tiene una relación claramente establecida con lesiones gastroduodenales y del intestino delgado. Sin embargo, en los últimos años esta asociación se ha trasladado también al colon. Los enfermos con HDB tienen una probabilidad doble de haber tomado AINE que aquellos que no han sangrado y entre los enfermos con hemorragia diverticular este antecedente se ha constatado hasta en el 92% de los enfermos. La *colitis por irradiación* se produce tras irradiación pélvica, generalmente por neoplasias del área genital femenina o de próstata, y afecta más frecuentemente a la región rectosigmoidea. Con frecuencia los síntomas aparecen meses e incluso años después del tratamiento. Otras lesiones reseñables son las *úlceras rectales o colónicas*, las *varices colónicas* o las *fístulas aortocolónicas*.

Hemorragia procedente del intestino delgado

Estas lesiones son poco frecuentes. Entre ellas las más importantes son las *malformaciones vasculares*, que suponen hasta un 70 - 80% de las causas de HDB situadas en el intestino delgado. Otras son los *pólipos y tumores* de pequeño tamaño y los *divertículos*. El divertículo de Meckel es la causa más frecuente de HDB en el niño, pero puede manifestarse también en el adolescente o adulto joven, por lo que debe tomarse en consideración en este grupo de edad.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la HDB se dispone de diferentes pruebas cuya rentabilidad diagnóstica depende de su utilización apropiada, según la gravedad y la evolución de la hemorragia.

Colonoscopia

Actualmente se considera la técnica inicial de elección, aunque se aconseja no realizarla hasta que el enfermo se encuentre hemodinámicamente estabilizado. La preparación puede llevarse a cabo mediante solución de polietilenglicol administrada por vía oral o sonda nasogástrica en un período de 4 - 6 horas, una vez que las maniobras de reanimación han concluido. No existen datos que sugieran que el lavado colónico pueda exacerbar o reactivar el sangrado. Cuando se realiza con carácter precoz, en las primeras 24 horas tras la presentación clínica, ofrece un diagnóstico positivo en un promedio del 68% de los casos (48% - 90%) con una baja tasa de complicaciones del 0 - 1,3%. Además, permite establecer el diagnóstico de certeza (si se encuentran estigmas directos de sangrado) o de probabilidad en cuanto al que sea el origen del sangrado y ofrece información pronóstica, ya que se ha demostrado que la existencia de estigmas recientes de sangrado conlleva un mayor riesgo de persistencia o recidiva en la hemorragia diverticular. Se consideran *estigmas directos de sangrado* la presencia de sangrado activo, la existencia de un vaso no sangrante o la visualización de un coágulo reciente adherido. Otros signos pueden tener *valor de probabilidad* de que la lesión es causa del sangrado. El hallazgo de sangre fresca en un segmento del colon con una lesión potencialmente sangrante sugiere una relación causal. La ausencia de sangre en el íleon distal, tras ileoscopia, con presencia de sangre en colon permite sospechar que éste es el origen. De igual forma, la presencia de sangre en el efluente procedente de la válvula ileocecal, es indicativa de una hemorragia procedente del intestino delgado. Finalmente permite también efectuar una terapéutica endoscópica sobre la lesión hallada, con lo que disminuye el riesgo de recidiva.

Diversas técnicas endoscópicas se han empleado en el tratamiento de la hemorragia digestiva baja, incluyendo métodos de coagulación y de inyección. Tanto los métodos de coagulación como la inyección de adrenalina se han mostrado eficaces en el control de la hemorragia diverticular, aunque las series comunicadas incluyen escaso número de casos. Las lesiones vasculares son generalmente susceptibles de tratamiento endoscópico, siendo los métodos de coagulación (electrocoagulación, termocoagulación, coagulación por gas argón) los más empleados. Se recomienda, sobre todo en lesiones gran-

des, iniciar el tratamiento por la periferia para obliterar los vasos que la alimentan, procediendo finalmente a la coagulación del centro a fin de evitar una hemorragia inducida. Dado que predominan en colon derecho donde la pared es más delgada, se aconseja emplear potencias bajas a fin de minimizar el riesgo de perforación. Cuando se produce una hemorragia postpolipectomía inmediata se recomienda atrapar el pedículo con el asa y mantener la compresión o volver a cortar un poco más abajo para asegurar su coagulación. Si se presenta de forma diferida, ya sin pedículo, se pueden emplear métodos de coagulación con/sin inyección de adrenalina, colocación de una banda o de un hemoclip.

Arteriografía

Puede ser útil en los casos en los que la colonoscopia no es diagnóstica, cuando la hemorragia persiste o si ésta es masiva. Precisa que el flujo de extravasación del contraste hacia la luz intestinal sea de al menos 0,5 - 1 ml/minuto. Su sensibilidad media es del 47% (27% - 77%). Los estudios que muestran las cifras más elevadas, entre el 61% y 77%, son los que realizan el estudio sólo en enfermos que se encuentran con sangrado activo con compromiso hemodinámico o con un estudio isotópico que muestra una extravasación inmediata. Su tasa de complicaciones, en su vertiente diagnóstica, se sitúa entre el 2 - 4%, generalmente en forma de reacciones alérgicas al contraste, fallo renal inducido por el contraste, hemorragia de la punción arterial o embolismo por el desprendimiento de trombos.

Al igual que la colonoscopia, permite realizar terapéutica angiográfica en caso de estudio positivo. Las técnicas más empleadas son las de embolización supraselectiva del vaso sangrante con diversos materiales. De esta forma se consigue una alta tasa de control del sangrado activo (71 - 100%). En el colon se ha descrito como complicación la isquemia segmentaria, que puede evolucionar a perforación o estenosis, lo que se ha puesto en relación con la relativa escasez de circulación colateral existente en el colon.

Estudio con isótopos radiactivos

Tiene una eficacia diagnóstica similar a la de la angiografía y precisa un débito de sangrado sensiblemente inferior (0,1 - 0,4 ml/minuto) para que la extravasación de isótopo pueda ser positiva. De los dos tipos de radioisótopos utilizados, coloide sulfuro de Tc^{99m} y hematíes marcados con Tc^{99m} , se aconseja emplear el último, pues permanece hasta 24 - 48 horas en el torrente sanguíneo y diferentes estudios han probado su supremacía diagnóstica. Su sensibilidad se sitúa en el 45% (26% - 78%) y su rendimiento diagnóstico aumenta si se seleccionan para su realización los enfermos cuando están con sangrado activo y presentan hematoquezias o rectorragias profusas. La técnica es más económica que la angiografía y prácticamente inocua. Tiene como inconvenientes carecer de posibilidades terapéuticas y presentar alrededor de un 25% de fallos para localizar adecuadamente la hemorragia, sobre todo cuando la extravasación aparece tardíamente ya que para entonces el peristaltismo puede haberla alejado de la región original. Esta limitación aconseja no realizar cirugía urgente basándose exclusivamente en la información aportada por la gammagrafía. Por requerir un débito de sangrado sensiblemente inferior que el que precisa la angiografía para detectar

hemorragia activa, se ha preconizado como un buen procedimiento para optimizarla. Es improbable que un estudio isotópico negativo, en ausencia de afectación hemodinámica o exteriorizaciones profusas, se siga de una angiografía diagnóstica y es habitual que aumente el rendimiento de esta técnica si el estudio isotópico demuestra una extravasación inmediata tras la introducción del marcador. El pertenectato de Tc^{99m} es el examen de elección cuando se sospecha una hemorragia por divertículo de Meckel, con una sensibilidad diagnóstica del 75% - 85% y una especificidad del 95%.

Enteroscopia

La técnica más empleada es la tipo "push" mediante la cual un largo endoscopio es introducido por la boca alcanzando una longitud variable de intestino delgado explorado. Una alternativa aceptable si no se dispone de un enteroscopio es realizar la exploración con un colonoscopio, aunque el segmento intestinal explorado es menor. En los últimos años se ha desarrollado la enteroscopia de doble balón, que permite explorar un tramo más largo de intestino delgado, aunque es una exploración larga, que no está disponible en todos los hospitales y molesta para el enfermo. Las lesiones más frecuentemente halladas son las lesiones vasculares. Un alto porcentaje de las lesiones halladas se encuentran, sin embargo, al alcance de un endoscopio alto convencional.

Tomografía computarizada helicoidal

Puede ser de utilidad en hemorragias masivas, una vez estabilizado el paciente, ya que puede encontrarse extravasación activa de contraste (0,07 ml/min) que oriente al origen de sangrado y su potencial tratamiento (embolización mediante arteriografía o cirugía). Puede además visualizar anomalías vasculares, alteraciones morfológicas y vasculares de la pared intestinal.

Cápsula endoscópica

En los últimos años cada vez hay más estudios que demuestran su utilidad en la filiación de lesiones de intestino delgado, siendo en este momento la técnica de elección. En una técnica inocua, aunque su principal inconveniente es que no permite la realización de biopsias o de terapéutica, por lo que precisa de la disponibilidad de un enteroscopio para tratar la lesión.

Laparotomía exploradora

En caso de hemorragia grave persistente, si los anteriores procedimientos no han logrado revelar el origen del sangrado o la gravedad del cuadro no admite espera, se puede considerar la intervención quirúrgica urgente con fines diagnósticos y terapéuticos. En estos casos, aunque las maniobras quirúrgicas como la palpación o transiluminación pueden hallar la lesión, debe contarse con una endoscopia intraoperatoria.

Manejo inicial y secuencia diagnóstica

Evaluación clínica

Todo enfermo con HDB debe ser sometido a una historia clínica y exploración física orientadas a realizar un diagnóstico

sindrómico. En ella se debe incluir las características del sangrado y la presencia de síntomas asociados, como dolor abdominal, cambios recientes en el ritmo intestinal, fiebre o pérdida de peso. Se debe incidir en la existencia de antecedentes recientes o remotos que puedan tener relevancia, como son episodios previos de sangrado, cirugía abdominal o vascular, polipectomía endoscópica o una historia de irradiación pelviana. Finalmente, hay que considerar la ingesta de medicamentos como AINE, antiagregantes o anticoagulantes. La exploración física debe incluir una evaluación de la gravedad mediante determinación de parámetros hemodinámicos (TA, FC y cambios posturales), un examen físico general y una cuidadosa exploración anorrectal. Los estudios iniciales de laboratorio deben incluir un hemograma completo, determinación de electrolitos, urea y creatinina, estudio de coagulación y dejar sangre cruzada para eventuales requerimientos transfusionales.

Exclusión de un origen alto

Aunque la hematoquecia suele indicar una lesión sangrante situada en el recto o colon, una hemorragia profusa de tramos más altos puede exteriorizarse de esta forma en relación con un tránsito acelerado debido a una hemorragia copiosa. Hasta un 11% de las hematoquecias tienen su origen en el tramo digestivo superior. En estos casos existen por lo general datos de inestabilidad hemodinámica, de forma que una hematoquecia copiosa sin cambios hemodinámicos orienta hacia un origen colorrectal. La elevación de la urea con creatinina normal (cociente urea/creatinina elevado) sugiere un origen alto, aunque existe solapamiento y no es un dato siempre útil. En casos de dudas, se puede hacer un aspirado nasogástrico aunque muchos grupos prefieren la realización de la endoscopia diagnóstica alta si existen dudas.

Exploraciones diagnósticas

En la mayoría de los casos, una vez excluido el origen alto y estabilizado el enfermo, la exploración indicada es la colonoscopia precoz tras una limpieza rápida del colon. Si es negativa la actuación posterior dependerá de si la hemorragia ha cesado y de su gravedad. Si está ya limitada, se puede proceder al estudio del intestino delgado. La arteriografía y/o TC abdominal helicoidal debiera reservarse para enfermos con hemorragia grave persistente o recurrente en los cuales la colonoscopia haya sido negativa, no se haya podido realizar por inestabilidad hemodinámica o no haya sido satisfactoria por la existencia de abundante contenido hemático. Estará indicada la gammagrafía con pertecnato en enfermos jóvenes con hematoquecia a fin de descartar un divertículo de Meckel. Si la hemorragia persiste o recidiva con carácter grave sin que se haya podido localizar el punto sangrante, puede estar indicada la laparotomía exploradora con fines diagnósticos y terapéuticos, que se aconseja se acompañe de una exploración endoscópica intraoperatoria. Si la hemorragia ha cesado y las exploraciones anteriores son negativas, estaría indicada la exploración del intestino delgado mediante cápsula endoscópica y/o enteroscopia (Fig. 2).

Tratamiento quirúrgico

Entre un 10% y un 25% de los enfermos con HDB requieren finalmente cirugía para el control del sangrado. Las indicacio-

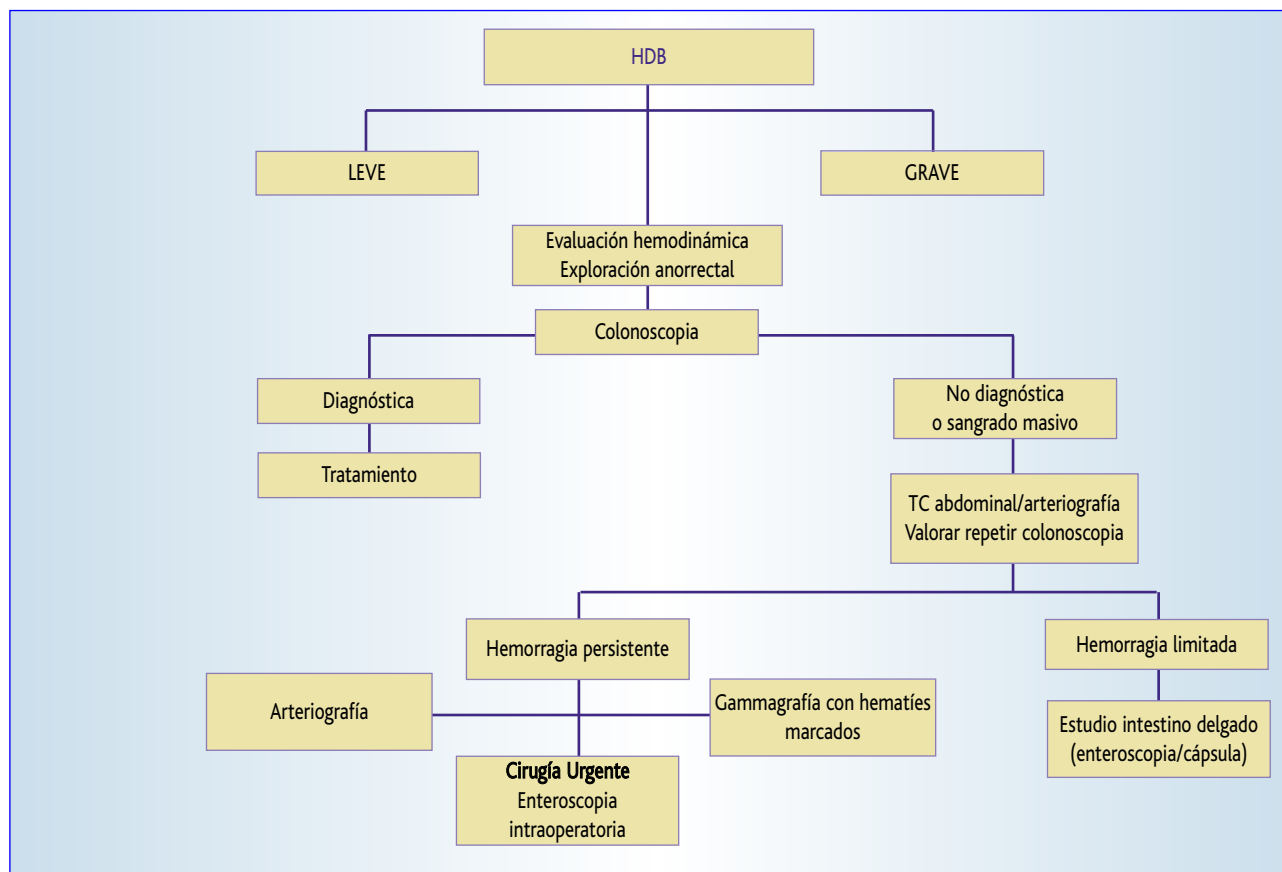


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de la HDB.

nes más aceptadas para la intervención quirúrgica son la hemorragia masiva, el sangrado persistente que requiera más de 4 - 6 unidades de sangre en 24 horas, la necesidad de transfundir 10 unidades en un período más largo y la recidiva grave ocurrida en los 7 días siguientes a su limitación. En todos estos casos tiene una gran trascendencia la localización y diagnóstico causal preoperatorio del sangrado. La resección segmentaria, una vez localizada la lesión causante de la hemorragia es el tratamiento de elección, asociándose a una baja mortalidad, entre 0 y 14%, y una tasa de recidiva del 0 - 15%. Por el contrario, tanto la resección segmentaria del colon como la colectomía subtotal a ciegas presentan una alta mortalidad de hasta el 27% - 57% y una tasa de recidiva hemorrágica que puede alcanzar el 33% - 75%. Por ello, en estos pacientes la laparotomía urgente debe tener una primera fase diagnóstica dirigida a la localización de la lesión sangrante. La exploración quirúrgica tradicional (inspección, palpación, transiluminación o enterotomías múltiples) suele ser poco eficaz debido a que las lesiones causantes de hemorragia de origen desconocido son difícilmente demostrables por estos procedimientos. La endoscopia intraoperatoria es el mejor método para detectar estas pequeñas lesiones sangrantes, precisar su número y determinar el tipo y extensión de la intervención a realizar. Si a pesar de todo no se consigue localizar la causa de la hemorragia, la opción aconsejada es la colectomía subtotal que, aunque asocia una mortalidad del 11% - 40%, presenta una baja tasa de recidiva, alrededor del 8%.

Bibliografía

- D'Amico G, de Francis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
- Escorsell A, Bosch J. Pathophysiology of variceal bleeding. En: Groszmann RJ, Bosch J, editors. Portal hypertension in the 21st century. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2004:p155-66.
- Castañeda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Pérez del Pulgar S, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001;33:821-5.
- Bosch J, Albillos A, Abalde JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, et al. Documento de consenso en hipertensión portal. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28 (Suppl 5):1-21.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
- De Francis R. Evolving Consensus in Portal Hipertensión Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hipertensión. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
- Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz del Árbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the con-

- trol of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:1101-4.
- Bañares R, Casado M, Rodríguez-Láiz JM, Camúñez F, Matilla A, Echenagusia A, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:75-79.
- Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998;114:981-988.
- Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology* 2000;119:181-7.
- Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda no varicose. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(2):70-85.
- Laine L, Cohen H, Bordead J, Cantor D, García F, Mosquera M. Prospective evaluation of immediate versus delayed re-feeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *Gastroenterology* 1992;102:314-6.
- Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
- Church NI, Palmer KR. Relevance of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1149-52.
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.
- Collins R, Langman M. Treatment with histamine H₂ antagonist in acute upper gastrointestinal bleeding: implications of randomized trials. *N Engl J Med* 1985;313:660-6.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002094.
- Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-48.
- Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolleta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscópico treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-89.
- Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47.
- Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2625-32.
- Gralnek IM, Barkun A, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008;359:928-37.
- Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Lee DW, Chan FK, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.
- Sung JY, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Peptic ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-464.
- Barkun A, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt R, Martel M, et al. International Consensus Recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
- Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, Menchen P, Catalina MV, Echenagusia A, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:447-450.
- Garrido Botella A, Rincón Fuentes JP, Martínez Porras JL. Hemorragia digestiva baja. *Enfermedades del Aparato Digestivo. Medicina*. 8ª ed. (14): 734-741.
- Feu Caballé F, Saperas Franch E. Hemorragia digestiva baja. En: Ponce García J, Carballo García LF, Martín de Argila de Prados C, Mínguez Pérez M, ed. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología, 2006. p. 361-8.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001;53:859-863.
- Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TOG. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:78-82.
- D'Othee BJ, Surapaneni P, Rabkin D, Nasser I, Clouse M. Microcoil embolization for acute lower gastrointestinal bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:49-58.
- Green BT, Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding-management. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:665-78.

Diagnóstico diferencial del dolor abdominal.

Sospecha de pancreatitis aguda

J.F. Gómez - Cerezo

Servicio Medicina Interna.

Hospital Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes. San Sebastián de los Reyes. Madrid

Las causas de dolor abdominal agudo son múltiples y su espectro varía desde los casos de un simple dolor cólico o dispeptico hasta el de un abdomen agudo que puede llevar asociado un riesgo vital. La pancreatitis aguda es una causa frecuente de dolor abdominal agudo y se calcula que alrededor del 2% de estos episodios se debe a una pancreatitis aguda. El objetivo de este seminario es revisar cómo se establece la sospecha y el diagnóstico de la pancreatitis aguda diferenciándola de los diversos procesos abdominales que cursan con un cuadro clínico similar.

Aunque se describen casos de pancreatitis aguda sin dolor abdominal asociado, en general debemos considerar que la sospecha clínica de pancreatitis aguda se establece ante la presencia de dolor abdominal con algunas características propias y el diagnóstico se confirma con la elevación relevante en suero de las enzimas pancreáticas. Podemos afirmar que habitualmente el diagnóstico de pancreatitis aguda se establece por la asociación de alteraciones clínicas y bioquímicas.

Sospecha clínica de pancreatitis aguda

La sospecha de pancreatitis aguda se establece por la presencia de diversas manifestaciones clínicas cuya manifestación primordial es la presencia de dolor abdominal, que es el síntoma más frecuente.

Dolor abdominal

¿Por qué se produce?

No se conoce con certeza el mecanismo del dolor pero se apunta actualmente a la coexistencia de varios factores, destacando entre ellos el edema que distiende la cápsula y de este modo causa dolor y también a la suelta de quininas y otros mediadores inflamatorios.

Características

El dolor suele ser muy intenso, continuo y de instauración aguda e incluso súbita en algunos casos. Aparece en el hemiabdomen superior fundamentalmente en epigastrio y con frecuencia se irradia al hipocondrio izquierdo, al derecho, o frecuentemente a ambos hipocondrios a la vez. Dada la inervación y la proximidad al plexo se entiende su frecuente irradiación hacia el dorso en cinturón o "en barra" y que el paciente adopte con frecuencia una postura antiálgica mediante la flexión del tronco.

En algunos casos de pancreatitis focal se han descrito casos de dolor dorsal exclusivamente. A la exploración física la palpación abdominal es muy dolorosa pero habitualmente cursa sin la contractura abdominal y el rebote propios del peritonismo.

Ante el dolor: ¿analgesia o esperar al diagnóstico definitivo?

Históricamente en los pacientes con dolor abdominal agudo la analgesia se evitaba ante la posibilidad de enmascarar los síntomas dificultando el proceso diagnóstico e incluso retrasando el tratamiento quirúrgico. Estudios recientes demuestran que el uso de analgesia en la evaluación inicial de los pacientes con dolor abdominal agudo conduce a una reducción significativa del dolor sin afectar a la precisión diagnóstica. Una revisión Cochrane sobre seis estudios concluye que el uso de analgésicos opiáceos en pacientes con dolor abdominal agudo es útil en términos de confort para el paciente y no retrasa la decisión de tratar.

Otros síntomas y signos

Íleo abdominal

En la pancreatitis aguda aparece con frecuencia gastroparesia o íleo, generalmente de un asa próxima al páncreas aunque en ocasiones puede existir un íleo paralítico generalizado que curse con ausencia de ruidos y distensión abdominal. Varía según las series, ya que depende de la severidad, pero se calcula que en alrededor del 70% de los casos se asocian vómitos que pueden producirse de forma independiente a la presencia de gastroparesia o íleo.

¿Es la fiebre un marcador de gravedad?

Alrededor del 20% de los casos pueden presentar fiebre en los primeros días de la evolución, que en general no es muy elevada. Su significado no está bien establecido pero no debe considerarse necesariamente un signo directo de infección o de complicaciones graves.

La aparición de *disnea* o *taquipnea* debe de hacernos sospechar el desarrollo de complicaciones como un derrame pleural o el agravamiento del paciente por la aparición de un distrés respiratorio en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria inespecífica.

Tabla 1.

- Leucocitosis: frecuente aun sin infección
- Hematocrito elevado por hemoconcentración
- Hipocalcemia en los casos con necrosis
- La creatinina y la urea si insuficiencia renal
- LDH incrementada en los casos con necrosis extensa
- **Proteína C** reactiva con buena correlación con necrosis
- **Elastasa neutrófilos** con buena correlación con gravedad
- Péptido activador del Tripsinógeno
- Interleucina 6

Signos de gravedad

Puede aparecer cualquier dato relativo a hipovolemia, hipoperfusión tisular o *shock* como hipotensión arterial, palidez, oliguria, etc. En este sentido son infrecuentes, pero considerados signos clásicos por ser muy característicos de las formas graves, la aparición de coloración violácea periumbilical o signo de Cullen y en flancos o signo de Turner que representan hemorragias con extensión peritoneal a tejido subcutáneo.

La bioquímica en el diagnóstico de la pancreatitis aguda

En el diagnóstico de la enfermedad

1. Para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda se precisa demostrar, asociado al cuadro clínico, la elevación de las enzimas pancreáticas en sangre o en orina. La determinación de amilasa en suero es la prueba comúnmente utilizada aunque también puede servir la isoamilasa pancreática y la lipasa en suero. Se considera que valores por encima de tres veces el límite superior de referencia son específicos de pancreatitis aguda.
2. Como es bien conocido la determinación de amilasa no es muy específica. El análisis de múltiples estudios viene a determinar que en general la sensibilidad de la amilasa sería del 80%, la de la lipasa el 90% y la de la isoamilasa P del 95%.
3. Con el objetivo de evaluar el papel de las determinaciones habituales de los niveles séricos de amilasa y lipasa en el diagnóstico del dolor abdominal agudo se han desarrollado varios estudios, uno de ellos realizado sobre 1.520 pacientes con dolor abdominal encontrando que 44 pacientes (2,9%) presentaban una pancreatitis aguda. De ellos el 63,6% presentó un incremento de la amilasa y, o de la lipasa superior a 3 veces el rango máximo de referencia siendo en el resto de los casos establecido el diagnóstico de pancreatitis aguda mediante métodos de imagen. En este estudio la sensibilidad y la especificidad de la amilasa sérica fueron 50% y 99%, y los de la lipasa sérica 64% y 97%, respectivamente.
4. Este estudio ya viene a ilustrar uno de los principales problemas del diagnóstico de esta enfermedad: *la necesidad de recurrir a pruebas de imagen cuando la sospecha clínica no se acompaña de una elevación suficiente de las enzimas pancreáticas en suero*. Este problema se ahonda si se comparan los niveles séricos de amilasa y lipasa con los de las enfermedades abdominales que elevan habitualmente las enzimas pancreáticas.
5. Además las cifras de amilasa pueden estar dentro del rango considerado normal en los pacientes con pancreati-

tis aguda y antecedente de alcoholismo, sobre todo si hay historia de episodios recurrentes.

En el diagnóstico etiológico

Las dos principales causas de pancreatitis aguda son la etílica, más frecuente en varones de mediana edad, y la litiasis biliar, más frecuente en mujeres entre 65 - 70 años de edad. Conocer la etiología de una pancreatitis puede resultar trascendental, dado que las formas secundarias a litiasis pueden necesitar endoscopia urgente con el fin de drenar la vía biliar.

- Si el cociente entre lipasa y amilasa es superior a 2 es frecuente en la pancreatitis aguda de origen alcohólico aunque la determinación de transferrina deficiente en carbohidratos parece ser más sensible y específica que dicho cociente para establecer la etiología alcohólica de la enfermedad.
- La elevación de ALT es propia de la pancreatitis de origen biliar, con alta sensibilidad y baja especificidad para cifras superiores a 150 UI/L.

En el diagnóstico de gravedad

Se ilustra en la Tabla 1 (en negrita los más relevantes).

La radiología en el diagnóstico de pancreatitis aguda

La radiología simple de abdomen aporta un escaso valor diagnóstico. Únicamente la presencia de calcificaciones en territorio pancreático puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico de una pancreatitis crónica subyacente. La ecografía abdominal se presenta de una gran utilidad para determinar el presunto origen biliar del episodio, pero su fiabilidad para visualizar el páncreas inflamado es menor que el TAC, ya que con frecuencia el meteorismo dificulta la observación de la glándula.

Es el TAC abdominal la técnica más útil, ya que además de contribuir al diagnóstico etiológico, su aportación permite confirmar el diagnóstico y graduar la severidad tanto por la descripción y análisis de las alteraciones en la imagen pancreática como por asociar datos sobre el porcentaje de necrosis tras la administración de contraste intravenoso (Tabla 2).

Recientemente la colangiopancreatografía por resonancia magnética parece establecer la presencia de necrosis pancreática con un grado de precisión semejante al TAC, incluso definiendo mejor que éste la aparición de las colecciones líquidas peri - pancreáticas.

Queda, pues, como conclusión que el diagnóstico de pancreatitis aguda puede establecerse según el algoritmo ilustrado en la Figura 1.

Diagnóstico diferencial del dolor abdominal en el paciente con sospecha clínica de pancreatitis aguda

Enfermedades con dolor

Se exponen a continuación **las enfermedades que cursan con dolor** y con frecuencia asocian **alteraciones en las enzimas pancreáticas (Fig.2)**:

Tabla 2. Clasificación de Balthazar

	Puntos
A. Páncreas normal	0
B. Aumento difuso o focal del páncreas, contorno irregular, atenuación no homogénea, pequeñas colecciones líquidas peri - pancreáticas	1
C. B + afectación de la grasa peri - pancreática	2
D. B + C + una colección mal definida	3
E. B + C más 2 más colecciones mal definidas y, o gas peri - pancreático	4
Necrosis %	
0	0
< 33	2
33 ≤ 50	4
> 50	6
Puntuación máxima	10
6 o más puntos es considerado severo	

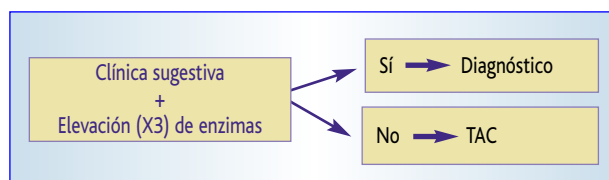


Fig. 1. Esquema para el diagnóstico de la pancreatitis aguda.

Colecistitis aguda

Después de la apendicitis aguda, la enfermedad quirúrgica más frecuente causante de dolor abdominal agudo es la colecistitis aguda que en el 90% de los casos es de origen biliar. Es de destacar que en casi la mitad de los casos el dolor se localiza en forma difusa en el hemiabdomen superior, lo cual la asemeja al de la pancreatitis aguda en mayor medida que cuando el dolor está localizado en el hipocondrio derecho. Los antecedentes de cólicos biliares y el signo de Murphy ayudan a orientar el diagnóstico. La ecografía es la técnica más importante para ayudar a establecer el diagnóstico, siendo el engrosamiento y el edema de la pared los hallazgos más relevantes.

Úlcus péptico perforado, obstrucciones y perforaciones intestinales

La incidencia del úlcus perforado está reduciéndose de forma notable. En general, es secundario a la perforación de úlceras duodenales. El dolor es de carácter brusco, "en puñalada" y se localiza en epigastrio haciéndose posteriormente difuso. En la exploración se aprecia un abdomen en tabla y en la radiología simple neumoperitoneo.

La obstrucción de intestino delgado es, después de la apendicitis y la colecistitis, la causa más importante de dolor abdominal agudo. El dolor se localiza en el 10% de los casos en hemiabdomen superior en localización propia de pancreatitis. Es causado por la distensión intestinal, y no por peritonitis. Los movimientos y la respiración no modifican el dolor y los vómitos lo alivian. En la exploración abdominal destaca la presencia de distensión con palpación dolorosa de forma difusa. En la auscultación, podemos encontrar un intestino de lucha y posteriormente un íleo.

Isquemia mesentérica aguda

Es más frecuente en pacientes ancianos con historia previa de aterotrombosis complicada en otros territorios. Puede presentarse de forma brusca, con dolor abdominal generalizado y gran deterioro del estado general del paciente, o de forma más lenta con una evolución de 24 - 48 horas, con dolor constante. En la exploración puede haber rebote y sensibilidad a la palpación, pero no contractura.

Diabetes mellitus

El diabético descompensado puede presentar dolor abdominal y vómitos de forma similar a una pancreatitis, úlcera perforada o peritonitis, mejorando cuando se controla la cetosis.

Las técnicas de imagen en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo

El papel de las técnicas de imagen es muy importante en el diagnóstico del dolor abdominal agudo.

La tomografía computarizada (TAC) es el más importante porque facilita un diagnóstico exacto y reproducible en las condiciones de urgencia. Además los resultados de la TAC son coste - eficaces; así se ha comprobado en el caso de la apendicitis aguda. Debe considerarse la técnica principal para el diagnóstico del dolor abdominal agudo, excepto en pacientes con sospecha clínica de colecistitis aguda, en cuyo caso la ecografía es la técnica de primera elección. La radiografía convencional sólo tiene un posible papel en la sospecha de obstrucción intestinal e incluso la TAC es aquí más precisa y aporta una mayor información adicional. En los casos de perforación intestinal, la TAC es la técnica más sensible para demostrar aire libre intraperitoneal y es muy valiosa para establecer el origen de la perforación. La resonancia magnética es una buena alternativa, pero su papel está aún por establecer.

Para finalizar:

No olvidemos que en los pacientes con dolor abdominal agudo las etiologías que se asocian son en general graves y que, por tanto, ante un caso deberemos pensar en las causas más fre-

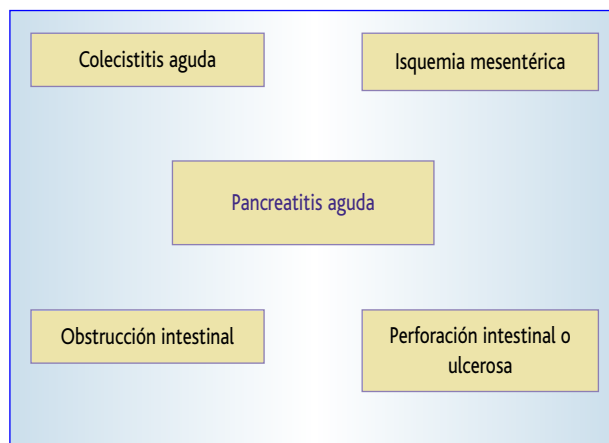


Fig. 2. El diagnóstico diferencial más frecuente ante la sospecha de pancreatitis aguda.

cuentas incluso en sus presentaciones atípicas antes de clasificarle como candidato a padecer una causa inhabitual y dejarle pendiente de estudio.

Bibliografía

- Sutton PA, Humes DJ, Purcell G, Smith JK, Whiting F, Wright T, et al. The role of routine assays of serum amylase and lipase for the diagnosis of acute abdominal pain. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91(5):381-4.
- Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase? En: Buchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editors. Acute pancreatitis: novel concepts in biology and therapy. London. *Blackwell Science* 1999;171-180.
- Balthazar EJ, Robinson DI, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-336.
- Lankisch PG, Banks PA. Pancreatitis. Berlin. Springer-Verlag. 1998
- Manterola C, Astudillo P, Losada H, Pineda V, Sanhueza A, Vial M. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD005660.
- Stoker J, van Randen A, Laméris W, Boermeester MA Imaging patients with acute abdominal pain. *Radiology* 2009;253(1):31-46.

Actitud ante el síndrome diarreico (agudo y crónico)

B. Casis, M. Pérez

Servicio Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

La diarrea, especialmente en su forma crónica, constituye un problema frecuente en las consultas de Atención Primaria y Especializada. Realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados exige una utilización racional de los recursos, ya que multitud de enfermedades pueden cursar con este síntoma.

Definición

Se define la diarrea como la disminución de la consistencia fecal, independientemente del número y peso de las deposiciones. No se conoce la prevalencia exacta en los países desarrollados, pero se calcula un episodio por habitante y año para la diarrea aguda y un 3 - 5% de casos de diarrea crónica. Los síndromes diarreicos constituyen la quinta causa de muerte en todo el mundo.

Según la duración de los síntomas el cuadro diarreico se puede dividir en:

- Agudo: menos de 2 semanas
- Persistente: de 2 - 4 semanas
- Crónico: más de 4 semanas

Hay que distinguir la diarrea de la **pseudodiarrea** que se define como un aumento de las deposiciones pero de consistencia normal.

Fisiopatología

El intestino posee mecanismos que lo capacitan para retener agua y sal. En condiciones normales el intestino adulto recibe 9 - 10 litros de líquido al día, siendo absorbido el 85% en el intestino delgado (ID), mientras que el colon absorbe el resto, quedando sólo 100 - 200 ml para ser excretados por las heces. El intestino absorbe también sodio (Na^+) y cloro (Cl^-) y esto es posible gracias a que las células intestinales poseen mecanismos de transporte activo, cuyo objetivo es conseguir que la osmolaridad fecal sea similar a la del plasma (290 mOsm/Kg). El colon produce cantidades variables de moco y agua en respuesta a diversos estímulos de la dieta o en respuesta a las infecciones. De esta forma se entiende que la diarrea aguda, en parte, es una respuesta fisiológica del organismo; sin embargo la diarrea crónica siempre constituye una respuesta anormal. El mecanismo que habitualmente se altera en las

células del colon es el transporte de agua, el cual está regulado de forma muy concreta y precisa. Teniendo en cuenta estos aspectos la diarrea puede clasificarse en cuatro tipos, según sea su mecanismo principal de producción.

Diarrea osmótica

La presencia de una sustancia osmóticamente activa en la luz intestinal arrastra agua libre lo que ocasiona la producción de deposiciones diarreicas. Desde el punto de vista clínico esta diarrea se caracteriza por su resolución total con el ayuno, un volumen de heces menor de 1 litro al día, un pH fecal bajo (< de 5,3) y una diferencia entre la osmolaridad fecal real y la teórica, mayor de 125 mOsm/Kg (Gap o brecha osmótica). La osmolaridad teórica se calcula mediante la siguiente fórmula: $([\text{Na}] + [\text{K}] \times 2)$. La causa más frecuente de diarrea osmótica es la intolerancia a la lactosa. El déficit de sucrasa e isomaltasa y la ingesta de solutos no absorbibles como el magnesio (Mg), Na o laxantes de fosfato también producen diarrea por este mecanismo.

Diarrea secretora

Se produce por alteración del transporte de iones, bien por aumento de la secreción o por disminución en la absorción. Los defectos congénitos en la absorción de iones, las resecciones intestinales amplias, las enfermedades difusas del intestino o la producción de sustancias que alteran los mecanismos de transporte (bacterias, hormonas, laxantes, ácidos grasos o biliares) producen diarrea secretora. Desde el punto de vista clínico las heces son muy voluminosas y acuosas (habitualmente más de 1 litro al día), no ceden tras el ayuno y la diferencia entre la osmolaridad de las heces y el Gap es menor de 50 mOsm/Kg.

Diarrea inflamatoria o exudativa

En este tipo de diarrea está alterada la mucosa intestinal debido a la presencia de inflamación y/o ulceración, dando lugar a pérdida de moco, proteínas y sangre. En este caso la diarrea se explica por alteración de la función absorbente en el ID o por la alteración en la absorción de agua y electrolitos por el colon. Este tipo de diarrea cursa con deposiciones frecuentes de menor volumen y, habitualmente, con la presencia de moco, pus o sangre. Es el caso de la diarrea infecciosa bacteriana y de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Diarrea por alteración de la motilidad intestinal

En este caso se produce aumento o reducción del tránsito intestinal. Aunque la función de absorción se mantiene, el tiempo de contacto de los nutrientes es menor, por la aceleración de la motilidad y esto disminuye la consistencia de las heces. Por otro lado el enlentecimiento de la motilidad favorece el sobrecrecimiento bacteriano y causa esteatorrea. Desde el punto de vista clínico el primer mecanismo es el principal en el caso del síndrome de intestino irritable (SII), la diarrea post-vagotomía y postcolectivismos, el síndrome de Dumping post - gastrectomía, la resección de la válvula ileocecal, la diarrea por neuropatía diabética, la asociada al hipertiroidismo y la que se produce por algunas infecciones. La diarrea motora suele cursar con volumen de heces moderado, es independiente de la ingesta, no altera los electrolitos en sangre ni ocasiona pérdida de peso. No disponemos todavía de pruebas de motilidad intestinal, en la práctica habitual, por lo que este tipo de diarrea se suele diagnosticar por sospecha clínica y por exclusión de la diarrea secretora u osmótica.

A veces las enfermedades producen diarrea a través de varios mecanismos y puede ser difícil la diferenciación clínica de los procesos.

Un aspecto relevante en el estudio del paciente con diarrea es distinguir entre la presencia de **malabsorción**, que es la dificultad en la absorción mucosa de los nutrientes y la **mal digestión**, que es la dificultad en la hidrólisis de los mismos. Ello puede conllevar que el enfoque diagnóstico - terapéutico sea diferente. En este apartado no se van a detallar estos procesos porque constituyen otro capítulo de este manual.

Diarrea aguda

Es aquella que dura menos de 2 semanas. Algunos autores la definen como la que tiene duración inferior a 4 semanas, ya que a los procesos que se mantienen entre 2 - 4 semanas los denominan persistentes.

Etiología

La mayor parte de las diarreas agudas son producidas por virus, bacterias y menos frecuentemente protozoos y hongos, siendo la transmisión fecal - oral la vía más común de contagio. En la mayoría de las ocasiones se trata de procesos auto-limitados. Los gérmenes más frecuentemente implicados se exponen en la Tabla 1. En ocasiones es producida por fármacos (antibióticos, laxantes, diuréticos, digoxina, tiroxina, colchicina, propranolol) o tóxicos (metales pesados). A veces el episodio de diarrea aguda constituye el debut de una enfermedad crónica.

La frecuencia de estos agentes varía según las zonas geográficas y con las diferentes definiciones de diarrea que se utilizan en la literatura. Además muchos de los patógenos no se identifican porque los pacientes no consultan a no ser que los síntomas persistan u ocasionen una repercusión clínica importante. En los estudios epidemiológicos los virus resultan positivos en los cultivos de heces de un 1,5% hasta un 5,5%. Las bacterias son menos frecuentes pero son las responsables de la mayoría de los casos graves. En un estudio realizado en

Tabla 1. Patógenos causantes de diarrea aguda

Bacterias

Salmonella
Shigella
Campylobacter
E. Coli 0157:H7
Clostridium difficile

Virus

Calicivirus
Rotavirus
Adenovirus
Astrovirus

Protozoos

Cryptosporidium
Giardia
Ciclospora/Isospora
Entamoeba histolytica

Hongos

Candida albicans
Histoplasma

173 pacientes sanos, con diarrea de 4 deposiciones o más al día y duración superior a tres días, se identificó un patógeno bacteriano en más del 80% de los casos.

Diagnóstico

En la evaluación clínica de un paciente con diarrea aguda deben considerarse los antecedentes clínicos, la gravedad del proceso y el contexto epidemiológico.

Historia clínica

La historia clínica debe hacerse de forma **detallada** y contener los siguientes datos:

- **Hábitos (abuso de alcohol y drogas) y prácticas sexuales de riesgo (los varones homosexuales pueden tener episodios de diarrea por gérmenes oportunistas).**
- **Toma de medicaciones** (antibióticos, AINEs, broncodilatadores, colchicina, digital, antidiabéticos orales, etc). Respecto al uso de antibióticos, los betalactámicos y las quinolonas son los que más se asocian con la infección por *Clostridium difficile*. Pero no es exclusiva del uso de antibióticos, ya que la hospitalización del paciente en los dos meses previos o el tratamiento con quimio o radioterapia son factores predisponentes para esta infección:
- **Viajes y posesión de mascotas**
- **Ingesta de alimentos sospechosos:** lácteos o huevos frescos, salsas, pescados poco cocinados o crudos (infección por vibrio), mariscos, pasteles, conservas, etc.
- **Tiempo de aparición de los síntomas y presencia de casos familiares o en la comunidad:**
- Si los síntomas aparecen en menos de 6 horas desde la ingesta debe sospecharse infección por *Stafilococo* o *Bacillus cereus*.
- Si aparecen entre las 8 a 16 h de la ingesta el germen más probable es el *Clostridium perfringens*.

- Si el cuadro clínico aparece tras 16 h o más desde la ingesta lo más probable es que se trate de una infección viral o bacteriana por contaminación con *E. Coli* enterotoxigénica (ECET) o enterohemorrágica (ECEH).
- **Profesión:** los trabajadores de guarderías, residencias de ancianos, sanitarios y manipuladores de alimentos están más expuestos a determinadas infecciones como los virus, la *Salmonella* o la *Giardia lamblia*.
- **Enfermedades previas;** los pacientes inmunocomprometidos, con cirugías previas y hospitalizaciones recientes, pueden tener determinadas infecciones, más frecuentemente que otros colectivos de la población.
- **Nº, características de las deposiciones y presencia de productos patológicos en las heces** (sangre, moco y pus). Las heces, en los casos de afectación de ID son más voluminosas, pastosas y generalmente no se acompañan de sangre, siendo frecuente la presencia de síntomas y signos de malabsorción o malnutrición, especialmente en los casos de síntomas persistentes o crónicos. Por el contrario si la noxa actúa predominantemente en el colon las deposiciones son acuosas, pueden contener moco, pus o sangre y generalmente hay **tenesmo y urgencia rectal**, como síntomas acompañantes.
- **Presencia de síntomas asociados.** Las náuseas y los vómitos que acompañan a la diarrea, definen el cuadro de **gastroenteritis aguda** y ésta suele estar producida por virus o toxinas de estafilococos o *Bacillus cereus*. Si las náuseas y los vómitos persisten más de 14 días la causa más probable son los parásitos (*Giardia lamblia*). La presencia de síndrome hemolítico urémico con diarrea sanginolenta debe alertarnos sobre la posible infección por ECEH; la púrpura trombótica suele estar producida por la *Shigella*, el síndrome de Reiter se asocia a la infección por *Salmonella*, y la pericarditis, glomerulonefritis y tiroiditis se pueden asociar a la infección por *Yersinia*.
- **Datos de deshidratación:** el paciente refiere sed, oligoanuria, confusión en los casos más graves, especialmente en el caso de bacterias enteroinvasivas.
- **Fiebre mayor de 38°C.** Este síntoma, y la presencia de dolor abdominal con peritonismo orientan a la presencia de infección bacteriana enteroinvasiva, por gérmenes tipo *Salmonella*, *Shigella*, ECEH, *Campylobacter* o *Yersinia*.

Exploración física detallada

Se realizará una exploración física detallada, que incluya la general, con especial atención a los signos de depleción de volumen, la abdominal y el tacto rectal. En la exploración hay que anotar peso y talla, para calcular el índice de masa corporal y valorar signos de malnutrición que nos orienten a la presencia de procesos crónicos.

Se realizará una exploración física detallada de la piel, búsqueda de adenopatías y/o estigmas cutáneos de consumo de alcohol u otros tóxicos. La presencia de aftas o lesiones tipo mouquet pueden orientar a la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o inmunosupresión (SIDA, tratamientos con quimioterapia, radioterapia).

En la exploración abdominal, los ruidos intestinales pueden estar aumentados; si por el contrario, hay ausencia de peristaltismo puede tratarse de un íleo paralítico asociado. En la inspección abdominal hay que valorar la presencia de abombamiento o distensión, circulación colateral, masas o visceromegalías. En los casos de diarrea aguda grave suele haber dolor

a la palpación o incluso signos de peritonismo, aunque en la mayoría de los casos, que son leves o moderados, estos signos están ausentes. Debe buscarse la presencia de soplos que orienten a patología tumoral o vascular o de ascitis que sugieran otras enfermedades de base.

Se debe hacer inspección y tacto rectal para descartar la presencia de fístulas, condilomas, o masas rectales que orienten a la existencia de cáncer rectal, EII, SIDA, etc. La presencia de fecaloma permite establecer el diagnóstico de diarrea por rebosamiento, lo que no constituye una verdadera diarrea.

¿Cuándo y a quién se debe hacer evaluación diagnóstica?

Se debería iniciar estudio ante la presencia de:

- Más de 6 deposiciones al día durante más de 48 h
- Diarrea acuosa importante y con signos de hipovolemia
- Emisión de heces de pequeño volumen, frecuentes y con sangre o moco
- Fiebre de > 38°C
- Dolor abdominal importante
- Pacientes recientemente hospitalizados o que han tomado antibióticos
- Ancianos (> 70 años) o inmunocomprometidos

Análisis de sangre

En general las pruebas de laboratorio deben limitarse a aquellos pacientes con criterios de gravedad o en el contexto de brotes epidémicos. De forma práctica, se realizarán en los casos en que se observe depleción de volumen, en los pacientes con comorbilidad asociada, estados de inmunosupresión y aquellos con sangrado y dolor abdominal.

- **Hemograma:** la presencia de leucocitosis (diarrea grave o con complicaciones) y/o la disminución de la cifra de hemoglobina (Hb) en presencia de rectorragia, orienta a una mayor gravedad del proceso. La leucopenia suele producirse asociada a la infección por *Salmonella* y en casos de sepsis.
- **Perfil hepático:** su alteración puede orientar a la existencia de un sepsis en el contexto de la diarrea o a la presencia de un absceso hepático (amebiasis).
- **Función renal** (creatinina, urea e iones). Permite la valoración de la depleción de volumen y ajustar la reposición de volumen e iones acorde con estos parámetros.

Estudios bioquímicos en heces

- **Leucocitos y sangre oculta:** La capacidad de predecir la presencia de un proceso inflamatorio como causante de la diarrea varía de un 20 - 90% según los estudios cuando se utiliza la determinación de leucocitos sola o en combinación con la presencia de sangre. Se acepta que en los países desarrollados la sensibilidad y especificidad de este test está alrededor de un 73 y 84% respectivamente. Las diferencias se deben a la diversidad en el procesamiento de las muestras en los distintos laboratorios. No se recomienda de forma rutinaria. La presencia de leucocitos en heces orienta a la etiología infecciosa o inflamatoria de la diarrea. Algunos autores recomiendan su uso, además del cultivo, en pacientes de riesgo. Sin embargo en los pacientes hospitalizados y tratados con antibióticos es más rentable hacer la determinación de la toxina de *Clostridium difficile* en heces, por su frecuencia elevada.

- **Lactoferrina:** La lactoferrina es un marcador de la presencia de leucocitos en heces y su determinación se realiza mediante un test de aglutinación en látex (LFLA). Es más sensible y específica que la medición de leucocitos y no depende de la variabilidad del procesamiento de las muestras. Los trabajos iniciales recogen tasas de sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para distinguir entre diarrea inflamatoria como la colitis bacteriana o la EII de la diarrea no inflamatoria, tipo colitis virales o síndrome de intestino irritable. El inconveniente es que no está disponible en muchos centros y su coste es relativamente elevado.

Estudios microbiológicos en heces

En general el rendimiento de los cultivos es bajo, con excepción de los casos graves. No existe consenso en la literatura sobre las estrategias óptimas en la obtención de los mismos, debido, además, a que suele tratarse de procesos autolimitados. Sin embargo existen situaciones en las que la rentabilidad es alta y el identificar al germen responsable puede ser trascendente para el indicar el tratamiento adecuado del paciente. Por ejemplo:

- **Pacientes inmunocomprometidos:** tratamientos con quimioterapia o radioterapia, infección VIH, pacientes hematológicos, EII, trasplantados, etc.
- **Pacientes con diarrea grave** (incluida la diarrea con sangre).
- **Pacientes con comorbilidad asociada** (diabéticos, enfermedades renales, cardiópatas) ancianos y niños.
- **Manipuladores de alimentos** (en los casos de ser portadores de gérmenes patógenos, se precisa la negatividad de los cultivos en heces para incorporarse de nuevo a la actividad laboral).

Los cultivos de heces habitualmente identifican *Salmonella*, *Campylobacter* y *Shigella*. La determinación de *Yersinia* o *Aeromonas* requiere de unos medios especiales, y no se realiza de forma rutinaria. En los casos en que la diarrea persista y no se acompañe de fiebre debe descartarse la presencia de *Listeria*, especialmente en pacientes inmunocomprometidos y solicitarse de forma específica esta determinación.

La infección por *Clostridium difficile*, se diagnostica mediante la presencia de sus toxinas A y B en heces.

Los cultivos de virus se suelen solicitar en el caso de brotes epidémicos en la comunidad, pero no de forma habitual.

La determinación de parásitos en heces no suele realizarse en el momento agudo, ya que los cuadros secundarios a infestación por parásitos suelen ser intermitentes o crónicos; se requieren muestras de tres días consecutivos para su detección. En los casos de diarrea persistente, tras viajes a Asia, África o regiones montañosas, en personas que trabajan con niños o en residencias de ancianos, varones homosexuales, pacientes con VIH, o en el caso de diarrea con sangre sin leucocitos, se recomienda descartar infección por *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica*.

Estudios radiológicos

En los casos de diarrea con repercusión clínica moderada o grave, presencia de sangre, peritonismo o fiebre alta, y en pacientes inmunosuprimidos, hay que descartar la presencia de íleo paralítico asociado o dilatación del colon (megacolon). Si

existe sospecha de microperforación (no vista en la radiología simple de abdomen o tórax) puede ser necesaria la realización de tomografía axial computerizada (TAC) ya que este diagnóstico conlleva indicar medidas terapéuticas específicas, como la sueroterapia, la colocación de sonda nasogástrica, y en ocasiones, el tratamiento quirúrgico. Los estudios baritados no tienen indicación en la evaluación de un paciente con diarrea aguda.

Estudios endoscópicos

En los pacientes con diarrea aguda con sangre, fiebre, dolor abdominal, o estados de inmunosupresión, la realización de una rectosigmoidoscopia permite hacer el diagnóstico de lesiones mucosas que orienten a la presencia de EII, colitis isquémica, pseudomembranas, cáncer, así como la toma de biopsias tanto para estudio histológico como para estudio microbiológico. Por ejemplo la detección de *Citomegalovirus* (CMV) en el caso de la EII puede ayudar al diagnóstico diferencial entre la presencia de un brote refractario de colitis y una sobreinfección por CMV. La colonoscopia no suele ser necesaria y en caso de lesiones mucosas graves, se recomienda poca insuflación para disminuir el riesgo de perforación colónica. La realización de endoscopia puede ser de utilidad en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico diferencial entre diarrea infecciosa y EII.
- Diagnóstico de infección por *C. difficile* y detección de pseudomembranas en pacientes sépticos, en espera del resultado de la toxina.
- Pacientes inmunocomprometidos, para detección de CMV.
- Pacientes con colitis isquémica.

La endoscopia alta no está indicada de forma habitual en el estudio del paciente con diarrea aguda; en casos de diarrea persistente con sospecha de infección por *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium*, la toma de biopsias duodenales puede establecer el diagnóstico, pero este estudio es más habitual realizarlo en el caso de la diarrea crónica.

En la Figura 1 se presenta un algoritmo de diagnóstico en el paciente con diarrea aguda.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con diarrea aguda va a depender de sus antecedentes y de la situación clínica.

Medidas generales

Se refiere a los consejos dietéticos y a la rehidratación. El ayuno no es necesario, pero va a depender de la tolerancia oral del paciente. Se aconseja evitar los lácteos por la malabsorción de lactosa secundaria que se produce en el contexto del daño agudo intestinal, y la cafeína que puede agravar la hipermotilidad. Sin embargo estas medidas por sí mismas no son eficaces, ya que lo más importante es la reposición del volumen perdido.

La **rehidratación** debe comenzarse por vía oral, siempre que el paciente lo tolere. En caso de vómitos persistentes puede ser necesaria la reposición de los fluidos por vía intravenosa. La *World Health Organization* (WHO) recomienda la siguiente composición por litro de agua:

- 3,5 g de cloruro sódico.
- 2,9 g de trisodio citrato o 2,5 g de bicarbonato sódico.
- 1,5 g de cloruro potásico.

- 20 g de glucosa o 40 g de sucrosa.

Como alternativa a esta solución existen sobres ya preparados que se disuelven en agua y que se encuentran fácilmente en distintos lugares del mundo.

Tratamiento antibiótico empírico

Habitualmente no se requiere tratamiento antibiótico excepto en algunas situaciones. En general el tratamiento antibiótico empírico en las infecciones adquiridas en la comunidad puede ser beneficioso, pero su uso no altera de forma significativa el curso del proceso, aunque tiende a acortarlo en el tiempo.

¿Cuándo y a quién tratar?

- Diarrea del viajero moderada a grave: más de 4 deposiciones al día, fiebre, y la presencia de moco, pus o sangre en las heces
- Episodios de diarrea de más de 8 deposiciones al día, con depleción de volumen, síntomas prolongados (más de una semana), pacientes con comorbilidad y estados de inmunosupresión.
- Pacientes con sospecha de diarrea bacteriana grave (fiebre y sangre), excepto si se sospecha infección por ECEH o *Clostridium difficile*.

Se recomiendan los siguientes antibióticos:

- Ciprofloxacino 500 mg/12 h,
 - Norfloxacino 400 mg/12 h,
 - Levofloxacino 500 mg/24 h, durante tres a cinco días.
- Si se sospecha *Campylobacter* resistente a estos antibióticos la azitromicina 500 mg/24 h (tres días) y la eritromicina 500 mg/12 h (cinco días) son alternativas terapéuticas eficaces.

En el caso de obtener coprocultivo positivo para un germen concreto la terapia antibiótica específica recomendada se recoge en la Tabla 2.

Tratamiento sintomático

- **Los antidiarreicos** como la loperamida, pueden ser utilizados con precaución en los casos de diarrea aguda, en pacientes que no presentan sangre en las deposiciones ni fiebre. Existen estudios controlados que apoyan su uso. Las dosis recomendadas son 4 mg inicialmente, seguidos de 2 mg por cada deposición no formada, sin exceder los 16 mg al día durante menos de dos días.

El difenoxilato es una alternativa pero no hay estudios controlados que avalen su uso; las dosis en este caso son 4 mg cuatro veces al día, durante menos de 2 días. Los efectos adversos de este fármaco derivan de su acción opioide, pudiendo provocar efectos colinérgicos, entre los que está la dilatación del colon, por lo que la reposición de volumen ha de ser mayor en los pacientes tratados con antidiarreicos. Ambos fármacos se han asociado con la presencia del síndrome hemolítico urémico en pacientes infectados con ECEH.

El racecadrotilo es un antisecretor intestinal, inhibidor de la encefalinasa, que se ha usado en niños y adultos, con eficacia similar a la loperamida y con menos efectos secundarios, aunque se dispone de menor evidencia científica que con la loperamida. La dosis en adultos es de 100 mg cada 8 horas, por un período no superior a 7 días.

- **Subsalicilato de bismuto.** En los estudios controlados ha resultado más eficaz que el placebo, pero menos que la loperamida,

para el tratamiento de la diarrea aguda. Puede utilizarse como tratamiento de apoyo en casos graves en los que la loperamida no se pueda emplear o en combinación con ésta. La dosis es de 2 comprimidos cada 30 minutos hasta 8 comprimidos al día.

- **Octreótido.** Por su capacidad de inhibir la secreción de hormonas intestinales este análogo de la somatostatina se ha empleado, con éxito en diarreas graves, en enfermos inmunocomprometidos, en los que las demás medidas terapéuticas han fracasado. Un ejemplo es la diarrea en el SIDA, diarrea secundaria a tumores neuroendocrinos, el síndrome de Dumping refractario y la diarrea asociada al síndrome de intestino corto. Las dosis empleadas son de 50 - 300 µg/8 h subcutáneo. Su principal problema es el riesgo de desarrollar litiasis biliar y su precio elevado. Su utilización en los procesos agudos es excepcional.

Diarrea del viajero

Es la causa más común de diarrea en las personas que se desplazan desde los países desarrollados hasta los subdesarrollados y se produce hasta en el 40 - 60% de los viajeros, durante la estancia en el país de destino, pero debe considerarse también en el diagnóstico diferencial si el cuadro se produce durante los 10 primeros días del retorno. En la mayoría de los casos se trata de procesos leves y autolimitados. Habitualmente existen tres formas de presentación: a) **clásica**: 3 o más deposiciones no formadas en 24 h y con al menos uno de los siguientes síntomas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre o sangre en heces b) **moderada**: 1 ó 2 deposiciones no formadas en 24 h y al menos uno de los síntomas anteriormente detallados o más de 2 deposiciones no formadas en 24 h sin otros síntomas c) **leve**: 1 ó 2 deposiciones no formadas en 24 h sin otros síntomas.

Etiología y epidemiología

Se producen por bacterias, virus y protozoos, aunque en el 90% de los casos son las bacterias las responsables, debido a la ingesta de comida o agua contaminadas. La etiología depende de la zona geográfica y de la estación de año en que se produce el viaje. El organismo más comúnmente implicado es ECET, aunque también son frecuentes, en este tipo de diarrea *Salmonella*, *Campylobacter* y *Shigella*. Los países de más riesgo son los asiáticos (a excepción de Singapur), los africanos (a excepción de Sudáfrica), y América del Sur y Central, incluido México. Los virus comúnmente implicados en la diarrea del viajero son los rotavirus. En el caso de los parásitos tipo *Giardia lamblia* hay zonas especialmente prevalentes como Nepal, Rusia, y las regiones montañosas de Estados Unidos.

Además de los factores que dependen del patógeno, existen factores dependientes del huésped, de forma que la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP), antihistamínicos y las situaciones de inmunosupresión favorecen el desarrollo de este cuadro.

Clínica

La mayoría de los episodios ocurren entre los 4 - 14 días de la llegada al país de destino, pero pueden producirse antes si la concentración de bacterias es muy alta. Los síntomas suelen durar de 1 a 5 días. Un 10% de los pacientes presentan síntomas durante más de 1 semana y excepcionalmente

(2%) durante más de 1 mes. Los síntomas van a depender, en gran medida del tipo de infección y de las condiciones de salud del huésped. La diarrea clásica, que suele estar producida por ECET, se presenta en forma de diarrea de 4 - 5 deposiciones, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y febrícula, pero no suele haber sangre en las heces ni fiebre alta. Si el germen es *Shigella* o *Campylobacter*, además de los síntomas anteriores, la fiebre alta suele estar presente y aparecen síntomas de colitis, tipo urgencia rectal, tenesmo y sangre en las deposiciones. Las infecciones por parásitos suelen cursar con diarrea acuosa muy abundante, pero no suelen estar presentes los síntomas y signos de colitis, anteriormente descritos.

Diagnóstico

Es importante conocer la ruta del viajero y sus antecedentes personales. Generalmente esta entidad se presenta de forma autolimitada y no requiere pruebas diagnósticas ya que el tratamiento sintomático suele ser suficiente. Sin embargo, en el caso de síntomas graves, duración de más de 48 - 72 h o pacientes de riesgo, se precisa estudio. Se deben recoger muestras de heces para cultivos, pero el germen *E. coli* y los virus no suelen ser identificados en los cultivos de rutina. En el caso de predominio de náuseas y vómitos persistentes se deben enviar muestras para estudio de *Giardia lamblia* y *Cyclospora*.

Tratamiento

Se basa en la rehidratación ya que el mayor riesgo es la depleción de volumen, especialmente en los niños, los ancianos y en presencia de comorbilidad. Los pacientes con diarrea leve pueden combinar bebidas con azúcar, sal y zumos. En el caso de diarrea grave se debe utilizar la **solución rehidratante oral**; esta solución es útil ya que la capacidad absorbente de la glucosa y sales en el ID suele estar indemne en este tipo de diarrea. Respecto a la dieta no hay recomendaciones avaladas por la evidencia científica, pero la dieta blanda y astringente es la que se suele recomendar en los casos leves. En situaciones más graves se utiliza inicialmente sólo la solución rehidratante, ya que la duración del proceso no suele sobrepasar 48 h. El uso de **antibióticos y anti-diarreicos** dependerá de las circunstancias del caso. Los antibióticos se recomiendan en casos graves con más de 4 deposiciones al día con sangre, moco o pus y fiebre, ya que acortan el proceso. Muchos de los viajeros los llevan desde su país de salida y sólo solicitan ayuda médica en caso de síntomas prolongados, intolerancia oral grave, sangrado, dolor abdominal o ausencia de mejoría con el tratamiento antibiótico empírico. Se utilizan preferiblemente las quinolonas. En un estudio randomizado y controlado, ciprofloxacino (500 mg/12 h) fue útil para acortar los síntomas a 1,5 días frente a los 2,9 días del grupo del placebo. En otro estudio norfloxacino 400 mg/12 h durante tres días permitió acortar el proceso a 1,2 días comparado con 3,3 días en el grupo placebo. Aunque en la mayoría de los casos se utiliza el tratamiento durante 48 - 72 h, una dosis única de quinolonas puede ser eficaz. Estos fármacos son eficaces frente a la mayoría de cepas de ECET, *Campylobacter* y *Salmonella*; sin embargo se ha descrito aumento de resistencias en el caso del *Campylobacter*. En los viajeros que se desplazan hacia Asia puede ser útil la azitromicina (dosis única de 1 g), por aumento de resistencias a quinolonas y frecuencia de infec-

ción por *Campylobacter*. La rifaximina 200 mg/8 h durante tres días ha demostrado eficacia en los episodios de diarrea del viajero, con igual eficacia que el ciprofloxacino. El Trimetropín sulfametoxazol (TMP - SMZ) se ha utilizado, pero de forma mucho menos extendida que los anteriores, debido a la tasa de resistencias actuales.

Recomendaciones IDSA (Infectious Disease Society of América) 2006 para el tratamiento de la diarrea del viajero:

- Norfloxacino 400 mg/12 h
- Ciprofloxacino 500 mg/12 h
- Ofloxacino 200 mg/12 h
- Levofloxacino 500 mg/24 h
- Azitromicina 1 g/24 h
- Rifaximina 200 mg/8 h

La guía recomienda una duración del tratamiento de 3 días. Los pacientes que han mejorado rápidamente el primer día y que no tiene otras enfermedades asociadas podrían interrumpir la terapia.

Respecto al **tratamiento sintomático** con subsalicilato de bismuto o loperamida se pueden utilizar en combinación con los antibióticos, ya que acortan la duración del proceso. En un metaanálisis de 2008 que revisó 8 estudios, se llegó a la conclusión que la combinación de antibióticos y loperamida es beneficioso en la diarrea del viajero. Es importante no utilizarlo en casos graves y aumentar la rehidratación oral si se utilizan. Deben interrumpirse su administración si se observa aumento del dolor abdominal o en los procesos de más de 48 h de duración.

Prevención

- Se requiere información fiable previa a la realización del viaje para que el viajero se prepare.
- Tener precaución con los alimentos ingeridos, especialmente los fabricados con agua (helados), las salsas y los vegetales frescos.
- Beber agua embotellada. Los viajeros que se desplacen a lugares remotos deben conocer métodos de purificación del agua (tabletas potabilizadoras, filtros, hervir el agua, etc)
- Medicamentos preventivos: Los pacientes afectados de EII, cardiopatía, nefropatía, inmunocomprometidos, incluidos los pacientes trasplantados, pueden requerir profilaxis antibiótica. Generalmente se han utilizado TMP/SMZ, doxiciclina y más recientemente quinolonas, y rifaximina con eficacia de hasta 80 - 100% según las series. También se han utilizado profilaxis con subsalicilato de bismuto (2 comprimidos/6 h) y probióticos.
- La vacuna frente al cólera no se recomienda de forma rutinaria. Una estrategia de vacunación con parches cutáneos frente a ECET se está valorando como medida eficaz en las zonas de más riesgo.

Resumen de la diarrea aguda

- Ante un cuadro de diarrea aguda hay que vigilar signos de deshidratación, fiebre, sangre o peritonismo.
- La evaluación diagnóstica se debe realizar ante la presencia de síntomas y signos de gravedad y en pacientes de riesgo.
- Se deben obtener coprocultivos en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos ancianos y pacientes con EII,

Tabla 2. Terapia específica según el germen identificado

Patógeno	1ª línea	2ª línea	Comentarios
<i>S. aureus</i>	No tratamiento	No tratamiento	Hidratación. TMP/SMZ 160/800 mg/12 h en casos graves
<i>B. cereus</i>	Igual que <i>S. aureus</i>		
<i>Salmonella</i>	Habitualmente no tratamiento	Quinolonas 3 - 5 días (vo)	Niños, > 50 años, inmunosuprimidos, portadores de prótesis o cardiopatas
<i>Shigella</i>	Quinolonas vo 5 días	TMP/SMZ o azitromicina	Sólo en casos graves
<i>Campylobacter</i>	Macrólidos	Quinolonas vo 5 días	Sólo en casos graves
<i>Yersinia</i>	Quinolonas orales 7 - 10 días	TMP/SMZ o doxiciclina	Suspender resto de antibióticos
<i>C. difficile</i>	Metronidazol 250 mg/6 h vo 10 días	Vancomicina 125 mg/6h vo 10 días	Si ileo metronidazol iv
<i>E. C. enterotoxigénico</i>	Quinolonas vo 1 - 3 días	TMP/SMZ o doxiciclina	
<i>E. C. enteroinvasivo</i>	Quinolonas vo 5 días	TMP/SMZ o azitromicina	
<i>E. C. enterohemorrágico</i>	Evitar antibióticos		
<i>V. cholerae</i>	Doxiciclina. Dosis única	Ciprofloxacino o azitromicina (Dosis única)	Hidratación. A veces tratamiento sintomático (bismuto)
Amebiasis	Metronidazol 750mg/8 h vo 10 días	Dehydroemetine 1 - 1,5 mg/Kg im 5 días	Iodoquinol 650 mg/20 días
Giardiasis	Metronidazol 250 mg/8 h 10 días	Tinidazol, quinacrina	Paromomicina 500 mg/7 días
Cryptosporidia	Metronidazol 250 mg/8 h 10 días vo	Nitazoxanida, paromomicina	No se conoce el beneficio real de la terapia ni la duración, en pacientes VIH con > 150 cells/ml
Microsporidia	Albendazol 200 - 400 mg/12 h vo 3 meses		
Isospora	TMP/SMZ Cada 12 vo 10 días ac. folínico	Pyrimetamina plus	Pacientes con SIDA
Cyclospora	TMP/SMZ Cada 12 h vo 7 - 10 días		

aquellos con diarrea con sangre y en los manipuladores de alimentos.

- No se recomienda la determinación de parásitos en heces de forma rutinaria, pero sí en aquellos pacientes inmunocomprometidos con diarrea persistente, varones homosexuales o trabajadores de la comunidad.
- El primer escalón de tratamiento lo constituye la rehidratación (preferiblemente oral). No se utilizan antibióticos de entrada en la mayoría de los casos (Grado 1A).
- Se recomiendan antibióticos en la diarrea del viajero moderada o grave, aquellos con síntomas y signos de diarrea por bacterias invasivas (fiebre y sangre), los ancianos y los inmunocomprometidos (grado 1A) excepto ante la sospecha de infección por *Clostridium difficile* y ECEH (Grado 1B). El tratamiento empírico de elección son las quinolonas durante 3 - 5 días (grado 1A). En situación de alergia o resistencia pueden usarse los macrólidos (grado 1B).
- Se recomienda tratamiento antibiótico específico si se detecta germen determinado en el cultivo de heces (grado 1A).
- El tratamiento sintomático con antidiarreicos sólo se recomienda si el número de deposiciones es elevado y no hay fiebre, sangre, ni enfermedades del intestino de base (EII) por períodos cortos de tiempo (grado 2A).

Diarrea crónica

Se define como la disminución de la consistencia de las heces por un período superior a 4 semanas. La prevalencia en los

países desarrollados no es bien conocida, debido a las diferencias en las definiciones, metodología y población analizada en los diferentes estudios. Basándose en la definición previa la cifra más aceptada sería una prevalencia del 5% en la población general. La importancia de esta entidad radica en la limitación en la calidad de vida de los pacientes y en el impacto económico que se deriva de ello.

Etiología

Existen multitud de procesos que pueden cursar con diarrea crónica. Los más relevantes en nuestro medio figuran en la Tabla 3. Sin embargo algunos de estos procesos son excepcionales, por lo que clasificarlos por su frecuencia puede ser interesante para orientar las pruebas diagnósticas (Tabla 4).

Desde un punto de vista clínico se ha intentado diferenciar la **diarrea orgánica de la funcional**. La duración de los síntomas mayor de un año, la pérdida de peso escasa (menos de 5 kg) y la ausencia de diarrea nocturna, son indicadores del origen funcional. Por el contrario sugiere un proceso orgánico la duración de los síntomas de menos de 3 meses, la forma continua más que la intermitente, la pérdida de peso significativa, la presencia de diarrea nocturna, fiebre o sangrado, así como la repercusión en los análisis. Aunque la sensibilidad de al menos tres de estos criterios es baja, su especificidad para el diagnóstico de un proceso orgánico es mayor del 90%.

Tabla 3. Etiología de la diarrea crónica

Diarrea osmótica Ingesta de Mg, PO ₄ , SO ₄ Malabsorción de carbohidratos Esteatorrea (S. malabsorción) Enfermedades mucosas Síndrome de intestino corto Diarrea postresección Sobrecrecimiento bacteriano Isquemia mesentérica Maldigestión (insuficiencia pancreática o sales biliares insuficientes)	Diarrea secretora Ingesta de laxantes no osmóticos Malabsorción de sales biliares Clorhidrorrea (congénito) Toxinas bacterianas Malabsorción en ileon de sales biliares EII Colitis microscópica Colitis colágena Diverticulitis Vasculitis Fármacos y tóxicos Diarrea post - vagotomía, postsimpatectomía Secundaria a diabetes evolucionada Hipertiroidismo Síndrome de intestino irritable Gastrinoma VIPoma Somatostatinoma Mastocitosis Síndrome carcinoide Carcinoma medular de tiroides Cáncer de colon Linfoma Adenoma vellosos Enfermedad de Addison Diarrea secretora epidémica Diarrea secretora idiopática Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de intestino irritable
Diarrea inflamatoria EII Diverticulitis Yeyunoileitis ulcerativa Colitis pseudomembranosa Infecciones bacterianas Tuberculosis Citomegalovirus, herpes simplex Amebiasis, Giardiasis Colitis isquémica Colitis/enteritis por radiación Cáncer de colon Linfoma	
Diarrea por alteración de la motilidad SII EII SII	

Tradicionalmente se ha intentado diferenciar la **diarrea secretora de la osmótica**, que han quedado definidas al comienzo del tema, para iniciar el abordaje diagnóstico - terapéutico. La determinación de la osmolaridad en las heces, la realización de cultivos y parásitos, así como la determinación de hormonas gastrointestinales (gastrina o VIP) puede ayudar a establecer la etiología del proceso. En el caso de la diarrea osmótica la anamnesis detallada puede identificar al agente responsable como es el caso de los laxantes, sorbitol, fármacos, etc. En este tipo de diarrea las pruebas respiratorias del hidrógeno pueden confirmar el diagnóstico de intolerancia o malabsorción de lactosa y otros carbohidratos. La determinación de sales biliares, o el tratamiento empírico con resinas captadoras de sales biliares puede ayudar al diagnóstico de malabsorción de sales biliares. El test del hidrógeno para descartar el sobrecrecimiento bacteriano debe realizarse en pacientes con factores de riesgo, como son los trastornos de la motilidad (diabetes, esclerodermia), divertículos de intestino delgado, resecciones previas, EII, etc.

Desde el punto de vista de las características de las heces la diarrea crónica se puede clasificar en **acuosa, grasa o inflamatoria**. La diarrea acuosa crónica suele estar debida a la ingestión de sustancias osmóticas, medicamentos y tóxicos y a los trastornos que producen diarrea secretora. Otras entidades que cursan con este tipo de diarrea son las alteraciones de la motilidad secundarias a vagotomía, neuropatía autonómica

diabética y probablemente, el síndrome de intestino irritable (SII) con predominio de diarrea. Otras enfermedades que pueden ocasionar este tipo de diarrea son la disfunción endocrina y los tumores. Las diarreas inflamatorias crónicas suelen corresponder a la EII y las infecciones, el cáncer de colon, la colitis isquémica y el linfoma. La diarrea crónica grasa se deben a trastornos de la absorción o la digestión; entre ellas están la enfermedad celiaca, la enfermedad de Whipple, el síndrome de intestino corto o la diarrea postresección, el sobrecrecimiento bacteriano, la insuficiencia pancreática exocrina o la malabsorción de sales biliares.

Desde el punto de vista práctico otra forma de orientar el diagnóstico es distinguir entre los cuadros que cursan con **malabsorción** y que pueden situar el origen de la enfermedad en el ID o páncreas y no en el colon. Cuando el paciente presenta pérdida de peso, con apetito normal, heces voluminosas, esteatorrea, flatulencia, anemia, edema, síntomas neurológicos, glositis, tetania, hematomas frecuentes se deberá sospechar síndrome de malabsorción (que se va a tratar en otro apartado) y realizar determinación de hemoglobina, hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, homocisteína, vitaminas liposolubles, tiempo de protrombina y medición de grasa en heces. En nuestro medio la **enfermedad celiaca** es frecuente y de fácil diagnóstico (test serológicos y biopsia duodenal) y tratamiento (retirada del gluten de la dieta). Su pronóstico es bueno si se diagnostica en fases tem-

Tabla 4. Etiología de la diarrea crónica por la frecuencia de las patologías

Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Infecciones crónicas/recurrentes EII Esteatorrea (malabsorción/maldigestión) Fármacos (antibióticos, laxantes, AINEs) Aditivos alimentarios (sorbitol, cafeína) Cirugía previa Enfermedades endocrinas Colitis o enteritis postradiación Cáncer colorrectal Diarrea funcional	Tumores productores de hormonas Procesos infiltrativos (amiloidosis, linfoma) Alergia alimentaria Incontinencia fecal Diarrea secretora idiopática

pranas de la enfermedad, lo que disminuye el desarrollo de linfoma como complicación tardía. Es frecuente en las consultas de gastroenterología llegar al diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes adultos, con cuadros paucisintomáticos y que consultan por anemia ferropénica, sin que se haya encontrado sangrado digestivo. La determinación de los anticuerpos anti gliadina y antitransglutaminasa es positiva en más del 95% de los casos. La atrofia vellositaria intestinal y la determinación de linfocitos intraepiteliales confirma el diagnóstico.

Una causa frecuente de diarrea crónica en nuestro medio es el **síndrome de intestino irritable (SII)** existiendo criterios para su diagnóstico (Tabla 5). Se pueden utilizar, además de el tratamiento sintomático con fibra, espasmolíticos o rifaximina, en los pacientes jóvenes, en ausencia de alteraciones de los análisis y sin sospecha de organicidad.

En los últimos años estamos asistiendo al incremento en el diagnóstico de la **enfermedad inflamatoria intestinal**, colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Su etiología es multifactorial, en la que intervienen factores genéticos, alteración de la flora intestinal y de la inmunidad del individuo, lo que perpetúa los fenómenos inflamatorios en el intestino. Estas entidades tienen sus criterios diagnósticos, basados en los hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos (criterios de Lennard Jones) y son motivo de un apartado especial dentro de este manual por lo que no vamos a tratarlos específicamente, pero siempre tendrán que estar presentes en el diagnóstico diferencial de un paciente con diarrea crónica.

Sin embargo otros procesos menos conocidos también cobran interés en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica en nuestro medio. Nos referimos a la **colitis microscópica y la colitis colágena**. Estas entidades tienen sus criterios diagnósticos histológicos, por lo que son necesarias las biopsias del colon para confirmar el diagnóstico. En el caso de la colitis microscópica hay aumento de los linfocitos intraepiteliales y no hay distorsión arquitectural ni infiltrado inflamatorio agudo. En el caso de la colitis colágena existe un banda colágena intraepitelial, ocasionando una dificultad en la capacidad abortivas del colon. Habitualmente son más frecuentes en mujeres entre la 5ª - 6ª décadas de la vida y pueden desencadenarse por la toma previa de AINEs. La apariencia de la mucosa colónica es normal o presenta cambios mínimos, por lo que se requiere la sospecha clínica para que

el endoscopista tome biopsias del colon a distintos niveles, preferiblemente de tramos proximales, donde se ha descrito que los cambios son más evidentes. Las medidas dietéticas, la suspensión de los AINEs, la mesalazina y la budesonida han resultado tratamientos eficaces.

Otra causa de diarrea crónica es el **sobrecrecimiento bacteriano**. El intestino delgado es estéril por tres mecanismos:

- Ácido del estómago
- Peristaltismo intestinal y
- Secreción de inmunoglobulinas.

En ocasiones se alteran estos mecanismos por cambios estructurales (divertículos de intestino delgado, EII, enteritis postradiación, enteritis isquémica, cirugías), alteraciones motoras (diabetes mellitus, amiloidosis, esclerodermia, hipotiroidismo) o miscelánea (pancreatitis, hipogammaglobulinemia, anemia perniciosa). Estas enfermedades pueden ocasionar crecimiento de bacterias que producen diarrea, distensión abdominal y malnutrición. El diagnóstico se realiza por la prueba del aliento con ácido glicocólico y por la determinación de D - xilosa. El tratamiento se basa en la corrección de la enfermedad de base, en la mejora de la nutrición y el uso de antibióticos. Los más utilizados son metronidazol (250 - 500 mg/8 h, 10 - 14 días), rifaximina (200 - 400 mg/8 h, 7 - 10 días). Otras alternativas son ciprofloxacino y amoxicilina clavulánico.

La diarrea es frecuente en los **pacientes diabéticos**, con una prevalencia estimada del 20%, aunque no existen estudios prospectivos. Habitualmente la evolución de esta diarrea es prolongada en el tiempo, en pacientes con diabetes de larga evolución e insulino - dependientes. Las heces suelen ser voluminosas, acuosas, diurnas y nocturnas. La patogénesis es multifactorial, por disfunción autonómica, alteraciones de la motilidad, sobrecrecimiento bacteriano, alteraciones en la absorción y secreción intestinal y disfunción esfinteriana. Puede asociarse a otras enfermedades de base autoinmune como la enfermedad celiaca, hasta en el 5% de casos. El tratamiento con fibra y antibióticos de forma empírica puede ser de utilidad en algunos casos. Se han realizado ensayos terapéuticos con clonidina (0,1 - 0,3 mg cada 8 h por vía oral).

Por último se ha descrito la **diarrea facticia** en pacientes que toman laxantes o sustancias que aumentan la motilidad de

Tabla 5. Criterios de Roma III para el diagnóstico del Síndrome de intestino irritable

Dolor abdominal recurrente de al menos 3 días al mes en los últimos 3 meses asociado a 2 o más de los síntomas:

- Alivio de los síntomas con la defecación
- Debut asociado a cambio en la frecuencia de las deposiciones
- Debut asociado con cambio en la consistencia de las heces

forma subrepticia. La anamnesis detallada, el estudio de osmolaridad en heces y la presencia de melanos coli (pigmento marrón oscuro) en la colonoscopia puede hacer pensar en esta entidad.

Diagnóstico

La estrategia óptima para la evaluación de un paciente con diarrea crónica no está bien establecida. La mayoría de las recomendaciones proceden de las opiniones de expertos o de la experiencia clínica de centros individuales. La elección de los diferentes estudios diagnósticos dependerá de los síntomas y su gravedad, de los antecedentes personales, de la disponibilidad de las pruebas en cada centro de trabajo y de la preferencia del paciente. Algunos estudios comienzan en Atención Primaria y los pacientes son derivados al especialista de Gastroenterología o de Medicina Interna, cuando persisten los síntomas, estos se agravan, cuando se precisan estudios radiológicos o endoscópicos especiales, o cuando los pacientes requieren manejo en unidades especializadas, como los pacientes con EII, enfermedad celiaca o pancreatitis crónica.

La historia clínica detallada

La historia clínica detallada es muy importante ya que determinados síntomas o antecedentes pueden hacer sospechar el diagnóstico. Con los datos recogidos en la anamnesis se debería tener una aproximación para saber si se trata de una diarrea orgánica o funcional y de la topografía de la lesión (intestino delgado o colon). La historia ha de contener los siguientes aspectos:

- **Antecedentes familiares digestivos** (celiaquía, EII, cáncer de colon).
- **Antecedentes personales médicos y quirúrgicos**
 - Diabetes y otras enfermedades endocrinas, enfermedades neurológicas, neoplasias previas, tratamiento con quimio o radioterapia.
 - Toma de medicamentos (laxantes, AINEs, broncodilatadores, etc.).
 - Historia de neumonías de repetición, sinusitis (hipogamaglobulinemia).
 - Vagotomía, gastrectomía, resecciones intestinales y pancreáticas (sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, etc).
- **Aspectos epidemiológicos**
 - Hábitos: ingesta de alcohol (relacionado con aumento y frecuencia de deposiciones por trastorno de motilidad, pancreatitis crónica), sorbitol (diarrea osmótica) o cocaína (que se asocia con colitis isquémica y cuadros de diarrea crónica).
 - Ámbito profesional: los trabajadores de guarderías o residencias de ancianos presentan mayores tasa de infestación por *Giardia lamblia*, exposición a tóxicos, etc.

- Relaciones sexuales de riesgo (infección VIH).
- Viajes recientes a países de riesgo.

• Características y frecuencia de las deposiciones

Las heces líquidas son más propias de la diarrea crónica acuosa y las pastosas de los cuadros que cursan con malabsorción. Las heces muy voluminosas sugieren lesión del intestino delgado, mientras que las heces muy frecuentes, pero de escaso volumen y con tenesmo o urgencia suelen ser por enfermedad del colon. La presencia de moco, pus o sangre alerta sobre la posible etiología colónica.

• Tiempo de evolución de los síntomas

Los cuadros diarreicos de menos de 4 semanas de evolución se consideran agudas, pero pueden ser el comienzo de una enfermedad crónica (por ejemplo primer brote de una EII).

• Forma de aparición y curso de la diarrea

El comienzo brusco suele orientar a una etiología infecciosa, aunque la EII, la colitis isquémica y la microscópica pueden comenzar de forma brusca o desencadenarse por alguna infección o toma de fármacos. El curso puede ser continuo o intermitente y ello no siempre ayuda a distinguir entre la diarrea orgánica y la funcional.

• Relación con la ingesta o el ayuno

La diarrea osmótica es la que cede con el ayuno y la secretora no. Por otro lado algunos alimentos como los azúcares o la leche pueden aumentar los síntomas. La presencia de rinitis o asma coincidente con la toma de alimentos orienta a la presencia de alergia alimentaria. El consumo de pescado poco cocinado o ahumado obliga a descartar la infestación por anisaki, aunque la diarrea crónica no suele ser la clínica habitual de esta enfermedad.

• Síntomas asociados

El dolor abdominal, flatulencia, fiebre, pérdida de peso, lesiones articulares, cutáneas, síntomas neurológicos, presencia de hematomas, edemas, sugiere el diagnóstico de enfermedad orgánica, mientras que la alternancia con estreñimiento, la ausencia de diarrea durante el descanso nocturno, orientan a una etiología motora. La presencia de artritis y lesiones cutáneas o mucosas orienta a la existencia de enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple o EII. La rubefacción, palpitaciones o hipertensión orientará la existencia de tumores secretores neuroendocrinos.

Exploración física completa

Se debe pesar y tallar al paciente y calcular su índice de masa corporal. Hay que tomar la TA y medir la FC (ortostatismo en la disautonomía diabética, hipertensión en los tumores neuroendocrinos, etc). Buscar hallazgos sugestivos de EII (aftas, rash cutáneo, epiescleritis, enfermedad perianal), presencia de ascitis (hepatopatía, hipoproteínemia), masas abdominales, adenopatías (linfoma, enfermedad de Whipple, tuberculosis), signos de malabsorción (pérdida de peso, palidez cutaneomu-

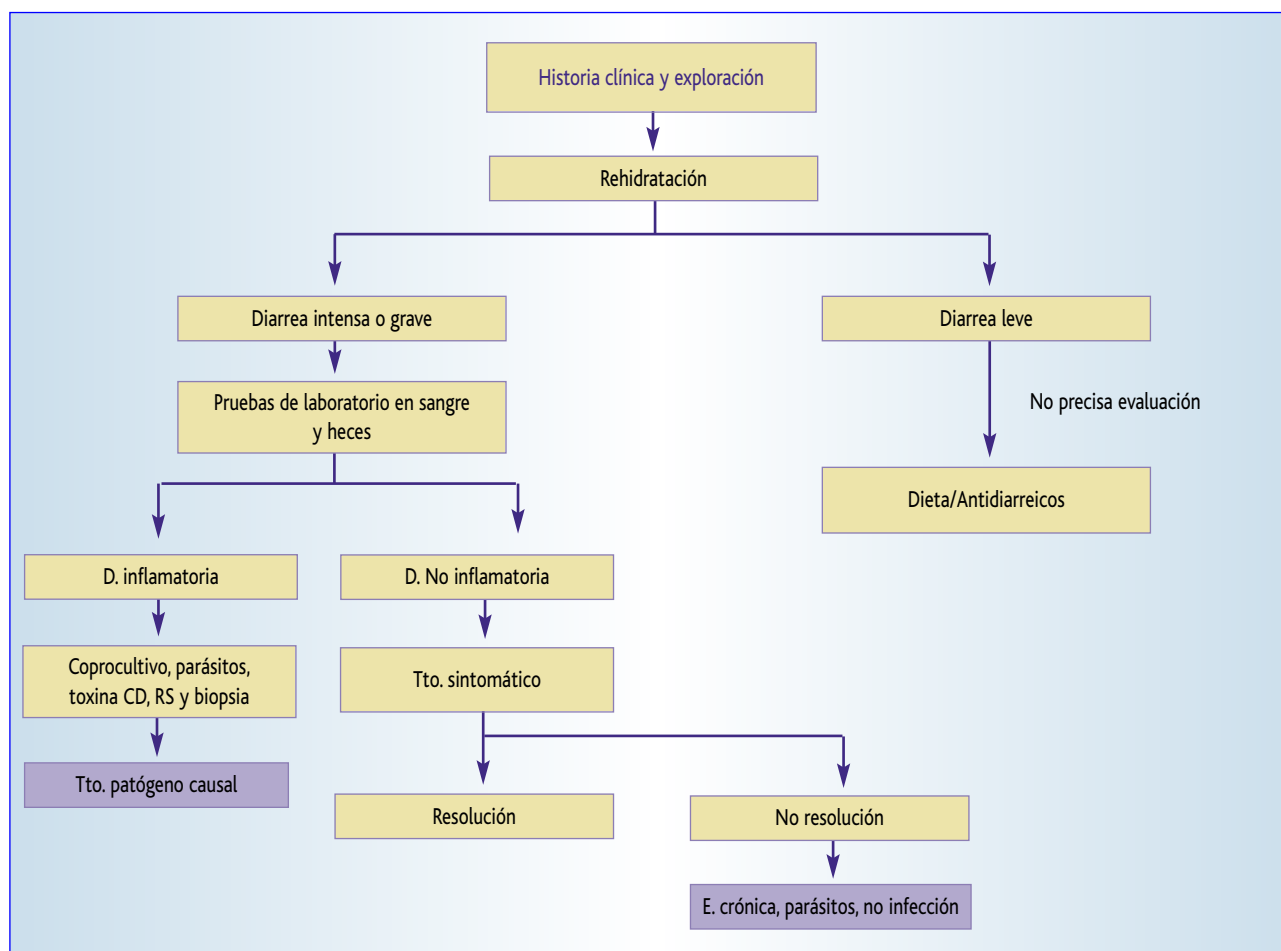


Fig. 1. Algoritmo de la diarrea aguda.

cosa, dedos en palillo de tambor, lesiones orales, etc) que orienten a enfermedades del ID o páncreas.

Pruebas de laboratorio

- **Hemograma:** bioquímica general y hepática. Espectro electroforético.
- **Perfil nutricional:** proteínas totales (PT), albúmina (A), prealbúmina, colesterol, triglicéridos.
- **Análisis de orina:** permite la cuantificación de los iones para valorar la depleción de volumen, la búsqueda de laxantes y la determinación de catecolaminas (síndrome carcinoide) y ácido vanilmandélico (feocromocitoma).
- **Reactantes de fase aguda:** velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, orosomucoide.
- **Hormonas tiroideas,** perfil férrico, ácido fólico, vitamina B12, vitaminas liposolubles, generalmente disminuidas en los cuadros de malabsorción.
- **Determinación de gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP):** perfil de catecolaminas, etc. No está indicado de forma rutinaria y deberá realizarse si el estudio habitual resulta negativo.
- **Estudios de autoinmunidad** (ANA, ANCA).
- **Determinación de inmunoglobulinas y cuantificación.**
- **Anticuerpos de enfermedad celiaca:** (Ac anti gliadina y Ac antitransglutaminasa). Si son negativos y hay alta sospecha determinación de HLA.

Análisis de heces:

- **Sangre oculta:** permite sospechar neoplasias, EII o isquemia intestinal.
- **Leucocitos, lactoferrina, calprotectina:** como hemos visto su presencia indica un proceso inflamatorio. Es característica su ausencia en los procesos virales, en los trastornos funcionales y en la colitis amebiana, por destrucción celular por el propio parásito.
- **Análisis cuantitativo de grasas:** la cuantificación de la grasa fecal de 24 h se calcula a partir de su concentración en 100 g de heces, multiplicada por la medida del peso diario de las mismas, recogidas durante 2 - 3 días y tras una dieta con contenido normal de grasas. Su valor normal es menor de 7 g/día. Los valores por encima se definen como esteatorrea. No obstante se consideran cifras realmente patológicas aquellas que se sitúan por encima de 14 g al día y son indicativas de enfermedad del intestino delgado, del páncreas o alteración en la circulación enterohepática de las sales biliares.
- **Bioquímica fecal:** la determinación de nitrógeno, proteínas y alfa - 1 antitripsina (aclaramiento) debe realizarse en los pacientes con diarrea crónica e hipoalbuminemia, ya que este hallazgo es característico de las enteropatías pierde proteínas.
- **Osmolaridad:** aunque habitualmente no es necesario realizarla puede ser útil algunos casos y ayuda a diferenciar entre la diarrea secretora y la osmótica. Ya hemos

comentado como se calcula y los valores del Gap o brecha osmótica para diferenciar la diarrea osmótica de la secretora.

- **Pruebas microbiológicas en sangre, heces y tejido:** detección de parásitos, virus, mycobacterias, etc.
- **Estudios fisiológicos de absorción intestinal:**
 - **D - xilosa:** la D - xilosa es un monosacárido que se absorbe de forma pasiva en el intestino delgado proximal, independientemente de la fase intraluminal pancreática o hepatobiliar, por lo que un resultado patológico indica daño de la mucosa intestinal.
 - **Test de Schilling:** se utiliza para determinar el grado de malabsorción de la vitamina B₁₂. Hoy día se usa menos porque disponemos de técnicas endoscópicas que nos permiten un mejor estudio del íleon terminal, lugar donde tiene lugar la absorción de vitamina B₁₂, y que puede estar afectado en muchos de los procesos que cursan con diarrea crónica.
 - **Malabsorción de sales biliares:** las sales biliares se absorben en el íleon terminal para volver de nuevo a la luz intestinal a través de la circulación enterohepática. Se pueden determinar la concentración de ácidos biliares en heces (método directo) o analizar el metabolismo de un ácido biliar marcado con una sustancia radiactiva (método indirecto). Sin embargo estas determinaciones no están disponibles en muchos centros por lo que se acepta como prueba sugestiva de malabsorción de sales biliares el resultado positivo de un tratamiento a prueba con quelantes (resín colestetamina).
- **Pruebas espiradas**
 - **Test del hidrógeno:** para detectar malabsorción de lactosa. Se fundamenta en que en presencia de déficit de lactasa, las bacterias del colon son capaces de fermentar la lactosa no absorbida y producir ácidos orgánicos y gases, como el hidrógeno, que se absorbe a la sangre y se transporta a los pulmones donde se elimina.
 - **Test del hidrógeno:** para el estudio del sobrecrecimiento bacteriano. El sobrecrecimiento bacteriano debe investigarse en todo paciente con diarrea crónica no filiada, o con factores predisponentes para su desarrollo, como son los estados de hipoclorhidria, la hipomotilidad intestinal, la presencia de divertículos de ID, el síndrome de asa ciega, fístulas y *by-pass* quirúrgicos. El fundamento es el mismo que el que se ha explicado en el caso de la intolerancia a la lactosa.
- **Pruebas de función pancreática exocrina**
 - Suelen realizarse en los pacientes con esteatorrea en los que la D - xilosa y la biopsia intestinal son normales. Son pruebas engorrosas que obligan a colocar una sonda nasoduodenal para la determinación de bicarbonato o enzimas pancreáticas, tras estímulo con colecistoquinina o secretina. Sin embargo la determinación de quimiotripsina y elastasa en heces y el test del aliento con trioleína marcada con C14 las han sustituido por ser menos invasivos.

Pruebas radiológicas

- **Radiología simple de abdomen:** permite análisis del luminograma y valorar calcificaciones en área pancreática.
- **Ecografía abdominal:** permite demostrar alteraciones que sugieran enfermedad hepática o pancreática crónicas, ascitis, engrosamiento de asas intestinales.
- **Tránsito intestinal:** evalúa el tiempo de tránsito, el tamaño de los pliegues y la presencia de úlceras, estenosis, fístu-

las, divertículos duodenales o yeyunales y ventanas radiológicas. Es una prueba muy útil para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn, linfoma, enfermedad celiaca y enfermedad de Whipple.

- **Enteroclis - MRI:** más específico y con menos radiación para el paciente, que el tránsito.
- **TAC/RNM:** permite evaluar asas intestinales, patología mesentérica, pancreática, presencia de adenopatías, etc. Estas técnicas están sustituyendo a la angiografía, porque si se realizan con contraste y en fases dinámicas pueden evidenciar alteraciones vasculares mesentéricas.
- **Enema opaco:** (habitualmente reservado para las personas de edad avanzada o con comorbilidad en los que desaconseja la realización de la colonoscopia) y es de utilidad para la valoración del calibre y de la longitud de las estenosis no franqueables con el colonoscopia.

Pruebas endoscópicas

- **Endoscopia alta con biopsias intestinales:** indicada en el estudio de la enfermedad celiaca y otras enteropatías y para descartar la presencia de *Giardia lamblia*.
- **Cápsula endoscópica:** que permite encontrar lesiones tipo aftas, erosiones o úlceras superficiales, no vistas en los estudios radiológicos. Actualmente indicada en la evaluación de los paciente con EII y en la hemorragia digestiva de origen incierto. Debe evitarse su uso ante la presencia de estenosis por el riesgo de retención de la cápsula.
- **Enteroscopia por pulsión:** permite evaluar el yeyuno, íleon proximal así como realizar toma de biopsias.
- **Enteroscopia de doble balón:** con esta técnica realizada por vía oral o colónica a través de la válvula ileocecal se alcanzan los tramos más inaccesibles del intestino delgado, permitiendo la toma de biopsias. El tiempo de exploración es más prolongado y la insuflación de gas en el intestino hace que puedan producirse más complicaciones que con la enteroscopia convencional, entre las que destacan la perforación intestinal y la pancreatitis.
- **Ileocolonoscopia con biopsias:** Es la prueba estándar para el estudio de la diarrea crónica de origen colónico o de ID distal. Permite la toma de biopsias para estudio histológico, microbiológico o inmunológico.

El momento de la realización de estas pruebas va a depender de los síntomas, de su gravedad, de la disponibilidad en cada centro y de las preferencias del paciente. Detectar de forma precoz si existe malabsorción puede orientar al tipo de pruebas que vamos a hacer en primer lugar y que van a ir dirigidas al estudio del ID. Por el contrario la sospecha de síntomas colónicos hará que la prueba prioritaria a realizar sea la ileocolonoscopia con biopsias. Sin embargo en los pacientes diabéticos u operados, la malabsorción de sales biliares o el sobrecrecimiento bacteriano son las enfermedades que hay que sospechar en primer lugar por su frecuencia.

Se suele establecer un algoritmo diagnóstico ya que no es adecuado realizar todas las pruebas a la vez (Fig. 2).

Tratamiento

El tratamiento dependerá de la etiología específica y por ello se requiere realizar un diagnóstico adecuado. No obstante hay

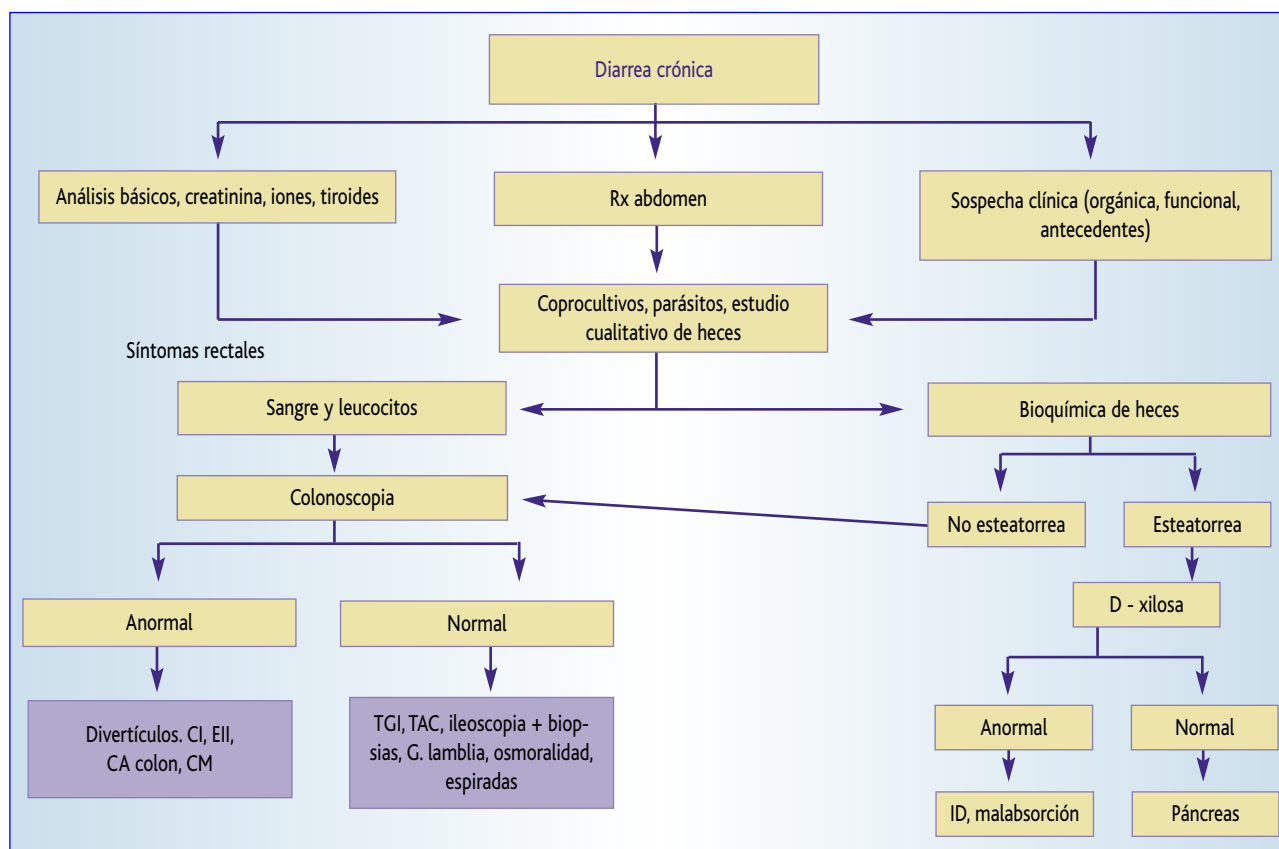


Fig. 2. Algoritmo de la diarrea crónica.

alguna circunstancia en la que se puede comenzar con **tratamiento empírico**, realizando un mínimo estudio:

- Debido a su prevalencia, en los pacientes jóvenes con sospecha de SII y en ausencia de datos clínicos de organicidad se puede comenzar con fibra, antidiarreicos o espasmolíticos, y rifaximina, según los síntomas. Debe informarse adecuadamente al paciente y proseguir el estudio en caso de no mejoría o empeoramiento.
- Cuando la comorbilidad limita el estudio.
- Cuando el diagnóstico de sospecha es muy alto. Por ejemplo en el caso de los pacientes con resección de ID (menor de 1 m), se suele realizar tratamiento empírico con quelantes de las sales biliares, o en los casos de sobrecrecimiento bacteriano de repetición o ante la sospecha de malabsorción de sales biliares. En los trabajadores de guarderías que presentan diarrea crónica se podría utilizar metronidazol de forma empírica (individualizando los casos), aunque siempre es preferible conocer la etiología del proceso.

El **tratamiento sintomático** se puede utilizar mientras dura el estudio (de forma temporal) o si el diagnóstico definitivo no se acompaña de la existencia de tratamiento específico adecuado.

- **Fibra:**

La fibra puede modificar la consistencia de las deposiciones, pero no disminuye su peso, siendo útil en los casos de diarrea funcional. Su eficacia se ha evaluado en ensayos clínicos controlados, generalmente en pacientes con SII. El más utilizado es el *Plantago ovata* a dosis de 10 - 20 g/día, con un nivel de evidencia 2b y grado B de recomendación.

- **Loperamida y difenoxilato:**

Estos derivados opiáceos, menos potentes que la morfina o el opio, se han utilizado con éxito en casos de diarrea crónica de difícil control, pero deben evitarse en el caso de colitis bacteriana grave y EII por el riesgo de desarrollo de megacolon tóxico. Las dosis son las mismas que se han comentado en el caso de la diarrea aguda.

- **Codeína:**

Se ha empleado a dosis de 15 - 60 mg/6 - 8 h al día en casos de falta de respuesta a loperamida, pero su principal efecto adverso es la posibilidad de adicción, que aunque menos que en el caso de la morfina, está descrita. Tiene las mismas contraindicaciones que los otros derivados opiáceos.

- **Racecadrotilo:**

Es un inhibidor de la encefalinasa, que disminuye la hipersecreción de agua y electrolitos sin provocar efectos en la motilidad intestinal. Las dosis recomendadas son 100 mg/8 h. Tiene eficacia similar a la loperamida en el control de la diarrea (nivel de evidencia 1 grado de recomendación A).

- **Resinas de intercambio iónico:**

La colestेरamina, que es un quelante de las sales biliares en la luz intestinal, ha demostrado su utilidad en la diarrea por sales biliares o colerética. Este cuadro es frecuente en pacientes con resecciones segmentarias de ID y tras hemicolectomía derecha. Las dosis varían de 4 - 12 g al día.

- **Subsalicilato de bismuto:**

Tiene una eficacia menor que los opiáceos para el control de la diarrea crónica pero es útil en la prevención y tratamiento de la diarrea del viajero, y en el alivio sintomático de los

vómitos y del dolor abdominal. Su mecanismo de acción no se conoce pero parece que podría tener efecto antisecretor y antibacteriano. Las dosis utilizadas en este caso son 2 comprimidos cada 6 h. No debe utilizarse en pacientes inmunosuprimidos porque a dosis altas puede ocasionar encefalopatía por bismuto.

– Octreótido

En el caso de la diarrea crónica existen 12 estudios controlados con placebo o con antidiarreicos en situaciones de diarrea refractaria, especialmente en el SIDA o diarrea postquimioterapia, con una eficacia global de alrededor del 60%, aunque hay mucha heterogeneidad entre los diferentes estudios. Las dosis empleadas son de 50 - 300 µg cada 8 horas.

Resumen de la diarrea crónica

La prevalencia de la diarrea crónica varía de unos países a otros. En nuestro medio el SII, la EII, la intolerancia a la lactosa, la enfermedad celíaca, la diarrea en la diabetes avanzada, los fármacos y el sobrecrecimiento bacteriano son etiologías frecuentes.

Las estrategias óptimas para la evaluación del paciente no están determinadas. Ello va a depender de la historia clínica y exploración física, del diagnóstico de sospecha, de la gravedad de los síntomas y de la disponibilidad en el medio de trabajo.

El tratamiento ideal es el específico de cada enfermedad pero en casos seleccionados puede emplearse tratamiento empírico y sintomático, mientras dura el estudio.

Bibliografía

- Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS: Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology* 1995;108:1729.
- Cohen ML. The epidemiology of diarrheal disease in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2:557.
- Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:287.
- Musher SD, Musher BL. Contagious acute gastrointestinal infectious. *N Engl J Med* 2004;351:2417.
- Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS. Practice Guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331.
- Dryden MS, Gadd RJE, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019.
- Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004;350:38.
- Chitkara YK, McCasland KA, Kenefic L. Development and implementation of cost-effective guidelines in the laboratory investigation of diarrhea in a community hospital. *Arch Intern Med* 1996;156:1445.
- Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zhodulev A. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;96:1309.
- Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:101.
- DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1962.
- Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. *N Engl J Med* 1990;323:891.
- Murphy GS, Bodhidatta L, Echevarría P et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Ann Intern Med* 1993;118:582.
- DuPont HL, Flores Sanchez J, Ericsson CD, et al. Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea. *Am J Med* 1990;88:15 S.
- Farthing MJ. Novel targets for the control of secretory diarrhea. *Gut* 2002;53:15.
- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1499.
- Pichler HE, Dirill G, Stickler K, Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *Am J Med* 1987;82:329.
- Mattila L, Peltola H, Siitonen A et al. Short term treatment of traveler's diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two seasons. *Clin Infect Dis* 1993;17:779.
- Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1007.
- Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464.
- Pérez Carreras M, Sanchez Gomez F. En: Perezagua Clamarigand (ed). Tratado de Medicina Interna. Síndromes del colon. Ariel Ciencias Médicas, 2005:404.
- Miehlke S, Madish A, Bethke B, Morgener A, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008;135:151.
- Fernández Bañares F, Esteve Comas M. En: Montoro MA, García Pagán JC, Castells A, Gomollón F, Mearín F, Panés J, Pérez Gisbert J, Santolaria S. Eds. Problemas comunes en la práctica clínica. *Gastroenterología y Hepatología* 2006:203.
- Wiarda BM, Heine DG, Rombouts MC, et al. Jejunum abnormalities at MR enteroclysis. *Eur J Radiol* 2008;67:125.
- Ber Meir S. Video capsule endoscopy or double-balloon enteroscopy: are they equivalent?. *Gastrointest Endos* 2009;69:875.
- Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Monkemüller K. Utility of double-balloon enteroscopy for the evaluation of malabsorption. *Dig Dis* 2008;26:134.
- Schiller L, Sellin J. Diarrhea. En: Feldman M, Friedman LS, Brnadt LJ. eds. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Elsevier, 2008: 159.
- Wanke CA. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. Up ToDate 2009.
- Matheson AJ, Noble S. Racecadrotil. *Drugs* 2000;59:836.
- Szylagri A, Shrier I. Systematic review: the use of samatostatin or octreotide in refractory diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1889.

Evaluación diagnóstica del síndrome de malabsorción

L. Menchén

Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

La asimilación de nutrientes por el organismo es un proceso complejo que se inicia inmediatamente tras la ingesta y concluye con la utilización de los mismos a nivel subcelular. Las fases fundamentales de digestión y absorción tienen lugar en el tubo digestivo bajo una estricta regulación neuroendocrina. La digestión se define como la escisión de los alimentos en sus componentes esenciales susceptibles de ser absorbidos, proceso constituido a su vez por varias fases: oral, merced a la acción de la masticación y la ptialina salivar; gástrica, en la que la digestión macroscópica se lleva a cabo por el ácido clorhídrico y se da lugar al comienzo de la digestión proteica por parte de la pepsina; pancreática, mediante la acción de enzimas proteolíticas, glucolíticas y lipolíticas que digieren, respectivamente, proteínas y péptidos, hidratos de carbono y moléculas complejas de grasa; biliar, merced a la acción micelar de las sales biliares; y finalmente intestinal, en donde disacaridasas y peptidasas localizadas extracelularmente en el borde en cepillo del epitelio intestinal transforman hidratos de carbono y péptidos de pequeño tamaño en moléculas simples susceptibles de ser absorbidas. Por su parte, la absorción propiamente dicha se define como el proceso por el cual se produce el paso de nutrientes desde la luz intestinal al medio interno, teniendo lugar principal, pero no exclusivamente, en el intestino delgado.

Existe una clasificación meramente académica que distingue la maldigestión de la malabsorción; la maldigestión implica una falta de transformación de los alimentos ingeridos en nutrientes absorbibles por un defecto parcial o total de los procesos enzimáticos digestivos. Por su parte, la malabsorción podría definirse como el defecto de absorción que afecta al transporte de nutrientes desde la luz intestinal al medio interno. En la práctica clínica son raras las circunstancias en las que se produce maldigestión o malabsorción de forma aislada, siendo la mayoría de las entidades clínicas que cursan con desnutrición –la consecuencia final de ambos trastornos– procesos mixtos que cursan tanto con defecto de alguna de las fases de digestión como con alteración de la absorción intestinal de nutrientes. La maldigestión, por su parte, implica obligatoriamente malabsorción. Por tanto, en adelante nos referiremos a síndrome de malabsorción incluyendo entidades que cursan tanto con maldigestión como con malabsorción.

Etiopatogenia

Desde el punto de vista etiopatogénico el síndrome de malabsorción comprende procesos caracterizados por alteraciones de la digestión intraluminal, alteraciones de la absorción mucosa, y alteraciones del paso de nutrientes al medio interno (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos que caracterizan el síndrome de malabsorción son variables en función de la gravedad del mismo, y están determinados por dos factores fundamentales: la presencia en la luz intestinal de alimentos mal digeridos y/o nutrientes no absorbidos (diarrea/esteatorrea, y distensión abdominal), y el déficit de absorción de nutrientes: pérdida de peso, astenia, anemia ferropénica, por déficit de vitamina B₁₂ o de folato, glositis y estomatitis, insuficiencia renal e hipotensión, edemas por hipoproteinemia, amenorrea, alteraciones del metabolismo mineral óseo (osteopenia/osteoporosis/osteomalacia), neuropatía periférica por déficit de vitamina B₁₂ o diátesis hemorrágica por déficit de vitamina K.

No debemos olvidar que existen síntomas, signos y alteraciones analíticas que deben siempre sugerir organicidad en un paciente con diarrea crónica y que obligan a un estudio riguroso: la presencia de sangre en las heces, la aparición concomitante de fiebre, la pérdida de peso, el inicio reciente y la aparición a partir de los 40 años, la presencia de diarrea nocturna y su persistencia tras el ayuno, las heces muy abundantes (más de 400 ml diarios) y/o esteatorreicas, la presencia de anemia, macrocitosis, hipoalbuminemia o hipoprotobinemia y el incremento de reactivos de fase aguda (VSG, PCR, fibrinógeno).

Existen, no obstante, multitud de causas de diarrea sin malabsorción concomitante que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica: el síndrome de intestino irritable, la malabsorción idiopática de sales biliares, la colitis ulcerosa y microscópica, el adenocarcinoma colorrectal y los adenomas vellosos, el linfoma intestinal y los tumores neuroendocrinos, el alcohol y multitud de fármacos, las parasitosis intestinales, la cirugía resectiva del colon, enfermedades endocrinas como el hipertiroidismo, la enfermedad de Addison o el feocromocitoma, la incontinencia anal y las alergias alimentarias.

Tabla 1

Alteraciones de la digestión intraluminal	Alteración de la lipólisis	Pancreatitis crónica Neoplasia/cirugía pancreática Somatostatina/gastrinoma Fármacos (octreótido)
	Alteración en la formación de micelas	Sobrecrecimiento bacteriano Cirrosis hepática / enfermedades colestásicas Enfermedad o resección de íleon terminal Fármacos (colestiramina)
	Tránsito rápido	Hipertiroidismo Fármacos (procinéticos)
Alteraciones de la absorción mucosa	Déficits enzimáticos/de transporte	Déficit de disacaridasas Deficiencia congénita de enteropeptidasas Abetalipoproteinemia
	Disminución de la superficie absorptiva	Enfermedad celíaca Desnutrición Enfermedad de Crohn Esprúe tropical, parásitos, infección VIH Enfermedad de Whipple Enteritis rádica Inmunodeficiencia variable común Enfermedad injerto contra huésped Amiloidosis/mastocitosis/eosinofilia Sd. intestino corto
	Fármacos	Colchicina Neomicina Metotrexate Quimioterapia antineoplásica
Alteraciones del paso de nutrientes al medio interno	Alteración del drenaje linfático	Linfangiectasia intestinal congénita Linfomas Tuberculosis Pericarditis constrictiva/insuficiencia cardíaca Enf. inmunoproliferativa del intestino delgado
	Enfermedades vasculares intestinales	Trombosis venosa mesentérica Isquemia intestinal crónica Vasculitis intestinales/enf. Behçet

Evaluación diagnóstica

Además de una completa historia clínica –que incluya las características de la diarrea y los síntomas asociados, los antecedentes epidemiológicos, los antecedentes familiares y las enfermedades concomitantes– y exploración física, debemos iniciar el estudio de los pacientes con sospecha de síndrome de malabsorción con un análisis básico de sangre que incluya un hemograma y un perfil nutricional completo. Son muy útiles además como pruebas iniciales el test de la D - xilosa –un hidrato de carbono simple que no precisa la fase de digestión para su absorción completa, y que puede ser medido en la

orina tras su administración– y la determinación cuantitativa o cualitativa de principios inmediatos en heces. La prueba de D - xilosa ofrece una alta sensibilidad (en torno al 91%) y especificidad (98%) para el diagnóstico de malabsorción; los falsos positivos en el test están relacionados con circunstancias que retrasan el vaciamiento gástrico, la presencia de sobrecrecimiento bacteriano o insuficiencia renal crónica.

En cuanto a las pruebas específicas de malabsorción de grasas, las más empleadas en la práctica clínica habitual y disponibles en la mayor parte de los centros hospitalarios son la valoración cualitativa mediante la tinción de las heces con Sudan III, y la prueba de van de Kamer, que evalúa de forma

cuantitativa la cantidad de grasa en las heces de 24 horas; una cifra superior a 7 gramos diarios de grasa indica una absorción deficiente de las mismas. Las pruebas específicas de malabsorción proteica –medida de nitrógeno fecal, aclaramiento de alfa1 - antitripsina o la absorción de albúmina marcada con ^{51}Cr – no se emplean habitualmente. Por su parte, la prueba más utilizada para determinar la malabsorción específica de carbohidratos –característica, por ejemplo, de la intolerancia a la lactosa por déficit de disacaridasas– es la determinación de hidrógeno espirado en el aliento tras la administración oral de lactosa; el fundamento técnico del test se basa en que la malabsorción selectiva de lactosa da lugar a un aumento de fermentación de la misma por la flora comensal con el consiguiente incremento de la absorción intestinal de hidrógeno, su paso al torrente sanguíneo y su expulsión por el aire espirado. La biopsia intestinal constituye una exploración imprescindible en la evaluación de los pacientes con síndrome de malabsorción, en especial en los casos graves; hoy en día la toma de muestras de intestino delgado para estudio histológico se lleva a cabo mediante biopsias endoscópicas de duodeno distal, un procedimiento sencillo, seguro y disponible en todos los centros hospitalarios. El estudio radiológico del intestino delgado mediante tránsito intestinal simple, tomografía computerizada o resonancia magnética, así como la evaluación mediante cápsula endoscópica o enteroscopia por pulsión o con doble balón permite visualizar lesiones en tramos de yeyuno e íleon que no se pueden explorar mediante un estudio endoscópico convencional. Una serie de signos endoscópicos como la atrofia macroscópica de los pliegues intestinales, la presencia de erosiones o úlceras, y el cuarteamiento en la mucosa se correlacionan de forma aceptablemente fiable con la presencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínicamente significativa.

Algunas entidades específicas

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es una entidad que cursa con malabsorción relacionada con el desarrollo de una lesión inflamatoria crónica de la mucosa intestinal determinada genéticamente y desencadenada por la pérdida de tolerancia al gluten, una proteína de origen vegetal presente en el trigo, la cebada y el centeno. La malabsorción es en general específica según el tramo intestinal afectado –generalmente duodeno y yeyuno– pero puede tener lugar un cuadro de panmalabsorción en casos graves y refractarios al tratamiento. La lesión histológica característica –aunque no patognomónica– es la atrofia vellositaria en grado variable mediada por linfocitos T, existiendo una respuesta histológica prácticamente completa tras la retirada del gluten de la dieta.

La prevalencia de la EC se ha incrementado notablemente en la última década, un fenómeno relacionado de forma casi exclusiva con una mejor capacidad diagnóstica, especialmente de casos con sintomatología atípica extraintestinal. En occidente se estima una prevalencia, basada en estudios de cribado serológico poblacional (y no en estudios basados en diagnóstico clínico, como los llevados a cabo en las décadas de los 70 y 80 del siglo XX), de en torno al 1:150. Se trata, por tanto, de una enfermedad muy frecuente. La prevalencia es además significativamente superior en ciertos grupos de riesgo, como los familiares de primer grado de pacientes con EC, los pacien-

tes con enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo I o la tiroiditis de Hashimoto, o el síndrome de Down. En cuanto a la edad al diagnóstico, mientras que hace años la EC era una entidad casi exclusivamente pediátrica, hoy en día más del 90% de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta.

La EC es la única enfermedad autoinmune de la que se conoce su factor desencadenante; como en la mayoría de las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, el desarrollo de la EC está determinado genéticamente. La presencia de los alelos HLA - DQ2 y DQ8 resulta una condición esencial para el desarrollo de la enfermedad; menos del 0,5% de los pacientes no expresan estos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad.

Existe una secuencia de progresión histológica de la EC –la clasificación de Marsh– que posee una significativa correlación clínica y serológica. El estadio I se caracteriza por la presencia de linfocitosis intraepitelial y la infiltración de la lámina propia intestinal por linfocitos T y células plasmáticas; en el estadio II existe además hiperplasia críptica; sólo en el estadio III se desarrolla la atrofia vellositaria leve, moderada o total. La mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas, incluso atípicas o leves, tienen grados de atrofia vellositaria variable en la biopsia intestinal. Dicho de otro modo, los pacientes con estadios I y II de la clasificación de Marsh son en general individuos paucisintomáticos y con serología negativa (ver más abajo), lo que dificulta enormemente su diagnóstico. Por otra parte, la atrofia vellositaria es una lesión característica, pero no específica de la EC; su diagnóstico diferencial es muy amplio (Tabla 2).

Las manifestaciones clínicas de la EC son enormemente variables: desde el síndrome malabsortivo con diarrea grave que pone en riesgo la vida de los pacientes, en general niños, hasta pacientes con ferropenia leve u osteoporosis de causa no filiada. Las manifestaciones clínicas están determinadas principalmente por la extensión de la enfermedad y el grado de atrofia vellositaria, y en ocasiones cursan de una forma recurrente. En general en la población adulta existe una mayor frecuencia de enfermedad silente y de manifestaciones extraintestinales, lo que da lugar al gran retraso diagnóstico descrito en varias series. Es frecuente asimismo el diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable. La diarrea está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes adultos, siendo su frecuencia menor cuanto mayor es la incidencia de la enfermedad. Cuando aparece, la diarrea asociada a la EC es multifactorial: relacionada con malabsorción, de mecanismo osmótico, secretora en algunos casos más graves. La flatulencia, por su parte, es un síntoma muy característico y que está presente en la inmensa mayoría de los pacientes. La anemia, en la mayoría de los casos ferropénica, pero también por déficit de folato, B_{12} o asociada a enfermedad crónica, constituye la alteración de laboratorio más frecuente en los pacientes adultos con EC; la respuesta a suplementos de hierro por vía oral es en general muy pobre en pacientes con EC que realizan una dieta con gluten. Otro hallazgo de laboratorio muy frecuente es la hipertransaminasemia, relacionada probablemente con el incremento de la permeabilidad intestinal y el paso de productos bacterianos a la circulación portal, y que responde completamente tras la retirada del gluten de la dieta.

Tabla 2. Causas de atrofia vellositaria intestinal

- Enfermedad celíaca
- Alergia alimentaria
- Esprúe tropical
- Gastroenteritis infecciosa (bacteriana, viral, parasitaria)
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Enfermedad de Whipple
- Malnutrición, déficit de micronutrientes (hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, zinc)
- Inmunodeficiencia variable común
- Linfangiectasia intestinal
- Enfermedad de Crohn
- Enfermedad injerto contra huésped
- Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
- Macroglobulinemia
- Síndrome de Zollinger - Ellison
- Enteritis radica
- Enteropatía autoinmune

Por su parte, la osteoporosis ha sido descrita también hasta en el 60% de los pacientes, estando relacionada principalmente con la malabsorción de calcio y vitamina D; se ha sugerido que el cribado serológico de EC debe realizarse en todos los pacientes con anemia ferropénica, hipertransaminasemia y osteoporosis de causa no evidente, así como en pacientes con síntomas sugestivos de síndrome de intestino irritable.

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son la neuropatía periférica, la ataxia o las crisis convulsivas, cuya patogenia no ha sido esclarecida pero que en algunos casos responden favorablemente a la retirada del gluten de la dieta. Por otra parte, la EC se asocia frecuentemente a una amplia variedad de enfermedades autoinmunes que comparten unos determinantes genéticos comunes: dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus tipo I, enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis post-parto) o cirrosis biliar primaria.

Los criterios diagnósticos actualizados por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas en 1990 incluyen la presencia de clínica compatible –recordemos que en adultos debemos incluir manifestaciones atípicas o extraintestinales– la serología compatible, la histología compatible, la respuesta clínica y serológica a la dieta sin gluten, el diagnóstico en pacientes mayores de 2 años, y la exclusión de otras causas de atrofia vellositaria. Debemos tener en cuenta además que la sensibilidad de las determinaciones serológicas se correlaciona con el grado de atrofia vellositaria, y que una elevada proporción de pacientes adultos tienen grados de atrofia leve o ausente, por lo que el diagnóstico basado exclusivamente en la determinación de anticuerpos antigliadina, antiendomio o antitransglutaminasa tisular puede resultar insuficiente. Su negatividad, por tanto, no excluye el diagnóstico de EC, especialmente en adultos. En este sentido una herramienta útil en el cribado de la enfermedad es la determinación del haplotipo HLA en sangre periférica; como se ha comentado previamente más del 99% de los pacientes celíacos presentan los alelos HLA-Q2 o DQ8, por lo que su negatividad excluye en la práctica el diagnóstico de EC.

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano (SB) puede definirse como la proliferación de la flora entérica comensal de tipo colónico en el intestino delgado, con concentraciones de bacterias que alcanzan las 10E⁹ unidades formadoras de colonias por ml en localizaciones donde en condiciones normales la concentración es de 10E³/ml. El SB constituye la causa de malabsorción más frecuente en ancianos. Los principales mecanismos por los que el SB da lugar a malabsorción son dos: los efectos intraluminales de la proliferación bacteriana (que da lugar a desconjugación e hidrólisis de ácidos biliares, así como degradación luminal de carbohidratos y proteínas), y la lesión secundaria de las células epiteliales intestinales, habiéndose descrito grados variables de atrofia vellositaria e infiltración inflamatoria de la lámina propia. La etiología del SB se resume en la Tabla 3.

Aunque el "gold - standard" para el diagnóstico del SB es el cultivo de aspirado yeyunal, el diagnóstico puede realizarse fácilmente mediante un test de hidrógeno espirado tras administración de glucosa o lactulosa.

Deficiencia de lactasa

La deficiencia parcial primaria de lactasa es el déficit enzimático más frecuente en España; su diagnóstico se realiza en niños y adolescentes mediante el test de hidrógeno espirado tras la administración oral de lactosa. La deficiencia secundaria ocurre durante cualquier enfermedad que condicione la pérdida, transitoria o irreversible, de las disacaridasas del borde en cepillo intestinal: gastroenteritis infecciosas, enfermedad celíaca no tratada, enfermedad de Crohn, etc. La permanencia de azúcares no absorbidos en la luz intestinal condiciona, por un lado, hiperosmolaridad y diarrea, y, por otro, fermentación en el colon con el consiguiente meteorismo, los dos síntomas más característicos de esta entidad.

Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple (EW), también denominada lipodistrofia intestinal o granulomatosis intestinal lipofágica, es una enfermedad sistémica en la que la afectación del intestino delgado es constante. Afecta predominantemente a varones de edad media y su pronóstico es infausto sin tratamiento. En 1992 se identificó la causa de esta entidad, la infección por un bacilo gram+ de la subdivisión *Actinomyces* denominado *Tropheryma whippelii*. Se han propuesto anomalías de la función macrófaga determinadas genéticamente como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. La EW da lugar a síntomas intestinales (diarrea), extraintestinales (artropatía seronegativa migratoria no destructiva, pericarditis o endocarditis, granulomatosis pulmonar, síntomas neurológicos graves) y sistémicos (fiebre, adenopatías, síndrome constitucional). La biopsia intestinal puede mostrar un hallazgo patognomónico: la infiltración de la lámina propia por macrófagos espumosos PAS+, que en el estudio mediante microscopía electrónica se demuestran cargados de bacilos intracelulares; la PCR ofrece un diagnóstico de certeza.

Inmunodeficiencia variable común

Tras la deficiencia selectiva de IgA, la inmunodeficiencia variable común (IDVC) es la segunda inmunodeficiencia primaria en

Tabla 3. Causas de sobrecrecimiento bacteriano

Hipoclorhidia/aclorhidria		Gastritis crónica atrófica Gastrectomía Fármacos: IBPs, anti - H ₂
Estasis intestinal	Alteraciones anatómicas	Divertículos Asa ciega postquirúrgica/anastomosis T - L Obstrucción intestinal
	Alteraciones motoras	Esclerosis sistémica Diabetes mellitus Pseudooclusión intestinal
Comunicación anómala entre tramos intestinales		Enfermedad de Crohn fistulizante Resección/incompetencia válvula ileocecal
Otras causas		Pancreatitis crónica Síndromes de inmunodeficiencia (IgA, IDVC, SIDA...)

frecuencia, con una prevalencia estimada de entre 1:10.000 y 1:200.000 individuos, siendo mayor en el norte de Europa. Afecta por igual a ambos sexos y en la mayoría de los casos debuta en la 2ª ó 3ª década de la vida. La IDVC condiciona una mayor mortalidad a pesar del tratamiento.

Existe una predisposición genética relacionada con ciertas variantes alélicas de genes que codifican factores del complemento o la 21 - hidroxilasa; es probable que la IDVC y el déficit selectivo de IgA correspondan a los dos extremos de un amplio espectro de alteraciones del sistema inmune humoral. La IDVC es en realidad un síndrome heterogéneo desde el punto de vista inmunológico, habiéndose descrito varios tipos de defectos en la diferenciación de los linfocitos B que dan lugar a un mismo fenotipo clínico. Desde el punto de vista inmunológico la IDVC se caracteriza por panhipogammaglobulinemia relacionada con la incapacidad de los linfocitos B de madurar a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas; es decir, los linfocitos B son normales en número y diversidad clonal, pero inmaduros, lo que da lugar como consecuencia lógica a hiperplasia linfóide a varios niveles: hiperesplenismo, adenopatías o hiperplasia nodular linfóide intestinal.

El diagnóstico de esta entidad se realiza mediante la determinación de los niveles de inmunoglobulinas séricas, evaluando posteriormente de forma cualitativa la inmunidad humoral mediante la respuesta a la inmunización con antígenos proteicos (toxoides tetánico) o polisacáridos (polisacárido neumocócico).

Desde el punto de vista clínico, la IDVC da lugar a infecciones pulmonares y de la esfera ORL de repetición, alteraciones gastrointestinales, y síntomas y signos sugestivos de neoplasias linfoides, con las que el diagnóstico diferencial resulta en ocasiones problemático: esplenomegalia, linfadenopatía, linfocitosis. En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, la IDVC pueda dar lugar a una amplísima variedad de cuadros fenotípicamente similares a entidades como la enfermedad celíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal. Hasta el 50% de los pacientes presentan un síndrome de malabsorción de gravedad variable, idiopático o secundario, por ejemplo, a la frecuente infección por *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* o sobrecrecimiento bacteriano. El síndrome malabsortivo idiopático asociado a IDVC da lugar a malabsorción asociada a atrofia vellositaria que no responde a la instauración de dieta

sin gluten y que puede llegar a ocasionar desnutrición grave. Existe además un significativo incremento de riesgo de desarrollo de gastritis atrófica y carcinoma gástrico, así como de linfomas intestinales primarios.

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID), también denominada linfoma mediterráneo o enfermedad de las cadenas pesadas, está caracterizada por la infiltración difusa de células plasmáticas en la lámina propia del intestino delgado que puede dar lugar a un linfoma maligno. Generalmente la EIPID es considerada una variante del linfoma MALT, y en la reciente clasificación de la OMS es clasificado como una variante extranodal especial del linfoma marginal de células B que ocurre principalmente y de forma endémica en los países de la cuenca mediterránea del Norte de África y Oriente Medio, entre la población joven de bajo nivel socioeconómico y, por tanto, con condiciones de salubridad inadecuadas; este hecho junto con la evidencia de respuesta de la enfermedad en sus fases iniciales al tratamiento antibiótico ha propiciado que se considere la posibilidad de que la EIPID pueda ser iniciada por uno o varios agentes infecciosos de igual forma a lo que sucede en el linfoma MALT asociado a *H. pylori*. En este sentido se ha demostrado recientemente la presencia de *Campylobacter jejuni* en el tejido intestinal de estos pacientes. Además es conocida la asociación de la entidad con los antígenos HLA AW19, A9 y B12 y el grupo sanguíneo A. La EIPID se asocia con la producción de una variante anormal de inmunoglobulina A de cadena larga denominada cadena pesada alfa que puede ser detectada en los fluidos corporales; la detección de esta proteína es más probable en los pacientes en estadio inicial de la enfermedad. Histológicamente la EIPID se caracteriza por la presencia de un denso infiltrado mucoso de células linfoplasmocíticas y múltiples células plasmáticas afectando a largos segmentos de la mucosa del intestino delgado, predominantemente en la parte proximal. Este infiltrado inicial incrementa el grosor de las vellosidades y acorta las criptas, a pesar de lo cual las células epiteliales subyacentes se encuentran indemnes. Con la evolución de la enfermedad las vellosidades aumentan de grosor hasta borrarse completamente, existe una disminución del número de criptas y el infiltrado neoplásico progresa en profundidad. Desde el punto de vista

clínico la diarrea intermitente, el dolor abdominal cólico y la fiebre son los síntomas más frecuentes; la malabsorción franca, la presencia de masa abdominal y el desarrollo de ascitis son síntomas sugestivos de enfermedad avanzada. A pesar de que la remisión espontánea puede suceder en estadios precoces, una vez establecido el trastorno progresa sin tratamiento causando malabsorción grave y malnutrición.

Bibliografía

- Farrell and Kelly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3237-3246.
Fassano and Catasi. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
Green et al. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-131.
Freeman. *Dig Dis Sci* 2004;49:535-545.
Sanders et al. *Lancet* 2001;358:1504-1508.
Lin. *JAMA* 2004;292:852-858.
Relman et al. *N Engl J Med* 1992;327:293-301.

Sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal

F. Bermejo

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

Introducción y concepto

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico que engloba dos entidades clínicas distintas: Enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). La EC puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo desde la boca hasta el ano, aunque se localiza con más frecuencia en íleon terminal y colon. Se caracteriza por una naturaleza focal de la afectación macroscópica y una distribución segmentaria a lo largo del intestino. La CU afecta a la mucosa del colon en extensión variable, desde el recto hasta el ciego, pero, a diferencia de la EC, se distribuye de forma continua.

Aunque su etiología se desconoce, se sabe que ambas enfermedades están relacionadas con una alteración de la respuesta inmune y que están implicados tanto factores hereditarios como ambientales. Se produce la expresión mantenida y auto-perpetuada de una síntesis anormal de mediadores de la inflamación debido a una compleja respuesta inmunitaria contra antígenos lumenales, exagerada e incontrolada, en la mucosa de pacientes genéticamente predispuestos. Todo ello produce inflamación y ulceración grave de la pared intestinal, a menudo asociadas a fenómenos inflamatorios sistémicos.

El diagnóstico de la EII con frecuencia se demora debido a que en muchos pacientes los síntomas son inespecíficos e intermitentes, con más frecuencia en la EC que en la CU. Puede aparecer únicamente dolor abdominal, anorexia y/o astenia, por lo que en muchos casos los pacientes son diagnosticados inicialmente de síndrome de intestino irritable, y de hecho muchos pacientes con EC cumplen los criterios de Roma de síndrome de intestino irritable. Además, el médico en muchos casos no siempre piensa en el posible diagnóstico de EII, y una analítica normal no es excluyente para un diagnóstico de EII dado que pacientes con enfermedad localizada (proctitis ulcerosa, ileítis de Crohn corta) pueden tener parámetros analíticos normales. Especial importancia adquiere la recogida de datos epidemiológicos, clínicos y exploratorios: los antecedentes familiares, las posibles manifestaciones extraintestinales actuales o previas, el hábito tabáquico, la palpación abdominal, la inspección perianal y el tacto rectal.

El retardo en el diagnóstico de los pacientes con EII es más notable en la EC en la que los síntomas pueden ser más inespecíficos que en la colitis ulcerosa, en la que la aparición de sangrado rectal condiciona la realización precoz de estudios

endoscópicos. Se ha descrito que el intervalo medio entre la aparición de síntomas y la realización del diagnóstico en la EC es superior a los siete años, mientras que en la CU es claramente inferior, en torno a un año.

Historia natural

El curso de la CU varía desde el *curso fulminante* (5 - 10%) en un extremo hasta el paciente que experimenta un único brote en el otro. En medio quedan todos aquellos que presentan un *curso intermitente* con períodos sintomáticos y períodos de remisión de la enfermedad. Así mismo, existe un grupo de pacientes (10%) con *actividad crónica continua* a pesar de tratamiento adecuado.

Para definir la remisión de la CU se han utilizado diversos parámetros incluidos diferentes índices de actividad clínica, endoscópica o histológica de la enfermedad, sin que ninguno de ellos constituya el patrón de referencia. La remisión clínica ha sido definida como la ausencia de síntomas y, por tanto, de actividad clínica basándose en alguno de los índices de actividad utilizados en CU, mientras que la remisión endoscópica está determinada por la ausencia de signos de inflamación en la colonoscopia, es decir, ausencia de úlceras, friabilidad o granularidad de la mucosa. Con respecto a la remisión histológica, esta situación vendría definida por la ausencia de neutrófilos en las biopsias.

El curso clínico está influenciado por el tratamiento administrado al paciente. Datos de ensayos clínicos indican que los pacientes con CU asignados a recibir mantenimiento con placebo presentan un 50 - 70% de recaídas al año. Los salicilatos reducen significativamente la tasa de recaídas (23 - 36% a los 6 - 12 meses); sin embargo, a pesar del tratamiento con estos fármacos la CU tiene un significativo porcentaje de recaídas. Otros factores influyen en el curso clínico de la CU: 1) la intensidad del brote inicial, 2) la aparición en edad joven, 3) la existencia de brotes en los años previos y 4) la necesidad de terapia esteroidea para entrar en remisión, parecen influir en una peor evolución posterior de la enfermedad.

En la propia enfermedad se producen cambios en la extensión con el paso del tiempo, y así un 34% de proctitis y un 70% de colitis izquierdas en el momento del diagnóstico con el paso de los años progresan a pancolitis.

La EC también presenta un curso clínico con períodos sintomáticos y períodos de remisión en un significativo porcentaje de

pacientes. Aunque algunos pacientes con EC pueden permanecer asintomáticos durante un largo período de tiempo tras un primer curso de terapia esteroidea, buena parte de los pacientes que reciben tratamiento clásico (corticoides, mesalazina) presentará complicaciones durante la evolución de la enfermedad (estenosis, fistulas) y a medio plazo precisará el uso de inmunosupresores por situación de corticodependencia o corticorresistencia. A pesar del creciente uso de inmunosupresores, un elevado porcentaje de enfermos acaba siendo sometido a una o varias intervenciones quirúrgicas. Sólo los fármacos biológicos han demostrado disminuir la incidencia de hospitalizaciones y de intervenciones quirúrgicas. La curación mucosa que logran algunos fármacos como los inmunosupresores y biológicos podría tener influencia en lograr modificar la historia natural de la EC, aunque este aspecto no ha sido aún demostrado.

En la EC hay 3 patrones evolutivos que se relacionan con la agresividad de la enfermedad y la necesidad de cirugía: inflamatorio, estenosante y penetrante (abscesos, fistulas). Las formas estenosantes suelen ser indolentes, mientras que las penetrantes son agresivas y de recurrencia precoz. Estos patrones no son estables en el tiempo. Al diagnóstico la mayoría de pacientes presenta un fenotipo inflamatorio (es decir, no estenosante ni penetrante), pero con el paso del tiempo la evolución a formas más agresivas de comportamiento (penetrante o estenosante) es la norma.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

En el curso clínico de la EII alternan períodos de actividad clínica con otros de inactividad. Denominamos *brotes* a los primeros, mientras que los de inactividad clínica, se denominan en general *períodos de quiescencia* o de *remisión*. En la historia clínica deberemos reflejar las manifestaciones extraintestinales que presenta o haya presentado el paciente y los antecedentes familiares de EII.

Fase inicial de la colitis ulcerosa

El paciente inicialmente puede presentarse con diarrea, con o sin rectorragia y pérdida de peso. Aunque la mayoría de pacientes presentan diarrea con sangre en las deposiciones, no existe ningún síntoma ni signo patognomónico de la CU. Por ello, para establecer el diagnóstico, se debe reunir una serie de criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos sugestivos de la CU. Los criterios de Lennard - Jones son los más utilizados (Tabla 3).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la *rectorragia* es el síntoma cardinal; la *diarrea* suele ser diurna y nocturna, de pequeño volumen. En muchas ocasiones el paciente refiere que la expulsión de moco y sangre, los llamados *esputos rectales*, el *tenesmo rectal* (sensación de defecación incompleta) y la *urgencia deposicional*. Las *manifestaciones sistémicas*, como fiebre o pérdida de peso, pueden presentarse, sobre todo en casos con extensa afectación, pero suelen ser menores que en pacientes con enfermedad de Crohn. El *dolor abdominal* también es menos característico que en la enfermedad de Crohn, y se presentará con más frecuencia en hemiabdomen izquierdo y en forma de retortijones que se modifican con la deposición.

Fase de estado de la colitis ulcerosa

La extensión de la enfermedad y la intensidad de las lesiones condicionan los síntomas. Cuando existe únicamente afecta-

ción rectal la sintomatología predominante suele ser la expulsión de moco y sangre sin diarrea (algunos de estos enfermos pueden presentar incluso estreñimiento), mientras que aquellos pacientes con afectación extensa suelen presentar diarrea con sangre y síntomas sistémicos.

Algunos pacientes pueden presentar síntomas de brote grave con fiebre alta, taquicardia y leucocitosis, entre otros. Este cuadro de CU grave asociada a toxicidad sistémica se denomina colitis fulminante. Cuando se asocia a dilatación del colon se considera que el paciente presenta un megacolon tóxico. Requiere una vigilancia hospitalaria estrecha ya que el paciente puede precisar una colectomía.

Manifestaciones en la enfermedad de Crohn

Las manifestaciones clínicas son más variables que en la CU por la afectación transmural y la variabilidad de la extensión en una enfermedad que puede afectar desde la boca hasta el ano. El paciente suele presentar diarrea crónica con dolor abdominal. La diarrea crónica es el síntoma más frecuente en el momento del diagnóstico aunque hasta un 10% de los casos no la presentan. Su carácter crónico le diferencia de las diarreas infecciosas generalmente agudas y autolimitadas. La rectorragia es poco frecuente pero puede observarse en los enfermos con afectación de colon. Así mismo, la urgencia y tenesmo rectales son mucho menos frecuentes que en la CU.

El dolor abdominal puede tener diferentes causas y localizaciones. La afectación ileal suele provocar dolor en fosa ilíaca derecha y puede originar con el tiempo cuadros suboclusivos por estenosis. Otra complicación potencial, los abscesos abdominales, pueden provocar la aparición de dolor abdominal continuo, junto con fiebre y masa abdominal, con mayor o menor grado de irritación peritoneal. La afectación gástrica o duodenal puede provocar la aparición de dolor epigástrico de tipo péptico que mejora con la ingesta.

La afectación del estado general con pérdida de peso puede conducir en el caso de la población pediátrica al retraso ponderal. La pérdida de peso es más frecuente que en la CU y es debida tanto a la propia inflamación, como a la malabsorción intestinal y la hiporexia junto con el miedo a comer de algunos pacientes para evitar la aparición de síntomas.

La fiebre es un signo de frecuente presentación, en ocasiones de forma aislada, no asociada a dolor abdominal ni diarrea. Las fistulas y abscesos perianales pueden preceder a la aparición de síntomas digestivos y, por tanto, al diagnóstico, por lo que es fundamental realizar exploración anal ante la sospecha de EC.

Para establecer el diagnóstico, se debe reunir una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos sugestivos de EC. Los criterios de Lennard - Jones son los más utilizados (Tabla 2).

Exploración física en paciente con EII

En la exploración física podemos encontrar en ocasiones un paciente con aspecto desnutrido, pálido, y la presencia de dolor abdominal a veces con palpación de una masa abdominal. Puede haber fiebre, taquicardia e hipotensión. En enfermos con afectación leve la exploración física puede ser anodina. El tacto rectal puede mostrar un recto vacío (la irritación hace que se pierda la función de contención fecal). Puede

haber manifestaciones extraintestinales, a veces predominantes en la clínica. La inspección anal permite detectar la existencia de fisura o fístula perianal, mucho más características de la EC pero que también pueden aparecer en CU.

Pruebas complementarias

Datos de laboratorio

Los datos de laboratorio pueden ser de utilidad en el diagnóstico inicial para permitir la sospecha diagnóstica, aunque su normalidad no descarta la existencia de una EII. Los datos analíticos tienen una especial relevancia para evaluar el grado de actividad de la enfermedad, ya que están incluidos en diferentes índices clínicos de actividad de la EII y nos pueden orientar en la gravedad y respuesta al tratamiento de la misma.

- El hemograma puede ser normal en casos leves, pero puede demostrar la existencia de anemia, más frecuentemente ferropénica o asociada a trastornos crónicos; la leucocitosis y la trombocitosis por el estado inflamatorio a veces son el primer marcador de gravedad.
- En la bioquímica puede aparecer hipoalbuminemia por malnutrición; de los reactantes de fase aguda preferimos la proteína C reactiva, ya que cambia de manera más ágil siguiendo el curso de la enfermedad (lo que le confiere gran utilidad, por ejemplo, en el seguimiento diario de pacientes con brotes graves), mientras que la VSG y el orosomucoide lo hacen más lentamente; de todas formas, estos marcadores pueden ser normales, especialmente en pacientes con enfermedad no extensa. La proteína C reactiva aumenta rápidamente (en 6 - 10 horas) en respuesta a la inflamación ante discretos estímulos inflamatorios y es muy útil para diferenciar de patología funcional.
- La calprotectina fecal es una prueba inespecífica pero de gran utilidad para indicar organicidad (y por ello sugerir proseguir en la realización de estudios complementarios) y en algunos estudios se ha demostrado su utilidad en la predicción de recidivas de la EII.
- El estudio de hormonas tiroideas permite descartar diarrea por hipertiroidismo.
- Es fundamental un análisis de heces para descartar que los síntomas se deban a una infección (coprocultivo), una parasitosis (huevos y parásitos en heces) o una colitis pseudomembranosa (toxina de *Clostridium difficile*, especialmente tras exposición a antibióticos). No obstante, el diagnóstico no es excluyente dado que en la EII existe un incremento de la frecuencia de sobreinfecciones intestinales.
- Vitamina B₁₂, fólico, metabolismo férrico, pueden orientar a la existencia de déficit que requiera suplementación.
- Serologías: La determinación de anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (p - ANCA) y anti - *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) tiene un valor limitado en la práctica clínica. Carecen de valor diagnóstico y su valor predictivo es bajo. Los pANCA son más frecuentes en CU (40-80%) que en EC (5 - 10%), pero no se correlacionan con el patrón clínico ni la extensión de la CU. Los ASCA son más frecuentes en la EC (50 - 80%) que en CU (< 10%). No están justificados de forma rutinaria. Su determinación conjunta puede resultar de utilidad para orientar en el diagnóstico de pacientes con colitis no clasificada.
- Prueba de Mantoux es útil en el diagnóstico diferencial de ileítis terminal. Resulta imprescindible en el estudio pre - tratamiento con agentes antiTNF, siempre acompañada de Rx tórax.

Pruebas de imagen y otras

- **Radiología simple de abdomen:** constituye una prueba útil para valorar:

- Extensión: pérdida de la haustración y el contorno mucoso del luminograma en zonas afectas, segmentos cólicos con restos fecales (imagen en "miga de pan") que corresponden a zonas "sanas" puesto que los segmentos afectados no contienen heces.
- Complicaciones: megacolon tóxico, obstrucción o perforación intestinal.
- Gravedad: la presencia de 3 o más asas de intestino delgado neumatizadas, el aumento del espacio entre estómago y colon transversal son signos de gravedad de la EII.

- **Tránsito gastrointestinal:** exploración clásica para el diagnóstico de la EC de intestino delgado, conocer la extensión anatómica de la enfermedad y el diagnóstico de complicaciones como la estenosis. La exploración del intestino delgado es necesaria en la EC ya que el 10% de los pacientes presentan lesiones más allá de donde explora la ileoscopia. El tránsito intestinal está contraindicado en caso de sospecha de perforación o estenosis de colon.

Dentro de los hallazgos que podemos encontrar en esta exploración se encuentran:

- Ulceraciones de diversas formas: lineales, profundas, geográficas, serpiginosas, longitudinales, transversales y confluentes; puede observarse un patrón en "empedrado".
- Engrosamiento, irregularidad y asimetría de los pliegues.
- Fisuras, fístulas y senos.
- Estenosis cortas o largas tubulares ("signo de la cuerda"). Saculaciones, pseudodivertículos, dilataciones pseudoaneurismáticas.
- Engrosamiento del mesenterio, separación y efecto masa entre las asas intestinales.

- **Entero - TC y entero - RMN** son tanto o más rentables que el tránsito intestinal en manos experimentadas y proporcionan información extraintestinal. Permiten descartar complicaciones como abscesos. La RMN tiene la ventaja de evitar la radiación que supone tanto el TC como el tránsito intestinal (muy útil, por ejemplo, en niños). La realización de una u otra técnica en el diagnóstico inicial de la EC va a depender tanto de la experiencia del radiólogo como de la disponibilidad de medios técnicos.

- **Otras exploraciones útiles en la EII:**

- *Ecografía abdominal:* detección del engrosamiento de la pared, y de complicaciones (abscesos).
- *Gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc - HMPAO:* valoración de la existencia de actividad inflamatoria y de su extensión. Es una técnica laboriosa y no está disponible en todos los hospitales. Puede ayudar a diferenciar estenosis inflamatorias de las fibrosas en las que no existe captación.
- *RM pelvis/ecografía endoanal;* útiles en los pacientes con EC con afectación perianal. Localizan el trayecto y dimensiones de las fístulas y la existencia de abscesos asociadas a las mismas.
- *Cápsula endoscópica:* no está indicada en el estudio rutinario de la EII. Puede ser útil en determinadas circunstancias como: 1) la evaluación en casos ya diagnosticados de EC cuya actitud terapéutica dependa de la localización/extensión, 2) la anemia ferropénica en pacientes

Tabla 1. Características endoscópicas diferenciales CU/EC:

Característica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Hiperemia	Parcheada	Difusa
Superficie mucosa	Nodular o polipoidea	Granular
Úlceras profundas	Frecuentes (variadas)	Sólo en casos graves
Recto afectado	50%	95%
Distribución	Discontinua (> 80%)	Continua (> 90%)
Estenosis en la luz	Frecuente	Rara (casos graves)
Íleon afectado	Frecuente (> 60%)	Raro y leve
Pseudopólipos	Infrecuentes	Frecuentes

con EC y colonoscopia y tránsito intestinal sin lesiones, 3) el estudio de colitis inclasificable (indeterminada). Una potencial complicación de la técnica es la aparición de un cuadro de obstrucción intestinal por existencia de estenosis (por ello, previamente se debe realizar un tránsito intestinal o administrar la cápsula patency que se degrada en caso de quedar atrapada en una estenosis). Otros inconvenientes son el hecho de no ser una técnica disponible en todos los centros, la imposibilidad de toma de biopsias y la dificultad de localizar correctamente las lesiones, y el posible impacto de diversos factores como tabaco, medicamentos, isquemia o ejercicio físico sobre la integridad de la mucosa intestinal. Por ello, se debe recordar que la presencia de úlceras intestinales no constituye un signo patognomónico de EC.

- **Gastroscofia:** útil en colitis indeterminada o no clasificada. La existencia de granulomas o gastritis focal activa *Helicobacter pylori* negativa en biopsias de mucosa macroscópicamente normal es un signo que puede decantar el diagnóstico final hacia una EC.

Colonoscopia

La colonoscopia con ileoscopia es la exploración de mayor utilidad en el diagnóstico inicial de los pacientes con EII. En los pacientes con EII la empleamos en determinadas situaciones:

- En el diagnóstico inicial, permite definir la existencia de lesiones mucosas y el diagnóstico diferencial frente a otros cuadros.
- En los brotes graves con falta de respuesta al tratamiento, permite obtener biopsias para descartar sobreinfección por CMV.
- En el seguimiento del tratamiento, permite reevaluar la actividad ante casos dudosos o cambios mayores en el tratamiento.
- En pacientes con CU o EC de colon antiguas, permite la detección precoz de displasia y neoplasia; se recomienda iniciar colonoscopias de cribado a los 8 años de evolución en personas con enfermedad extensa y desde los 12 - 15 años en aquellos con CU izquierda.

En fase aguda, se suele hacer sólo una rectosigmoidoscopia, ya que la colonoscopia total puede ser peligrosa, debiendo dejarse para fases de inactividad.

En la CU todo paciente debe evaluarse por colonoscopia completa con biopsias en algún momento en que la enfermedad esté quiescente, para conocer la extensión con precisión. Los cambios detectados en la colonoscopia son difusos (no como

en la EC), continuos, y la afectación rectal es la norma. En casos leves, sólo se observa mucosa de aspecto granular, con edema, eritema, desaparición del dibujo vascular normal, y a veces exudado mucopurulento. En casos moderados, aparecen úlceras con fibrina, pequeñas y dispersas, y la mucosa es friable, con sangrado al roce del endoscopio. En casos graves, el sangrado es espontáneo y las pequeñas úlceras confluyen en lesiones mayores. En casos crónicos, aparecen a veces los llamados pseudopólipos. Son islas de mucosa sana rodeadas de tejido ulcerado. En la EC las lesiones son más variadas, mostrando una afectación segmentaria y asimétrica, con zonas de mucosa sana alternando con otras enfermas. En la Tabla 1 se describen las características endoscópicas diferenciales entre CU y EC.

Histología y criterios diagnósticos

En toda colonoscopia con lesiones sugestivas de EII se debe hacer toma de muestras para estudio histológico. Los cambios histológicos más característicos de CU incluyen:

- Afectación difusa y no parcheada.
- Limitada a mucosa.
- Ulceración epitelial.
- Infiltrado neutrofílico del epitelio glandular, a veces denso, formando abscesos crípticos
- Depleción de mucina y de células caliciformes.
- Infiltrado mixto o crónico de la lámina propia.
- Distorsión de la arquitectura de las glándulas.

En pacientes en fase crónica, de larga evolución, podemos encontrar cambios displásicos.

Los criterios histológicos para el diagnóstico de EC se dividen en mayores y menores. El hallazgo de mayor valor diagnóstico es la existencia de granulomas no caseificantes; no obstante, sólo aparecen en el 10 - 30% de las biopsias endoscópicas y en el 50% de las piezas quirúrgicas. Son criterios mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal). Se considera criterios menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Dado que no existen hallazgos patognomónicos de la EII seguimos utilizando los criterios clásicos de Lennard - Jones (Tablas 2 y 3). Se requieren, al menos, la presencia de 2 criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de EC de Lennard - Jones

	Clínica/Endoscopia	Radiología	Biopsia	Pieza quirúrgica
Afectación digestiva alta	+	+	+	+
Afectación anal	+	+		+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Depleción mucina			+	+
Granuloma			+	+

EC definida si existen: 3 criterios o presencia de granulomas + 1 criterio.
EC probable si existen: 2 criterios.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EII se debe hacer con las enfermedades que cursen con similares síntomas y signos, al menos incluyendo dolor abdominal, diarrea o rectorragias. Algunas de las más importantes son:

- El síndrome de intestino irritable, que no presenta signos de alarma (anemia, VSG o proteína C reactiva elevadas, pérdida de peso), y en el que las exploraciones complementarias serán normales.
- Las colitis infecciosas en las que no siempre se encuentra cultivo positivo (a veces se denomina a estos cuadros colitis agudas autolimitadas); entre los principales patógenos destacan *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, la amebiasis y la giardiasis.
- La colitis pseudomembranosa, producida por la toxina de *Clostridium difficile*.
- En pacientes inmunodeprimidos (VIH, quimioterapia, trasplante) se pueden producir infecciones intestinales por gérmenes oportunistas.
- Algunos gérmenes responsables de enfermedades de transmisión sexual (herpes simple, clamidias, *Nisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*) pueden producir un cuadro clínico similar.
- Las neoplasias digestivas, especialmente el adenocarcinoma de colon y el linfoma intestinal.
- Otras: colitis microscópica, enfermedad celíaca, colitis isquémica, colitis por radiación, colitis asociada a divertículos, colitis por fármacos, hipertiroidismo.

En el caso específico de la EC el tipo de afectación que presente el paciente puede orientarnos en el diagnóstico diferencial. Así, en caso de afectación leve debemos tener en cuenta cuadros como la intolerancia a la lactosa y el síndrome de intestino irritable. Si existe afectación aguda, excluir la existencia de infecciones gastrointestinales (salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, ameba, clostridium). Si la afectación es segmentaria, descartar apendicitis, diverticulitis o colitis isquémica.

ca. Por último si la afectación es tórpida, debemos tomar en consideración la tuberculosis, yersiniosis, amebiasis, linfoma, isquemia crónica, endometriosis y carcinoide.

Clasificación de la EII

Muchos han sido los intentos de clasificar la EII. En el año 2006 se estableció una nueva clasificación que actualizaba la clasificación de Viena previa, y que se conoce como clasificación de Montreal (Tablas 4 y 5). Permite separar a los pacientes según la extensión de su CU. En la EC se toma en consideración tres aspectos: la edad del paciente (A, *age*), la localización de la enfermedad (L, *location*) y el comportamiento de la misma (B, *behaviour*). La heterogeneidad de los pacientes con EII hace que los tratamientos sean diversos, por lo que una adecuada clasificación nos permitirá aplicar de forma adecuada las terapias según el tipo de paciente.

Valoración de la gravedad

La valoración de la gravedad del brote de EII es esencial para decidir el tratamiento que el paciente va a recibir. Determinados parámetros analíticos pueden ayudarnos (PCR, VSG). No obstante, se han desarrollado diversos índices para determinar si un cuadro de CU o EC es leve, moderado o grave. El índice clínico - biológico más utilizado en la práctica clínica habitual en CU es el de Truelove - Witts que incluye 5 variables sencillas de calcular (Tabla 6). Este índice no valora la extensión de las lesiones por lo que en casos con afectación limitada al recto, no es aplicable. Existen otros índices de actividad que han sido utilizados fundamentalmente en el seno de ensayos clínicos, como el de Lichtiger, que incluye únicamente parámetros clínicos, el de Seo y el de Rachmilewitz. En la EC el índice de Harvey - Bradshaw es el más útil y puede realizarse en la consulta delante del paciente. Incluye parámetros clínicos sencillos (Tabla 7). El índice más utilizado en los ensayos clínicos es el CDAI (*Crohn's disease activity index*, índice de

Tabla 3. Criterios diagnósticos de CU de Lennard - Jones

Clínicos	Radiológicos	Endoscópicos	Anatomopatológicos
Rectorragia Diarrea crónica Dolor abdominal Manifestaciones extraintestinales	Cambios mucosos: Mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos Cambios del calibre: Estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto - sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración	Lesiones continuas y con afectación de recto Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable Exudado y/o ulceraciones Hemorragia al roce o espontánea Pseudopólipos y pólipos	Mayores: - Inflamación exclusiva de la mucosa. - Úlceras superficiales - Distorsión de criptas - Microabcesos - Depleción de células caliciformes Menores: - Infiltrado inflamatorio crónico difuso - Aumento de la vascularización mucosa - Metaplasia de las células de Paneth - Atrofia mucosa - Hiperplasia linfoide

Tabla 4. Clasificación de Montreal de la CU

Extensión (E)
E1 Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea). E2 Colitis izquierda (o colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico). E3 Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.

Best), que incluye 8 variables independientes, 7 clínicas y una analítica (hematocrito). Resulta de difícil aplicación en la práctica clínica al tener que recoger datos de los 7 días previos. Por otra parte, existe un índice de actividad de la enfermedad perianal, específico para los pacientes con EC que presentan esta complicación.

Complicaciones

En la EII pueden aparecer diversas complicaciones, como perforación, abscesos, megacolon y manifestaciones extraintestinales. Vamos a revisar específicamente estas 2 últimas.

Megacolon tóxico

Esta entidad es una complicación grave que se caracteriza por la aparición de un cuadro tóxico sistémico asociado a una dilatación aguda del colon, total o segmentaria (> 6 cm de diámetro) no obstructiva, debida a la inflamación aguda de todas las capas del colon con necrosis. Se presenta con más frecuencia en pancolitis y puede aparecer en CU y otras enfermedades como EC y colitis infecciosas o amebianas. La prevalencia de megacolon tóxico ha disminuido en los últimos años debido al mejor diagnóstico de las colitis graves y fulminantes. Su incidencia en CU es inferior al 5%. En un número significativo de casos esta complicación es la manifestación inicial de la EII o se diagnostica en los 2 - 3 primeros meses. Se observa en pacientes con

brote grave que evolucionan a un estado tóxico con fiebre alta y distensión abdominal. La radiología simple de abdomen nos muestra un colon dilatado y existe riesgo alto de perforación. Se ha descrito como factores predisponentes el empleo de anticolinérgicos, opiáceos o antidiarreicos y la situación de hipopotasemia; también la realización de una colonoscopia o un enema opaco. El tratamiento inicial de estos pacientes es médico, pero un porcentaje significativo precisarán cirugía.

Manifestaciones extraintestinales

En pacientes con EII se observan con frecuencia alteraciones de otros sistemas distintos del tracto digestivo debido a que la respuesta inflamatoria alcanza el resto del organismo. Su intensidad puede ser tal que pasen a primer plano, antecediendo incluso al diagnóstico de la EII, y condicionando el tratamiento. Un 25 - 35% de los pacientes con EII presentan manifestaciones extraintestinales. Mientras que algunas manifestaciones extraintestinales aparecen en el seno de un brote de actividad de la EII y suelen ser tratables por los mismos medios que la enfermedad de base, otras parecen seguir un curso independiente y requieren un manejo específico (Tablas 8 y 9).

Dentro de las manifestaciones mucocutáneas, el eritema nodoso suele afectar a pacientes de corta evolución y tiene una gran relación con la presencia de artropatía periférica. Se manifiesta como nódulos subcutáneos eritematosos dolorosos, de 1 a 5 cm de diámetro, sobre todo en áreas pretibiales. El

Tabla 5. Clasificación de Montreal de la EC

EDAD (A): una u otra	
A1	Comienzo hasta los 16 años
A2	Comienzo entre los 17 y los 40 años
A3	Comienzo a los 41 años o más
LOCALIZACIÓN (L): para definir que un tramo está afecto, es necesaria la presencia de úlcera, fisura o fístula, no siendo suficientes por ejemplo edema o eritema	
L1	Ileal, con posible afectación del ciego en continuidad (30% de los casos)
L2	Cólica (25% de los casos)
L3	Ileal y cólica (40% de los casos)
L4	Califica a cualquiera de los anteriores, surgiendo las categorías L1 + 4, L2 + 4 y L3 + 4
COMPORTAMIENTO (B): uno de los 3, con subíndice "p" si existe enfermedad perianal	
B1	Ni estenosante ni fistulizante, o también llamado inflamatorio
B2	Estenosante
B3	Fistulizante (excluyendo la enfermedad perianal)
Enfermedad perianal	Califica a cualquiera de los anteriores, surgiendo las categorías B1p, B2p y B3p

Tabla 6. Índice de Truelove - Witts

Variable	Leve	Grave
Número de deposiciones	< 4	> 6
Sangre en las deposiciones	±	++/+++
Hemoglobina (g/l)	Anemia no grave	Hb < 75%
Temperatura	No fiebre	> 37,8°
Taquicardia	Ausente	> 90 ppm
VSG (mm 1ª hora)	≤ 30	> 30
Valores intermedios entre leve y grave se considera brote moderado		

pioderma gangrenoso es más típico de la CU y si aparece en pacientes jóvenes, es frecuente la asociación, y debe descartarse activamente la presencia de CU. Se manifiesta como pústulas o nódulos dolorosos que aumentan de tamaño formando úlceras indoloras con necrosis. Su localización más frecuente es en extremidades inferiores. Deja cicatriz al curar.

Dentro de las manifestaciones osteoarticulares, se han descrito 2 tipos de artritis periféricas: tipo 1, pauciarticular, asimétrica, de grandes articulaciones y no invalidante, y la tipo 2, poliarticular, simétrica, de pequeñas articulaciones y que puede ser invalidante o de curso crónico. Respeto a las artritis centrales, la espondilitis anquilosante se asocia hasta en un 80% a la presencia del fenotipo HLA - B27 y predomina en CU, mientras que la sacroileítis es más frecuente, aunque la mayoría son asintomáticas.

Finalmente, dentro de las manifestaciones hepatobiliares, la colangitis esclerosante aparece en pacientes con CU. A su vez, en la mitad de los pacientes con colangitis esclerosante primaria se describe CU. Afecta sobre todo a varones jóvenes y en estadios finales conduce a una cirrosis biliar secundaria. En los pacientes con colestasis se debe descartar esta enfermedad mediante una Colangio - Resonancia. El 70% de los pacientes presentan anticuerpos p - ANCA. Está incrementada la frecuencia de colangiocarcinoma y de cáncer de colon en pacientes con colangitis esclerosante.

Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

El tratamiento de la EII incluye fármacos para lograr la remisión del brote de actividad y fármacos para mantener la enfermedad inactiva. En ambos escenarios se debe tener en cuenta tanto la extensión de la enfermedad como la gravedad del brote.

Brote leve a moderado de CU

En colitis distal el tratamiento puede realizarse por vía tópica u oral. La mesalazina tópica es superior a los corticoides tópicos. La elección del preparado a administrar (enemas, espuma o supositorios) dependerá de la extensión de la CU y de la tolerancia del paciente a los mismos. La asociación de un corticoide tópico (budesonida u otros) o de una mesalazina oral puede mejorar los resultados de la mesalazina tópica. Si se opta desde el principio por la administración oral, la mesalazina o la sulfasalazina pueden ser efectivas con dosis ≥ 3 g/día. La ausencia de respuesta tras 2 - 3 semanas de tratamiento obliga a iniciar tratamiento con corticoides, en principio con un esteroide clásico oral (prednisona 0,8 - 1 mg/kg/día), aunque se puede probar administrar un corticoide oral de acción tópica como la beclometasona 5 mg/día.

En colitis extensa el tratamiento debe administrarse por vía oral inicialmente con mesalazina o sulfasalazina con dosis en

Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw

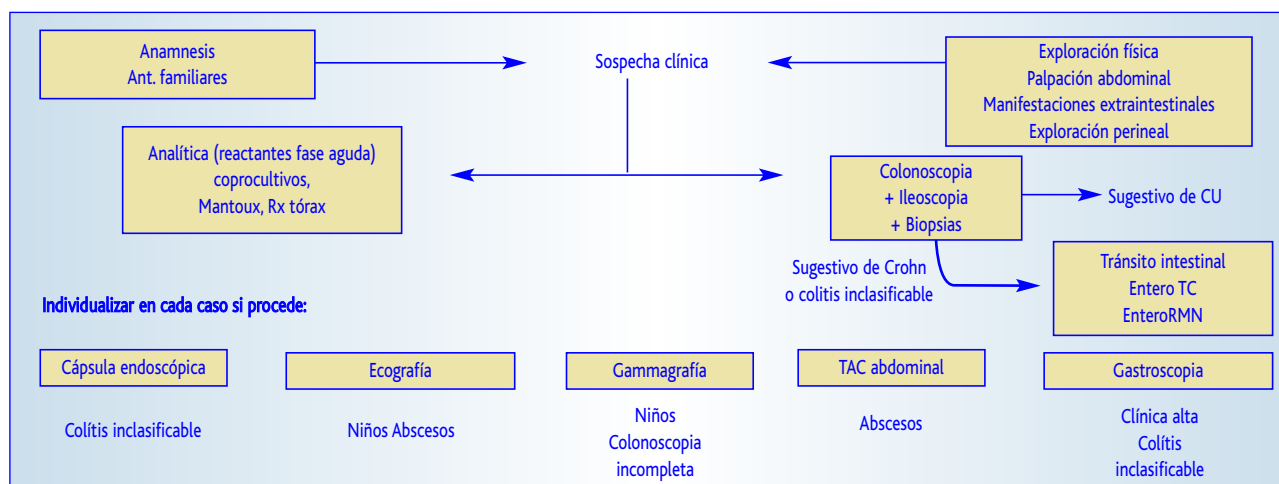
Parámetro	Puntos	Subtotal
1. Estado general		
- Muy bueno	0	
- Regular	1	=
- Malo	2	
- Muy malo	3	
- "Terrible"	4	
2. Dolor abdominal		
- No	0	
- Ligero	1	=
- Moderado	2	
- Intenso	3	
3. N° deposiciones líquidas diarias		=
4. Masa abdominal		
- No	0	
- Dudosa	1	=
- Definida	2	
- Definida y dolorosa	3	
5. Otros síntomas asociados (Sumar 1 punto por complicación)		
- Artritis	1	
- Uveítis	1	
- Eritema nodoso/Pioderma gangrenoso/Aftas bucales (1 por cada)	1	=
- Fístula/Fisura anal		
Absceso perianal (1 por cada)	1	
- Otras fístulas	1	
ÍNDICE DE HARVEY		=
Actividad Leve: < 6 puntos. Moderada: 6 - 12 puntos. Grave: > 12 puntos		

Tabla 8. Manifestaciones extraintestinales de la EII incluyen

Manifestaciones cutáneas y orales	a) Eritema nodoso (15%) b) Pioderma gangrenoso (1 - 5%) c) Pioestomatitis vegetante, otras
Manifestaciones osteoarticulares	a) Artritis periféricas (2 - 23%) b) Artritis centrales: espondilitis anquilosante/sacroileítis (2 - 6%) c) Osteopatía hipertrófica: acropaquias, sinovitis, perióstosis dolorosa (15%)
Manifestaciones oculares	a) Epiescleritis (3%) y escleritis b) Uveítis (0,5 - 3%) c) Conjuntivitis
Manifestaciones hematológicas y vasculares	a) Trombosis venosa profunda b) Anemia hemolítica coombs (+) c) Arteritis de grandes vasos
Manifestaciones hepatobiliares y pancreáticas	a) Esteatosis b) Pericolangitis/colangitis esclerosante c) Hepatitis crónica d) Pancreatitis crónica
Miscelánea: pericarditis, neuritis, alveolitis fibrosante	

Tabla 9. Principales manifestaciones extraintestinales en la EII y su relación con la actividad de la EII

Manifestación extraintestinal	Relación con la actividad de la EII	Respuesta al tratamiento de la EII
Eritema nodoso	Fuerte	Buena
Artritis periférica tipo 1	Fuerte	Buena
Epiescleritis	Fuerte	Buena
Estomatitis aftosa	Fuerte	Buena
Pioderma gangrenoso	Intermedia	Regular
Artritis periférica tipo 2	Intermedia	Regular
Uveítis	Intermedia	Regular
Sacroileítis/espondilitis	Débil	Mala
Colangitis esclerosante	Débil	Mala



Estrategia diagnóstica ante la sospecha de EII.

torno a 4 g/día. Si no responde al tratamiento en 2 semanas o se produce un empeoramiento clínico, antes de iniciar ciclo de esteroides orales clásicos o de acción tópica (beclometasona), se puede intentar remisión con tratamiento combinado con mesalazina oral y enemas (1 al acostarse) dado que esta pauta combinada es superior. En pacientes en los que se produce un brote moderado y ya reciben dosis altas de salicilatos (> 2 g/día), probablemente deban recibir corticoides orales como terapia inicial.

Brote grave de CU

Requiere ingreso hospitalario, valorar necesidad de nutrición enteral o parenteral, recibir profilaxis antitrombótica (heparina de bajo peso molecular) y tratamiento con corticoides sistémicos endovenosos a dosis de 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Es muy importante excluir sobreinfecciones (incluyendo citomegalovirus, mediante rectoscopia y biopsias), realizar diariamente controles clínico - analíticos estrechos (vigilando la aparición de hipopotasemia, hipomagnesemia, anemia e hipoalbuminemia) y radiografía de abdomen, para excluir perforación o megacolon tóxico. Si hay respuesta tras 7 a 10 días de tratamiento, procederemos a disminuir la dosis y pasarla a vía oral. Si por el contrario el paciente no mejora, nos encontramos ante una situación de corticorrefractoriedad que puede tratarse con ciclosporina, a dosis de 2 - 4 mg/kg de peso y día, ajustada posteriormente según niveles. Este fármaco es eficaz en

dos terceras partes de los casos. Un fármaco alternativo a la ciclosporina sería infliximab. Si el paciente no responde, está indicada la colectomía. Si mejora, se debe iniciar tratamiento con azatioprina o mercaptopurina como terapia de mantenimiento, con o sin recurso a una etapa intermedia de ciclosporina oral de hasta 3 meses.

CU corticodependiente

Se denomina corticodependencia la situación en la que la enfermedad recidiva durante la fase de reducción de dosis de esteroides o ésta se produce en los 3 meses posteriores a su retirada. Estos pacientes deben ser tratados con azatioprina 2,5 mg/kg/día o mercaptopurina 1,5 mg/kg/día, fármacos que logran la retirada de los esteroides hasta en el 70% de los casos. Se debe mantener el tratamiento al menos 6 meses antes de considerar fracaso del mismo. En caso de fracaso terapéutico de estos fármacos la opción clásica es la cirugía (proctocolectomía), sin embargo los estudios más recientes indican que infliximab es eficaz en este grupo de enfermos, habiendo obtenido respuesta clínica en dos terceras partes de los mismos. La duración del tratamiento con infliximab no ha sido establecida; inicialmente se administran 3 dosis de 5 mg/kg: inicial, y a las 2 y 6 semanas, y si hay respuesta se administra terapia de mantenimiento cada 8 semanas.

Tratamiento de mantenimiento de la CU

En formas distales, se administra mesalazina tópica, ya sea en supositorios, espuma o enemas, según la extensión. Los pacientes con enfermedad extensa o aquellos con enfermedad distal que no quieran usar tratamiento tópico, pueden recibir sulfasalazina o mesalazina en administración oral, al menos 2 g/día. Con respecto a la duración del tratamiento de mantenimiento no existen pautas fijas. En proctitis se puede valorar su retirada a los 6 meses. En caso de colitis distales se puede mantener el tratamiento con salicilatos durante 2 años y valorar retirada entonces si el curso clínico lo permite. Las CU extensas deben recibir tratamiento de mantenimiento durante toda la vida. Los pacientes que requirieron tratamiento inmunomodulador por situación de dependencia o refractariedad a esteroides, continuarán recibiendo azatioprina o mercaptopurina al menos durante 5 años y muchos de ellos probablemente de forma indefinida.

Brote leve a moderado de EC

En la EC ileal o ileocecal el tratamiento de elección es la budesonida 9 mg/día, hasta lograr la remisión y luego bajar 3 mg cada mes hasta la retirada. En caso de no respuesta se administran corticoides clásicos (prednisona 0,8 - 1 mg/kg/día). No se ha demostrado clara utilidad de la mesalazina en este escenario. En niños y en personas con toxicidad previa por esteroides, se puede emplear la nutrición enteral, que tiene un efecto no sólo nutricional sino también farmacológico, siendo capaz de inducir la remisión.

En la enfermedad de colon leve puede utilizarse mesalazina o sulfasalazina a altas dosis (4 g/día), pero en caso de actividad moderada se debe tratar con esteroides orales (prednisona 0,8 - 1 mg/kg/día). En cualquier caso, si tras 3 - 4 semanas el brote no responde a este manejo, se debe pasar a un tratamiento de brote grave.

Brote grave de EC

Se requiere ingreso hospitalario, recibir profilaxis antitrombótica (heparina de bajo peso molecular), nutrición enteral, y tratamiento con corticoides endovenosos (metilprednisolona 1 mg/kg/día). En los pacientes que no respondan en 2 semanas (corticorrefractarios), se debe administrar tratamiento con antiTNF (pauta de inducción con infliximab 5 mg/kg dosis inicial, a las 2 y a las 6 semanas, o con adalimumab 160 mg dosis inicial, 80 mg a las 2 semanas). El manejo y evaluación de estos fármacos exceden los límites de este capítulo, pero sí es importante tener en cuenta que en el paciente que ingresa por brote grave, ante la eventual administración de antiTNF en caso de corticorrefractariedad, es recomendable durante el ingreso realizar el estudio habitual previo a la administración del fármaco, que incluye ANA, serología virus B, C y VIH, radiografía de tórax y mantoux. En caso de fracaso del tratamiento farmacológico se deberá valorar la opción quirúrgica.

EC corticodependiente

La aparición de dependencia de esteroides ocurre en el 40% de los pacientes y el primer paso es añadir azatioprina 2,5 mg/kg/día ó mercaptopurina 1,5 mg/kg/día. Si hay intolerancia o fracaso se puede pautar metotrexato, a dosis de 25 mg (inducción) ó 15 mg (mantenimiento) semanales vía intramuscular o subcutánea. Ante el fracaso de estas pautas el paso siguiente es la administración de una antiTNF (infliximab o adalimumab).

Tratamiento de mantenimiento de la EC

La eficacia de la mesalazina con este propósito no está demostrada. Por ello, sólo debería utilizarse en los pacientes con brote leve y afectación de colon que hayan respondido a este fármaco. En los pacientes que presentan recidiva precoz (< 3 meses) está indicado el uso de inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina) como terapia de mantenimiento, como también en las formas dependientes o refractarias a esteroides y en los brotes graves remitidos con esteroides. Estos pacientes pueden recibir estos tratamientos durante períodos prolongados de tiempo e incluso de forma indefinida si el curso previo ha sido agresivo. Los esteroides nunca deben usarse para tratamiento de mantenimiento, ni siquiera la budesonida. En caso de fracaso de los inmunosupresores clásicos se puede administrar fármacos antiTNF: infliximab 5 mg/kg en perfusiones cada 8 semanas, o adalimumab 40 mg subcutáneo cada 2 semanas, tras haber administrado la pauta de inducción. La cirugía constituye una opción terapéutica ante el fracaso del tratamiento médico o existencia de complicaciones de la EC como estenosis o perforación.

Bibliografía

- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24 (suppl 170):2-6.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in inflammatory bowel disease: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-31.
- Bermejo San José F, López San Román A. Colitis ulcerosa. *Medicine* 2008;10:284-90.
- Calvo Hernán F, Hinojosa del Val J. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. *Enfermedad de Crohn. Medicine* 2008;10:275-83.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1-23.
- The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. *Gut*. 2006;55:749-53.

Aproximación diagnóstica del paciente con alteraciones hepáticas crónicas

G. Pérez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid

Definición y epidemiología

La elevación igual o mayor a dos veces el límite superior normal de las enzimas hepáticas, mantenido durante al menos 6 meses, tiene un significado patológico muy variable; pueden ser anormales en pacientes con hígados sanos y su normalidad no excluye enfermedad hepática.

En algunas poblaciones se detectan tests hepáticos anormales hasta el 17,5% de personas asintomáticas y su incidencia se relaciona con otros parámetros como el índice de masa corporal o el sexo.

Las aminotransferasas, gammaglutamil transferasa y la fosfatasa alcalina reflejan la integridad de los hepatocitos. La albúmina, la bilirrubina y el tiempo de protrombina reflejan la función de síntesis hepática; ninguno de estos parámetros es específico de enfermedad hepática.

Objetivo del manejo

1º Evaluar el contexto clínico:

En la historia clínica investigar:

- Uso de drogas, fármacos o productos naturales.
- Exposición parenteral: transfusiones, drogas, tatuajes, hemodiálisis, exposición sexual.
- Viajes con posibilidad de exposición a alimentos contaminados.
- Consumo de alcohol.
- Exposición ocupacional a hepatotoxinas.
- Duración de las alteraciones.
- Síntomas acompañantes: ictericia, artralgias, mialgias, rash, anorexia, prurito, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, cambios en la orina o en las heces.
- Comorbilidad: Diabetes, cardiopatía, obesidad, enf. pulmonar, dislipemia, VIH.
- Tener en cuenta la edad de aparición y antecedentes familiares.

En el examen físico buscar:

- Amiotrofia muscular proximal como indicativo de enfermedad de larga evolución.
- Spiders, eritema palmar, ginecomastia, hipertrofia parotídea, dupuytren, atrofia testicular, muy sugestivos de hepatopatía crónica.

- Nódulos de Virchow o periumbilicales que orienten a neoplasia.
- Reflejo hepatoyugular como signo de congestión hepática.
- Evaluar presencia de hepato - esplenomegalia, puntos abdominales dolorosos (Murphy), circulación colateral o ascitis, feto hepático.

2º Identificar el tipo de daño y su severidad:

- Hepatocelular.
- Obstrucción del flujo biliar.
- Daño en los conductos biliares.

Elevación crónica leve de transaminasas (menor a 4 - 5 veces los valores normales)

1. El primer paso, por su frecuencia, es descartar *Toxicidad alcohólica*, por exposición reconocida, relación AST/ALT mayor a 1, macrocitosis, elevación de GGT con FAL normal.
 - Buscar exhaustivamente fármacos potencialmente hepatotóxicos: *AINEs, Antibióticos, Estatinas, Antiepilepticos, Tuberculostáticos, Productos de herbolario, Drogas ilícitas.*
 - Descartar *Hepatitis virales crónicas* (incluirlas AcVIH):
 - 350 millones de infectados por VHB: *Screening* inicial AgHBs y AcVHBc.
 - Si AgHBs (+) AcHbC (+): AgHBe, AcHBe y DNA:
 - AgHBe (+), DNA (+): Replicación activa. Biopsia hepática
 - AgHBe (-), DNA (+): Mutante. Biopsia hepática.
 - AgHBe (-), DNA (-): Portador no replicativo.
 - 170 millones de infectados por VHC: AcVHC, si son positivos RNA (cuantitativo) y genotipo.
 - Valorar la posibilidad de *Hemocromatosis hereditaria*: heterocigosis en el 10% de la población caucásica, 1 : 200-400 en homocigosis: *screening* inicial determinando el hierro sérico, ferritina e índice de saturación de la transferrina; Si IST superior a 45 o ferritina mayor de 400 en varones o 300 en mujeres, solicitar test genético (C282Y, H63D), valorar cuantificación de hierro hepático y severidad del daño (RMN, biopsia hepática).
 - La *esteatosis*, o *esteatohepatitis*, es la causa más frecuente de hipertransaminasemia en la población occidental (66%), relacionada con la obesidad, intolerancia hidrocarbónica o diabetes y dislipemia, más frecuente en mujeres, índice AST/ALT menor de 2 y prueba de imagen (eco-

Tabla 1. Estadios de CHILD-PUGH

	1	2	3
Encefalopatía	No	I - 2	III - IV
Ascitis	No	Fácil control	Pobre control
Bb (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	3,5 - 2,8	< 2,8
AProtrombina	> 50%	50 - 30%	< 30%

A: 5 - 6 puntos, supervivencia al año y dos años. (100-85%)
 B: 7 - 9 puntos, supervivencia al año y dos años. (80-60%)
 C: 10 - 15 puntos, supervivencia al año y dos años. (45-35%)

grafía, TAC o RMN) sugestiva. Como no tiene un tratamiento específico, se debe de evaluar individualmente la necesidad de biopsia hepática.

2. También debemos tener en cuenta la posibilidad de causas no hepáticas que pueden elevar las transaminasas:

- Daño muscular agudo (AST/ALT mayor de 3, con descenso rápido de AST) (elevación de CPK, LDH), ejercicio físico intenso, crisis comicial, polimiositis.
- Disfunción tiroidea (TSH y T4L como despistaje).
- Malabsorción intestinal asociada a celiaquía (Ac antitransglutaminasa).
- Insuficiencia suprarrenal (Cortisol plasmático basal).
- Anorexia nerviosa (asociada a disminución de temperatura corporal e IMC).

3. En un tercer escalón, si hasta ahora no tenemos un diagnóstico, investigar entidades más infrecuentes.

- *Hepatitis autoinmune*, más frecuente en mujeres, hiper-gammaglobulinemia policlonal, solicitar: ANA, AcML, AcKLM, ANCAS.
- *Porfiria hepatocutánea* (elevación de la excreción de porfirinas en orina).
- *Enfermedad de Wilson*: jóvenes, ceruloplasmina (ferroxidasa) plasmática disminuida, anillo de Kayser-Fleischer, aumento de excreción de cobre en orina.
- Deficit de alfa - 1 - antitripsina: pacientes jóvenes, con enfisema asociado.

4. Considerar realizar biopsia hepática si aún no tenemos diagnóstico, aunque en la mayoría de los pacientes asintomáticos con elevaciones menores a dos/tres veces el valor normal, lo prudente es mantener una actitud expectante.

Pruebas de imagen que ayudan a evaluar la etiología y severidad del daño hepático

Eco abdominal

- Severidad de la hepatopatía crónica (morfología, tamaño, ecogenicidad). (Siempre que se sospeche necrosis).
- Descartar patología biliar (patrón colestásico).
- Complicaciones: Hipertensión portal, esplenomegalia, ascitis, trombosis venosa portal (salvo doppler para permeabilidad vascular).
- Si nódulos o LOES: Imagen de segundo nivel.

TAC abdominal:

- Colestasis intrahepática.

- Sospecha de obstrucción de conducto biliar común distal o causa de colestasis extrahepática no aclarada.
- Nódulos/LOE hepática.
- Visualización del páncreas.

Colangiorresonancia

- Colestasis de causa no aclarada (conductos biliares y pancreáticos) y sin necesidad de tratamiento inmediato (CPRE).

Resonancia hepática

- Estimación de hierro intrahepático.
- Estimación de severidad de hepatopatía crónica avanzada (cirrosis).
- Trombosis portal.
- Evaluación de nódulos hepáticos.

Fibroscan

- Estimación del grado de fibrosis hepática.

Elevación severa de las transaminasas (más de 10 - 15 veces su valor normal), generalmente se detectan agudamente y las causas más frecuentes son:

Hepatitis agudas virales: VHA, VHB, VHD y menos frecuentes: CMV, HEB.
Hepatitis tóxicas e isquémicas.
Hepatitis alcohólica aguda.
Obstrucción biliar del adulto.
Hepatitis autoinmune.
Hepatitis fulminante y Wilson.

Elevación aislada de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa hepática

Colestasis

- Obstrucción de los conductos biliares.
- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Ductopenia biliar del adulto.
- Drogas que producen colestasis: IECAs, estrógenos, fenitoína.

Tabla 2. Pensar en trasplante hepático

(En Hepatopatía crónica)	Contraindicaciones
Indicaciones mínimas: - Estadío Child-T ≥ 7 - Mortalidad > 90% en 1 año sin Tx. - Un episodio de HDA por HTPortal - Un episodio de Peritonitis bacteriana espontánea Indicaciones por calidad de vida: - Ascitis intratable - Encefalopatía hepática severa - Prurito intratable - Osteoporosis severa - Infecciones recurrentes biliares - Neuropatía xantomatosa	Absolutas: - Neo ExtraH - Enf. CardioP avanzada Relativas: - Mayor de 70 años - Sepsis extrabiliar - DNA VHB + no tratada - Etilismo activo - Enf. psiquiátrica severa - Trombosis portal - Hipertensión pulmonar

Infiltración hepática

- Sarcoidosis.
- Enfermedades granulomatosas.
- Neoplasias.
- Otros.

Es adecuado solicitar una ecografía abdominal y AMAs

- Si en la ecografía se observa dilatación de la vía biliar, existe indicación de CPRE.
- Si los AMA son (+) se recomienda realizar biopsia hepática.
- Si los tests anteriores no son diagnósticos, ampliar el estudio con colangio RMN y biopsia hepática.

Elevación aislada de fosfatasa alcalina

Origen óseo.

Elevación aislada de GGT

(Células epiteliales biliares): Muy inespecífica: enfermedad pancreática, IAM, insuficiencia renal, EPOC, DM, alcoholismo, fármacos (fenitoína, barbitúricos).

Hiperbilirrubinemia aislada

- No conjugada:
 - Hiperproducción: Hemólisis o eritropoyesis ineficaz.
 - Déficit de captación - conjugación: Gilbert, rifampicina. Atazanavir.
- Conjugada: Dubin - Johnson y Rotor.

Seguimiento de disfunción hepática crónica

1. En primer lugar nos debemos marcar el objetivo de intentar enlentecer o revertir la progresión de la misma: abstinen-

cia alcohólica, evitar drogas hepatotóxicas y valorar la posibilidad de tratamiento específico:

- Consensos de tratamiento de VHB, VHC.
- Esteatosis hepática no alcohólica.
- Hemocromatosis.
- Hepatitis autoinmune.
- Cirrosis biliar primaria.
- Enfermedad de Wilson.

2. Realizar controles clínicos cada 6 - 12 meses, incluyendo pruebas de laboratorio básicas:
 - a. (Daño hepatocelular y colestasis) *Aminotransferasas* (AST, ALT [UI/L]), *Fosfatasa alcalina* (FA) (UI/L) GGT (UI/L), *Bilirrubina directa e indirecta* (mg/dl).
 - b. (Función hepática de síntesis) *Albúmina* (mg/dl), *Tiempos de coagulación* (INR, t. de protrombina, tiempo de Cefalina).
 - c. Glu, Cr, sodio (mg/dl), K, Cl, ác. úrico, Ch, TG, TSH.
 - d. *Sistemático completo de sangre*.
 - e. Elemental de orina con iones.
3. Vacunaciones recomendadas:
 - anti VHA, en seronegativos (con mas de 40 años).
 - anti VHB, en seronegativos.
 - anti neumocócica (cada 5 años).
 - anti gripal (anual).
4. Hepatopatía crónica en estadio cirrótico estable, (aunque es un diagnóstico morfológico, se puede asumir cuándo existen datos clínicos y analíticos que expresan hipertensión portal y disfunción hepatocelular): (controles cada 3 - 6 meses):
 1. Clínica, **p. de laboratorio básicas** de a - e (excepto función tiroidea).
 2. **Clasificación de Child y puntuación del MELD.**
 3. Valoración de ascitis: si matidez en flancos: **paracente-sis diagnóstica y ecografía abdominal ABD preferente (primer episodio o rápida descompensación).**
 4. Oliguria, Elevación rápida y progresiva de Cr: estudio preferente - urgente.
 5. Fiebre, dolor abdominal: Valorar con urgencia la posibilidad de **peritonitis bacteriana espontánea.**
 6. Anamnesis psiquiátrica, alteración sueño vigilia y exploración neurológica. **Escala de encefalopatía hepática.** Si aguda: valoración urgente.
 7. Estratificación de varices esofágicas: **Endoscopia digestiva alta** (bianual, anual si varices leves - moderadas).

Profilaxis 1ª con propanolol o nadolol a dosis crecientes tolerables (FC mayor de 55 lpm, TAS mayor de 90 mmHg) en varices con alto riesgo de sangrado (Child avanzado, gran tamaño, manchas rojas en su superficie).

8. *Screening* de carcinoma hepatocelular: en VHB (+), VHC (+), Hemocromatosis, varón con etilismo, varón con CBP: **Alfa - Fetoproteína y ecografía abdominal** cada 6 meses (descartar razonablemente a pacientes con enfermedad evolucionada, no subsidiarios de tratamiento).
9. Anamnesis de complicaciones pulmonares: hidro - tórax, hipertensión pulmonar, sangrado hepato - pulmonar.
10. Valorar realizar *screening* y tratamiento de osteoporosis (Recomendación C: Asegurar 1 g de Calcio + 800 U de vit D al día, densitometría ósea (de cadera o columna): (Si T score mayor o igual a 2,5 bianual; Si T score inferior o igual a 2,5: tratamiento 5 años: tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres con hipogonadismo; bifosfonatos).

Estadios de CHILD - PUGH

Ver Tabla 1.

Pensar en trasplante hepático

Ver Tabla 2.

Manejo de las principales complicaciones de la cirrosis hepática

Ascitis

Es la complicación más frecuente. El objetivo del tratamiento es minimizar el volumen del líquido peritoneal y el edema periférico sin producir depleción de volumen intravascular.

Para que se produzca tiene que existir hipertensión portal (Presión portal superior a 12 mmHg), que da paso a las siguientes alteraciones circulatorias, vasculares, neuro - humorales y bioquímicas (Fig. 1).

La ascitis no complicada se caracteriza por escasas células, proteínas bajas y gradiente albúmina sérica - albúmina peritoneal mayor a 1,1.

En 1 - 5% puede pasar a la cavidad pleural, en el 70% hidro - tórax derecho. El tratamiento se fundamenta en:

1. Tratamiento de determinadas patologías específicas: abstinencia alcohólica, prednisona con/sin azatriopina en hepatitis autoinmunes y tratamiento antiviral en hepatitis crónica B.
2. Evitar AINES: Inhiben a las prostaglandinas renales aumentando la vasoconstricción renal, disminuyendo la respuesta a los diuréticos y pueden producir fracaso renal agudo.
3. Restricción de sodio: Si existe una excreción de sodio en orina mayor de 80 mEq/día en ausencia de diuréticos, puede ser suficiente disminuir la ingesta a 2 gr/día (una cucharada de té). Cuando la excreción de Na disminuye, para inducir balance negativo se necesitan asociar diuréticos.
4. Tratamiento diurético:

- a. Con edemas periféricos puede intentarse perder hasta 2 kilos diarios (el edema periférico puede compensar la pérdida del volumen vascular); en ausencia de edemas no se debe perder más de 500 ml diarios.
- b. Evitar la hipokaliemia (ideal K superior a 3,4 mEq/dl): puede aumentar la producción de amonio.
- c. Furosemida 40 mg combinado con Espironolactona 100 mg en dosis matutina inicial; si no hay respuesta, doblar la dosis de ambos hasta un máximo de 100/400.

La **ascitis resistente** a diuréticos (10%) en su mayoría se debe a la mala adherencia al tratamiento, por lo que hay que confirmarla: Si el índice Naorina/Korina es mayor de 1, es altamente probable que exista una pérdida mayor de 80 mEq/día de sodio y si no se pierde peso, indica que no se hace restricción de sal. En la ascitis refractaria verdadera existe una marcada activación neurohumoral, vasoconstricción renal y reabsorción de sodio. También se considera cuando se tienen que retirar los diuréticos por aparición de uremia, encefalopatía hepática o alteración hidroelectrolítica progresiva (la hiponatremia dilucional es un parámetro de muy mal pronóstico vital). Se debe descartar la progresión de la insuficiencia hepatocelular, existencia de carcinoma hepatocelular o trombosis portal y podemos manejarla con:

- Paracentesis evacuadora periódica: Aunque es controvertido para disminuir la disfunción circulatoria post paracentesis se reponen 8 gramos de albúmina por litro de líquido extraído. Sin diuréticos se calcula que es preciso unos 8 litros cada 2 semanas.
- Shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS): Incrementa la excreción de sodio, disminuye la presión portal y el sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona mejorando el volumen circulante eficaz, pero aumenta el riesgo de encefalopatía hepática (30%), y trombosis retardada del *stent*.

Síndrome hepatorenal

- Se produce cuando la vasoconstricción renal es tan intensa que da lugar a una reducción importante del filtrado glomerular; es potencialmente reversible.
- Los criterios diagnósticos son:
 - Insuficiencia hepática e hipertensión portal.
 - FG bajo: Crs superior a 1,5 mg/dl o CCr menor de 40 ml/min.
 - Ausencia de *shock*, infección bacteriana activa, neurotóxicos, pérdidas GI (vómitos, diarrea), pérdidas renales.
 - Ausencia de mejoría tras suspensión de diuréticos y expansión con 1,5 l de suero salino 0,9%.
 - Proteinuria menor de 0,5 g/d y ausencia de uropatía obstructiva o daño renal parenquimatoso (ecografía).
 - Datos que lo apoyan: diuresis inferior a 500 ml/d, $Na_{(0)}$ menor de 10 mEq/l, $Osm_{(0)}$ superior a Osm_p , Sedimento inferior a 10 Hematíes/campo, $Na_{(p)}$ menor de 130 mEq/l.
- Se llama tipo 1 cuando la Cr se eleva rápidamente (menos de 2 semanas) y con un valor superior a 2,5 mg/dl, cursa con elevación intensa de Urea, potasio e hiponatremia dilucional y se precede de factor desencadenante (HDA; PBE, paracentesis, hepatitis fulminante). Sin tratamiento la supervivencia es menor a 2 semanas.
- Se llama tipo 2, cuando el deterioro renal es más estable y se comporta como ascitis refractaria a diuréticos.
- Es muy importante descartar otras causas de fracaso renal (Tabla 3):

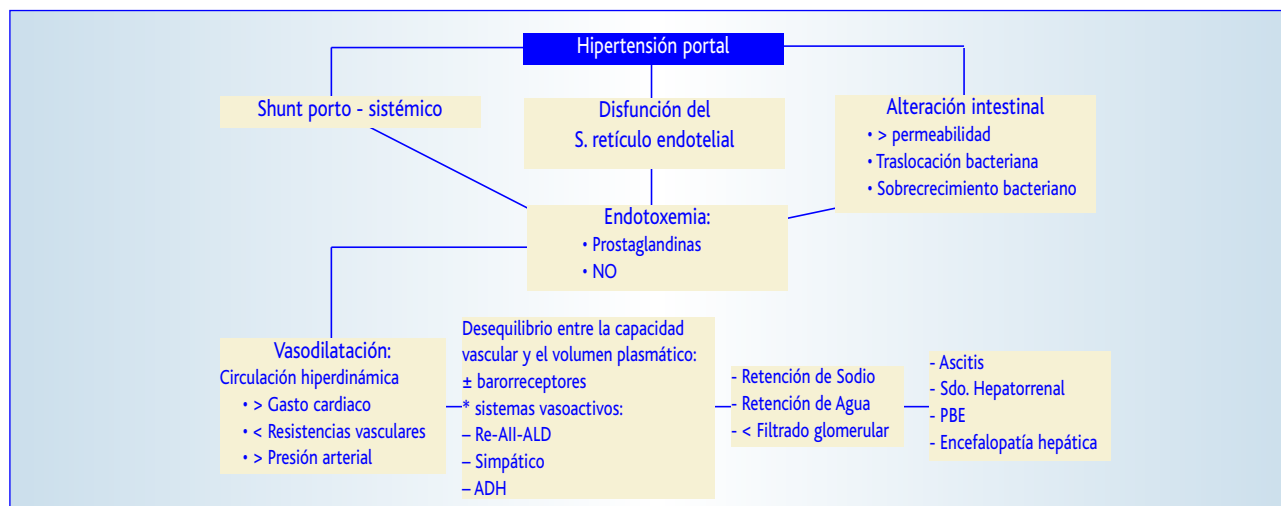


Fig.1.

- Fracaso renal prerrenal: HDA, excesiva diuresis, vómitos, diarrea, AINES.
 - Daño renal intrínseco.
 - Túbulo - intersticial: drogas, toxinas, infecciones, hipersensibilidad.
 - Glomerular: drogas, Hepatitis A, B, C, crioglobulinemia mixta 2, nefropatía IgA (alcohol, VHC).
 - Vascular: vasculitis.
- Necrosis tubular aguda: paracetamol, aspirina, contrastes, bilirrubina.
- Tratamiento del tipo 1:
 - Restricción líquida a 1.000 cc/día, suspender ahorradores de potasio, evitar soluciones salinas.
 - Evaluar al paciente para trasplante hepático.
 - Comenzar con vasoconstrictores (terlipresina: 0,5 mg - 2 mg en bolo cada 4 - 6 h 15 días; o noradrenalina 0,5 - 3 mg/d en infusión; o midodrina 7,5 - 12,5 mg/8 horas o 1 mes) y albúmina (1 g/K primera dosis y 20 - 40 g/d después).
 - Considerar TIPS.
 - Considerar hemodiálisis si edema pulmonar, hipercaliemia grave o acidosis metabólica.
- Tratamiento del tipo 2:
 - Evaluar al paciente para trasplante hepático.
 - Tratamiento de la ascitis con diuréticos si producen natriuresis significativa $\text{Na}_{(O)}$ mayor de 30 mEq/d.

- Restricción de sal (mayor de 40 - 80 mEq/d).
- Paracentesis periódicas con albúmina.
- Restricción hídrica a 1.000 cc/día si hiponatremia dilucional.
- Considerar vasoconstrictores o TIPS antes del trasplante hepático.
- Prevención:
 - En PBE: administrar albúmina 1,5 g/K iv al diagnóstico y 1 g/K a las 48 h.
 - En hepatitis alcohólica: pentoxifilina 1.200 mg/d vo.

Peritonitis espontánea bacteriana

- Es la infección del líquido ascítico en ausencia de un claro foco intra - abdominal potencialmente quirúrgico. Mortalidad al año y segundo año del 70 y 80%, por lo que es indicación de trasplante hepático. Hasta en un 13% no existen datos de infección, por lo que está indicado realizar una paracentesis si:
 - Ascitis de reciente comienzo.
 - Cirrótico con criterios de ingreso.
 - Deterioro clínico: Temperatura superior a 37,8°, malestar abdominal, leucocitosis, acidosis, alteración del estado mental, deterioro de la función renal.
- Hemorragia digestiva.

Tabla 3.

	Prerrenal	Intrínseco	Hepatorrenal
$\text{Na}_{(O)}$	< 10	> 30	< 10
Orina/plasma (Cr)	> 30:1	< 20:1	> 30:1
Orina/Plasma (urea)	O > P	O = P	O > P
Sed. urinario	Normal	Cilindros, detrito celular	Anodino
Historia Clínica	Pérdida de Volumen	Contracción de V.	Enf. hepática avanzada
Evolución Clínica	Contracción		Ascitis a tensión
Respuesta a sueros	+	-	-
Vasoconstricción	+	-	+
Doppler renal	Índice de resistencia	Índice de resistencia	Índice de resistencia

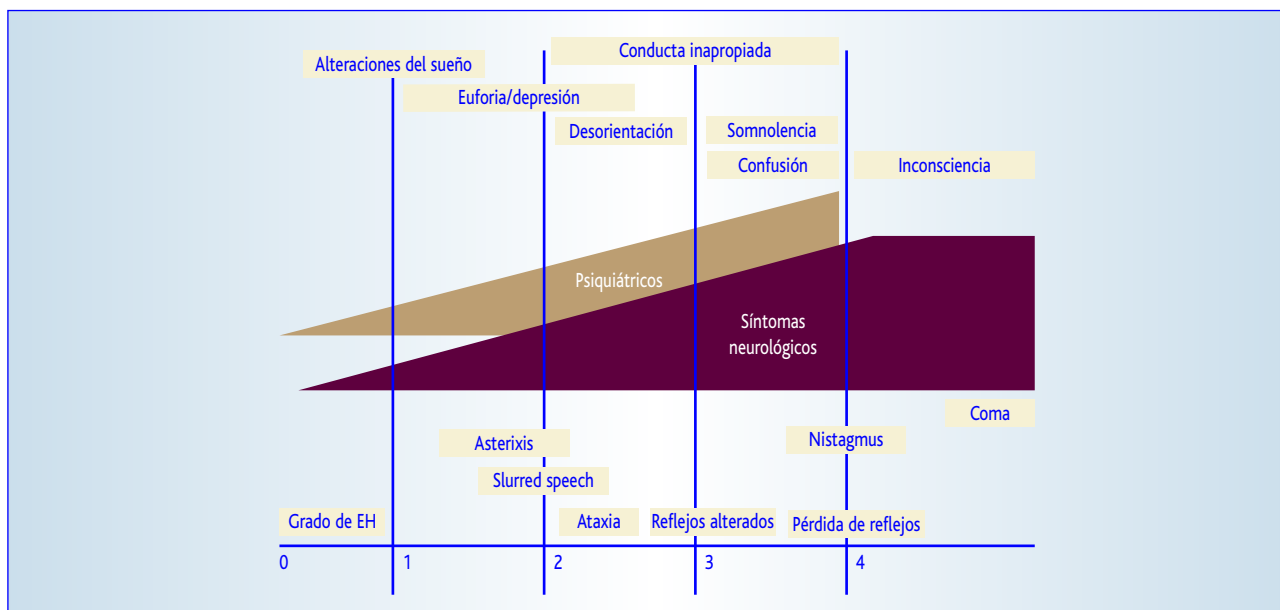


Fig. 2.

- Suele ser monomicrobiana: *E. coli* (40%), *Klebsiella pneumoniae* (10%), Neumococo (9%), otros estreptococos (20%), otras enterobacterias, stafilococo, pseudomona.
- Son factores de riesgo, la presencia de proteínas inferior a 1 g/dl en el líquido ascítico, episodio previo de PBE, bilirrubina sérica mayor de 2,5 mg/dl, hemorragia digestiva por varices, malnutrición y uso de inhibidores de la bomba de protones.
- Se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico cuando existen más de 250 polimorfonucleares por mm³ de líquido ascítico. Para que la rentabilidad del cultivo sea mayor de 90% se deben inocular 10 ml en cada frasco de 2 hemocultivos (aerobios y anaerobios).
- Tratamiento:
 - Medidas generales:
 - Valorar necesidad de fluidoterapia y evitar nefrotóxicos.
 - Albúmina 1,5 g/kg al inicio y 1 g/kg en el 3^{er} día.
 - Cefotaxima 2 g cada 8 horas durante 5 días.
 - Repetir la paracentesis sólo si mala evolución, germen o características del líquido atípicas:
 - Inferior a 250 PMN/mm³ suspender.
 - Mayor elevación de células evaluar causas secundarias.
 - Disminución de células pero aún patológico, mantener el tratamiento y reevaluar en 48 horas.
- Profilaxis:
 - En pacientes con PBE previa, norfloxacino 400 mg/día indefinido.
 - Ascitis con proteínas inferiores a 1,5 g/dl, Child mayor de 9, Bb mayor de 3 mg/dl y Cr mayor de 1,3 mg/dl o BUN superior a 20 mg/dl ó Nas menor de 130 mg/dl; norfloxacino 400 mg/d indefinido.
 - Si Hemorragia digestiva: Ceftriaxona 1 g/día iv y tras dieta oral norfloxacino 400 mg/12 horas hasta 7 días.
 - Cirrótico que ingresa y tiene ascitis con proteínas inferiores a 1 g/dl, norfloxacino 400 mg/d durante el ingreso.
 - Debe sospecharse peritonitis bacteriana secundaria si: ausencia de respuesta al tratamiento inicial, líquido ascítico con glucosa inferior a 50 mg/dl, proteínas mayores

de 1,5 g/dl, LDH mayor a la sérica, recuento leucocitario muy elevado, cultivo polimicrobiano, anaerobios u hongos.

Encefalopatía hepática (EH)

Se trata de una disfunción cerebral reversible que ocurre en pacientes con insuficiencia hepatocelular avanzada o shunts portosistémicos.

El principal factor etiológico implicado es la alteración del metabolismo del amonio, aunque también influyen alteraciones de otros sistemas como el gabaérgico, glutaminérgico, falsos neurotransmisores, alteración de la membrana hematoencefálica, y del sistema energético cerebral.

Los factores que pueden precipitar la aparición de EH son:

- Fármacos: benzodiazepinas, narcóticos, alcohol.
- Aumento de producción de amonio, absorción y su entrada cerebral:
 - Aumento de ingesta de proteínas
 - Sangrado gastrointestinal.
 - Infecciones.
 - Alteraciones hidroelectrolíticas (Hipokalemia).
 - Estreñimiento.
 - Alcalosis metabólica.
- Deshidratación: Vómitos, diarrea, hemorragias, diuréticos, paracentesis.
- Shunt porto - sistémicos.
- Oclusión vascular: Trombosis venosa portal o hepática.
- Hepatocarcinoma.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los niveles elevados (mayor de 60 $\mu\text{mol/l}$) de amonio no son necesarios para su diagnóstico. Lo que sí es importante es descartar otras encefalopatías:

- Por lesiones estructurales intracraneales: Hematoma, infección, tumor.
- Otras encefalopatías metabólicas: Hipoglucemia, cetoaci-

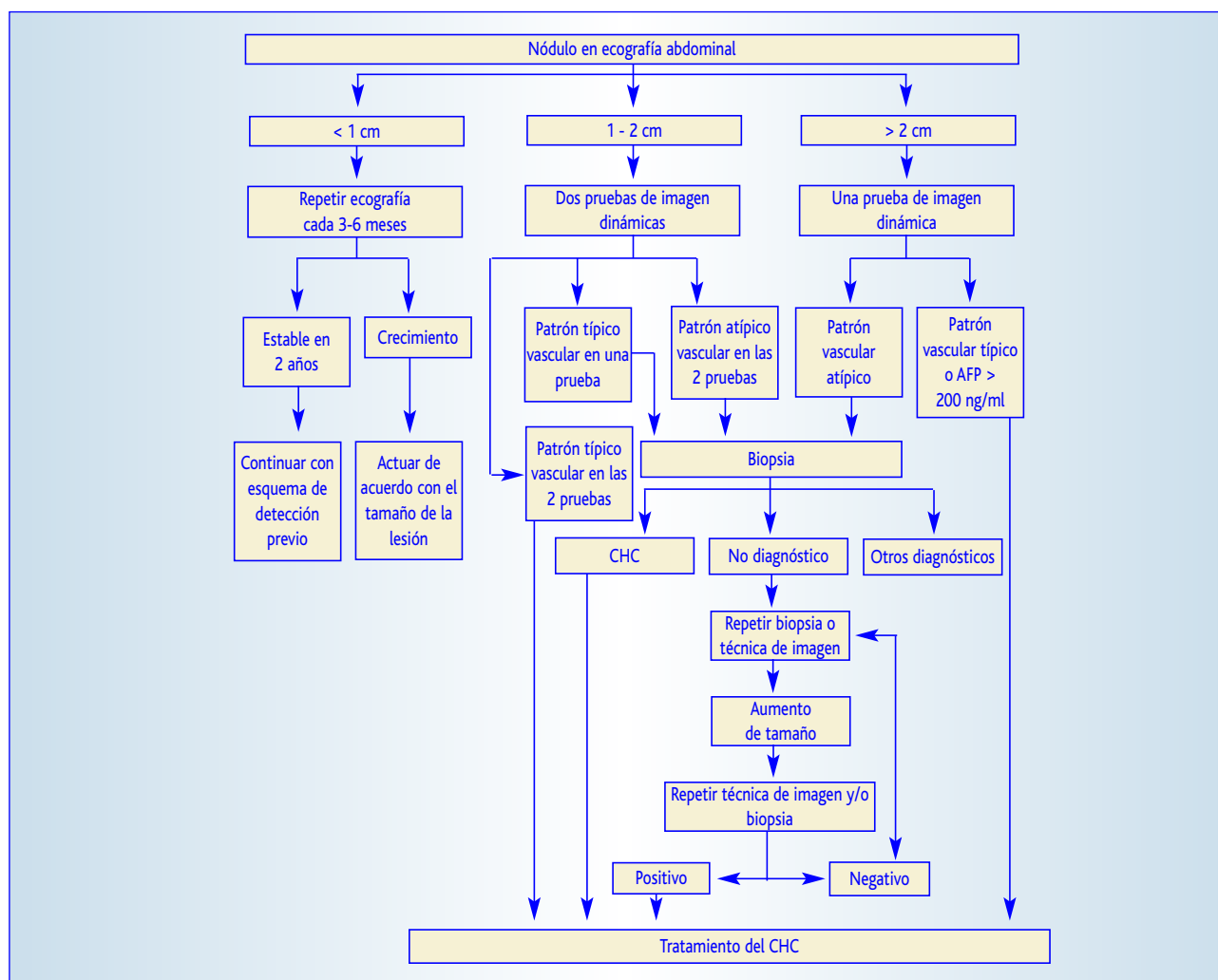


Fig. 3.

dosis, alteración hidroelectrolíticas, hipoxia, hipercapnia, uremia.

- Tóxicas: alcohol, benzodiacepinas, psicotropos, salicatos, metales pesados.
- Trastornos neuropsiquiátricos: Wernicke, Wilson, privación alcohólica.

Se presenta como un síndrome neuro - psiquiátrico complejo con severidad y cronología variable (Fig. 2).

Tratamiento

- 1- Tratamiento de los factores precipitantes.
- 2- Disminuir la concentración plasmática del amonio:
 - A. Corregir la hipoK y alcalosis metabólica si existe.
 - B. Disminuir los sustratos del amonio:
 1. Lavado gástrico si sangrado digestivo.
 2. Limitar la ingesta proteica (0,8 g/k día).
 3. Disacáridos: Lactulosa/Lactilol: 40 - 90 mg/día repartido en tomas para realizar 2 - 3 deposiciones blandas al día. En enema si no se tolera la vía oral.
 4. Paramomicina 4 g/d (oto y neurotoxicidad), metronidazol, rifaximina (400 mg/8 h) (si no respuesta a disacáridos, o adyuvantes).

5. Modificadores de la flora intestinal:
 - a. Acarbosa (100 mg/8 h 3 semanas).
 - b. Probióticos.

C. Estimular el metabolismo del amonio:

1. Ornitina - aspartato (infusión de 20 g en 4 horas durante 7 d).
2. Bezoato de sodio (5 g dos veces al día) (no disponible).
3. Aminoácidos ramificados (basado en la hipótesis de falsos neurotransmisores).
4. Flumazenil para intentar disminuir la hiperactividad del sistema GABA.
5. Experimentales: Melatonina; L - carnitina, Nemantina.

Síndrome hepatopulmonar

- Hipoxemia, con gradiente alveolo - arterial elevado en paciente con enfermedad hepática, producido por dilataciones vasculares intrapulmonares.
- Clínica: Disnea, platipnea, spiders cutáneas.
- Diagnóstico:
 - Saturación capilar baja que mejora en decúbito y con oxigenoterapia al 100% y empeora en bipedestación (ortodeoxia).
 - Hipoxemia pO_2a menor de 80 mmHg,

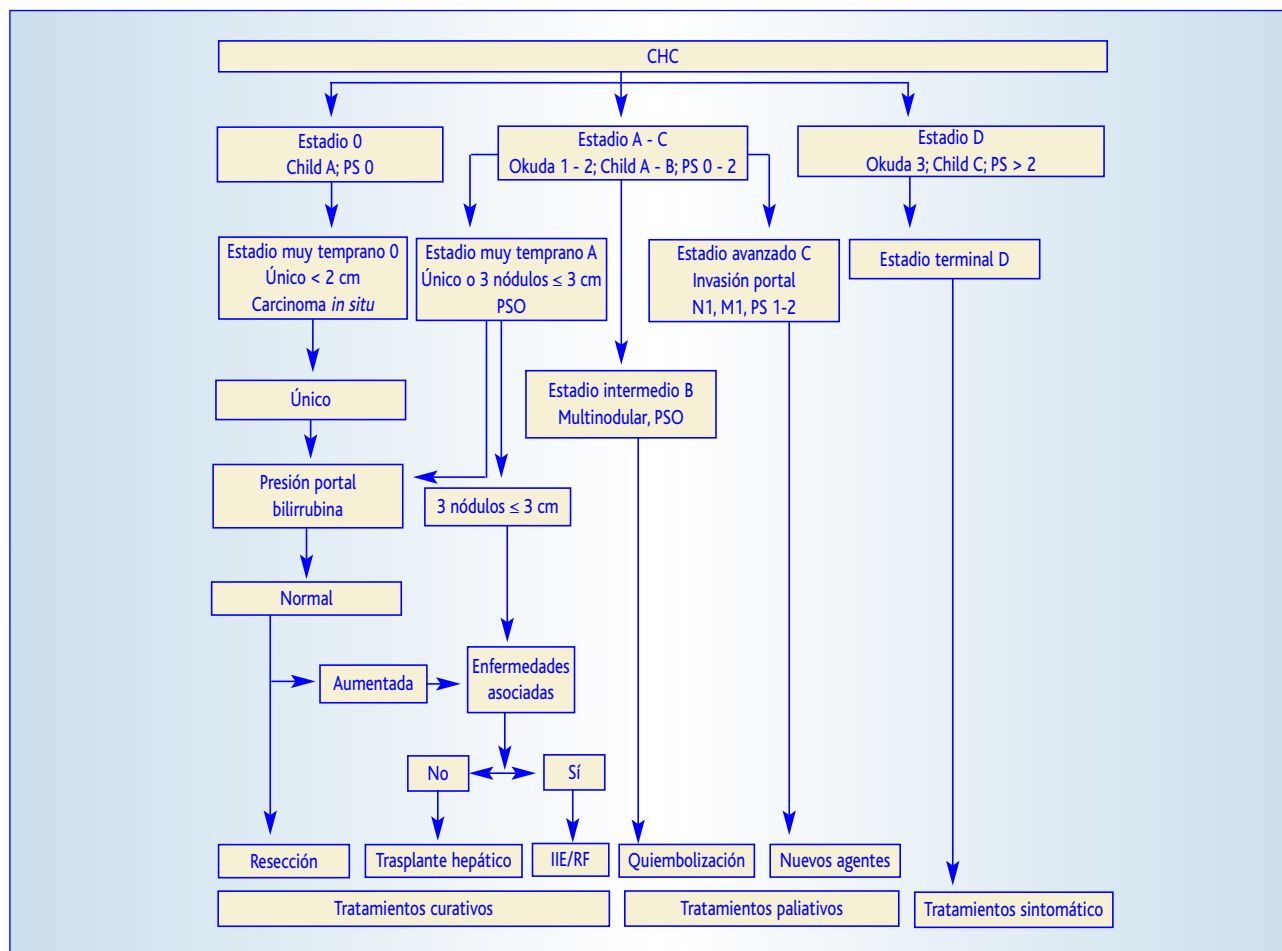


Fig. 4.

- Diferencia (pO₂A - pO₂a) mayor de a 20 mmHg.
 - Ecocardiograma con perfusión de suero salino agitado se demuestra el paso de burbujas de cavidades derechas a izquierdas entre el 3^{er} y 6^o latido cardiaco.
- Tratamiento: Trasplante hepático.

Ablación con radiofrecuencia.
Ablación percutánea con etanol o ácido acético.
Quimioembolización transarterial.
Radioterapia.

Tratamiento sistémico (Sorafenib - 2007).

Carcinoma hepatocelular

Su detección precoz puede ofrecer tratamiento potencialmente curativo y prolongar la supervivencia.

El primer algoritmo (Fig. 3) nos ayuda al manejo de los nódulos hepáticos descubiertos en el seguimiento del paciente cirrótico. Y en el segundo (Fig. 4) se muestran las actuales recomendaciones terapéuticas.

Son lesiones no resecables cuando existe afectación de ambos lóbulos, existe invasión vascular o metástasis a otros órganos.

En general:

Hepatectomía parcial: Cirrosis estadio A (Child), lesión única sin invasión vascular.

Trasplante hepático: Lesión única menor de 5 cm o de 1 - 3 ninguna mayor a 3 cm, sin invasión vascular, afectación regional o metástasis a distancia (no subsidiaria de cirugía por mala función hepática).

Técnicas en espera de trasplante o paciente no candidato a trasplante pero con lesión abordable:

Algoritmo de diagnóstico del hepatocarcinoma

Figura 3.

Algoritmo terapéutico del hepatocarcinoma

Figura 4.

Bibliografía

- Uptodate. Version 17,1 (2008). Approach to the patient with abnormal liver functions test. Bruce A Runyon,MD.
- British Medical Learning (2009). Guía de interpretación de test hepáticos. Edoardo G Giannini, Vincenzo Saranino (Universidad de Genoa, Italy).
- Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica del Hospital 12 de Octubre. 6ª Edición. Daniel Rodríguez Alcalde. Evaluación de la hipertransaminasemia crónica.
- Green RM, Flamas. AGA technical review on the evaluation of the liver chemistry tests, *Gastroenterology* 2002;123:1367-1384.
- Guías clínicas en Hepatología. Sociedad Española de patología digestiva. Hepatopatía crónica (2001) Ecografía abdominal en lesiones difusas (2000). Saludaliamedica.com/prmed/index.jsp.

- Guía clínica de Hepatocarcinoma (Sociedad Británica de Gastroenterología. *Gut*; 2003; 52 (Suplemento III).
- Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. British Association for the study of the liver. *Gut* 2002;50 (suplemento I).
- Prevention of hepatitis A with the hepatitis A Vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476.
- Indications for liver biopsy. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999; 45, Suplemento IV.
- Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *BSG* 2000.
- Current Status and Novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 2001;120:749-762.
- AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005 Jun; 41(6):1407-32.
- Diseases of the Liver. Current Medical, Diagnosis and Treatment. 43 Ed. 2004. Lange.
- AASLD practice guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. B. A. Runyon. *Hepatology* 2004;39(3).
- Síndrome hepatorenal. ME Baccaro y M. Guevara. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(9):548-54.
- Acute renal dysfunction in liver diseases. AP. Betrosian, B. Agarwal, E. E. Douzinas. *World J Gastroenterol* 2007;13(42):5552-5559.
- Spontaneous bacterial peritonitis. Uptodate 17.1. Bruce A. Runyon.
- Hepatic Encephalopathy (Pathogenesis, Clinica, Diagnosis and treatment. Uptodate 17.1. Peter Ferenci.
- Hepatopulmonary syndrome. Lange PA, Stoller JK. Uptodate 17.1
- Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005. 425:1208-36.
- Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. C. Gómez, JN. Segura. *Med Clin (Bar)* 2007;128(19):741-8.

Protocolo de estudio del paciente con ictericia/colestasis

M. Salcedo, M. Senosiaín

Sección de Hepatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Concepto de colestasis

Colestasis es un término amplio que implica una dificultad al paso de la bilis al duodeno. Como procesos colestásicos se incluyen tanto los trastornos debidos a alteración en la producción de bilis como los debidos a una alteración en la excreción biliar, tanto a nivel celular como por obstrucción, parcial o completa, de las vías biliares.

El síndrome colestásico, como reflejo de la dificultad o imposibilidad de drenaje biliar, condiciona ictericia, coluria, acolia y prurito. Por convención se considera colestasis crónica la que se prolonga durante más de seis meses. En estos casos, debido a la ausencia de sales biliares en el contenido intestinal se produce esteatorrea. Igualmente, se producen cuadros carenciales como consecuencia de la malabsorción de grasas, vitaminas liposolubles, y de algunos minerales.

Analíticamente existe incremento sérico de bilirrubina, sales biliares, fosfatasa alcalina, gammaglutamil - transpeptidasa, y la 5' nucleotidasa, así como del colesterol total y del esterificado.

El diagnóstico inicial ha de orientar hacia el lugar en el que se produce la dificultad en la excreción biliar; así, en primer lugar, hay que considerar si se trata de una ictericia obstructiva, o de una colestasis intrahepática (Tablas 1 y 2).

La colestasis intrahepática puede ser consecuencia de un defecto funcional hepatocelular, o de la obstrucción biliar intrahepática distal al canalículo biliar. La obstrucción biliar extrahepática puede estar causada por litiasis, tumores, quistes, estenosis o parásitos.

Por colestasis disociada se considera cuando existe elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamil - transpeptidasa, en ausencia de hiperbilirrubinemia; clínicamente se corresponde con la existencia de lesiones focales intrahepáticas, benignas (quiste hidatídico, vgr) o malignas (lesiones neoplásicas primarias o secundarias).

Diagnóstico

El diagnóstico de la colestasis parte de la elaboración de una detallada historia clínica y de la exploración física del paciente. La realización de estudios analíticos confirma el diagnóstico sintromico, y en algunos casos establece la etiología de la enfermedad.

El tercer escalón diagnóstico se basa en la realización de pruebas diagnósticas no invasivas, como son la ecografía abdominal, la colangiorresonancia magnética nuclear, y la tomografía axial computerizada. En un último escalón diagnóstico figuran la ecoendoscopia y la biopsia hepática. La colangiopancreatografía endoscópica retrógada cada vez más es una técnica orientada a la realización de procedimientos diagnósticos en relación a la toma de biopsias, y a la realización de terapéutica

Anamnesis y sintomatología

Es muy importante orientar el diagnóstico a partir de la anamnesis y de la exploración física: la rapidez de instauración del cuadro, la existencia de dolor abdominal agudo en epigastrio o hipocondrio orientan hacia la obstrucción del colédoco por litiasis, mientras que la existencia de un cuadro constitucional, con síndrome icterico indoloro puede orientar hacia una enfermedad neoplásica del páncreas o de las vías biliares.

En el caso de un paciente con enfermedad hepática conocida, el desarrollo de ictericia asociada a descompensación sugiere el desarrollo de un hepatocarcinoma. Igualmente es preciso interrogar acerca de la toma de fármacos potencialmente hepatotóxicos, o al antecedente de riesgos epidemiológicos para la transmisión de hepatitis virales. En caso de cirugía biliar o abdominal previa, es obligado descartar obstrucción biliar por estenosis u otras secuelas de la cirugía (Tablas 3 y 4). Finalmente, una historia familiar de enfermedad hepática colestásica sugiere la posibilidad de un trastorno hereditario. Algunos trastornos colestásicos son exclusivos de ciertas circunstancias, como el embarazo, infancia, infección HIV o trasplante hepático.

El síndrome colestásico comprende los síntomas debidos a la dificultad en la excreción de sales biliares, de la bilirrubina conjugada y del resto de los componentes de la bilis. Además, existirán síntomas específicos de la enfermedad que ha motivado la colestasis. El principal síntoma de la colestasis es la **ictericia**. La dificultad del paso de la bilirrubina conjugada al duodeno ocasiona el incremento de bilirrubina en sangre, y la tinción amarillenta de las mucosa y de la piel. En casos de colestasis prolongada e intensa la ictericia adquiere un tinte verdínico; en algunos tipos de colestasis la ictericia puede estar ausente.

La ictericia por colestasis asocia **hipocolia o acolia**, dependiendo del grado de intensidad de la obstrucción al flujo biliar,

Tabla 1. Causas de colestasis extrahepática

Causas más frecuentes:	Coledocolitiasis Lesiones inflamatorias de las vías biliares Neoplasia de vías biliares Neoplasia de cabeza de páncreas Pancreatitis
Causas infrecuentes:	Hemobilia Parásitos Quiste de colédoco Divertículo duodenal

debido a la ausencia de pigmento biliar en el contenido intestinal. La hiperpigmentación de la orina en la colestasis se denomina **coluria**, y normalmente en un síntoma que precede a la aparición de ictericia.

El **prurito** es un síntoma variable en la colestasis. En ausencia de patología cutánea, el prurito ha de ponerse en relación con la existencia de colestasis, ya que puede ser el dato clínico predominante en algunos cuadros de colestasis. No existe una relación directa entre el grado de ictericia, y la presencia e intensidad del prurito.

En las colestasis crónicas, de larga evolución se hacen evidentes otros problemas clínicos, como son la esteatorrea y los déficits nutricionales y vitamínicos asociados, como son la osteodistrofia, las alteraciones de la coagulación por déficit de vitamina K, y, más raramente, los trastornos asociados al déficit de vitamina A (hemeralopía o alteraciones cutáneas), y de vitamina E (alteraciones neurológicas en niños con colestasis prolongadas).

Exploración física

La exploración física ha de incidir en la exploración general del paciente (estado nutricional, estigmas de hepatopatía, lesión

nes dérmicas asociadas a la colestasis como xantomas y xantelasmas en la cirrosis biliar primaria, etc.), que nos informan del tiempo de evolución del cuadro y de la existencia de enfermedades subyacentes) y de la cavidad abdominal (hepatomegalia y tumoraciones).

Determinaciones analíticas

En cualquier tipo de colestasis se producen las alteraciones que reflejan el aumento en sangre de las sustancias normalmente eliminadas por la bilis, y que han refluído al torrente sanguíneo. Así, existirá aumento de la bilirrubina en sangre (predominando la fracción conjugada si la colestasis es de causa obstructiva), e incremento de los niveles de fosfatasa alcalina y gamma - glutamil - transpeptidasa.

Existe un incremento variable de las cifras de transaminasas, dependiendo del origen de la colestasis (mayor incremento en casos de hepatitis virales y tóxicas, por presencia de necrosis de los hepatocitos), y de la intensidad del cuadro (perfil de hipertransaminasemia franca en caso de obstrucción aguda y transitoria de la vía biliar por litiasis).

Así, las enfermedades hepáticas se pueden clasificar en tres grandes grupos, atendiendo a sus mecanismos patogénicos, que tienen una traducción directa en el patrón de las alteraciones bioquímicas:

- Procesos en que predomina la necrosis hepatocelular (Tabla 5).
- Proceso en que predomina la obstrucción biliar (Tabla 6).
- Procesos infiltrativos hepáticos (Tabla 7).

En las colestasis crónicas existe incremento de los niveles de colesterol y de los lípidos circulantes. **En relación a la etiología del cuadro**, existirán datos analíticos específicos en caso de que se trate de una enfermedad viral (positividad a los diversos marcadores de hepatitis A, B, C, D, y E), inmunológica (Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) en los casos de cirrosis biliar primaria, gammaglobulinas y anticuerpos antinu-

Tabla 2. Etiología de la colestasis intrahepática

	Adultos	Niños
Aguda	Hepatitis viral Hepatitis tóxica Colestasis benigna postoperatoria Asociada a infecciones bacterianas	Infecciones bacterianas o virales Tóxicos Hepatitis idiopática neonatal
Crónica	Cirrosis biliar primara Hepatitis autoinmune (formas colestásicas/overlap) Colangitis esclerosante Colangiocarcinoma Hepaticolitiasis	Atresia de vías biliares Déficit de $\alpha 1$ - antitripsina Displasia arteriohepática Enfermedad de Carolý Enfermedad de Byler
Otras	Colestasis recurrente del embarazo Idiopática recurrente benigna Sarcoidosis Enfermedad de Hodking Amiloidosis Insuficiencia cardíaca	Enfermedades metabólicas Galactosemia Tirosinemia Fibrosis quística

Tabla 3. Anamnesis en la colestasis

Epidemiología	Edad, embarazo, trasplante, Postoperatorio, historia familiar	Hábitos de riesgo para transmisión de hepatitis virales	Tóxicos, productos de herbolario, fármacos	Enfds. sistémicas Enfds. inmunes
Curso Clínico	Inicio: Agudo/lento/progresivo	Curso: Agudo vs crónico Recurrente		
Sintomatología	Síndrome colestásico:(coluria/acolia/ictericia/prurito)	Dolor	Síndrome constitucional	Fiebre

Tabla 4. Determinaciones analíticas en el estudio de la colestasis

Generales	Aspartato y alanino aminotransferasas (AST y ALT) Fosfatasa alcalina Gamma - glutamil - transferasa Bilirrubina total y conjugada
Indicativos de hepatopatía crónica	Tasa de protrombina Albuminemia Gammaglobulinas
Específicos	Anticuerpos antimitocondriales (AMA) Anticuerpos antinucleares (ANA) Anticuerpos antimúsculo liso (SMA) Inmunoglobulinas Serologías VHB, VHC, VHA

cleares/antimúsculo liso (ANA, SMA) en los cuadros de solapamiento de hepatitis autoinmune - cirrosis biliar primaria, o tumoral (marcadores tumorales).

Técnicas diagnósticas no invasivas

Ecografía

La ecografía es el procedimiento diagnóstico inicial en el estudio de la colestasis. Permite el estudio morfológico tanto del parénquima hepático como de la vía biliar. Así, se puede observar si existe dilatación de la vía biliar, su localización y su causa (coledocolitiasis, *v.gr.*). Un colédoco con diámetro superior a 7 - 8 mm es sugestivo de colestasis extrahepática, aunque puede observarse un colédoco normal si la obstrucción biliar es de inicio reciente, en los tumores infiltrativos difusos del colédoco y en la colangitis esclerosante. La ecografía proporciona también información en el caso de que la colestasis tenga un origen parenquimatoso, como es el caso de los procesos expansivos intrahepáticos (lesiones tumorales primarias o metastásicas, la evolución de una hepatopatía crónica). La ecografía también proporciona información sobre procesos de vecindad que pueden ser los causantes de la colestasis (patología pancreática, afectación ganglionar epigástrica, etc.).

La rentabilidad diagnóstica de la ecografía en la filiación de la colestasis varía en función de las condiciones anatómicas del paciente, la capacidad de resolución de los equipos y la propia experiencia del explorador, permitiendo el diagnóstico hasta en un 95% de los casos de obstrucción biliar como causa de la colestasis; esta sensibilidad, sin embargo, puede disminuir sensiblemente en función de los diversos factores referidos.

Colangiorresonancia magnética nuclear (colangioRMN)

Sin duda es el procedimiento diagnóstico de elección tras la ecografía, ya que permite la visualización de la vía biliar intra y extrahepática, del parénquima hepático, y del pancreático.

En caso de obstrucción biliar tiene una sensibilidad del 85%; la capacidad de resolución para la litiasis es de 4 mm. La colangioRMN tiene una elevada capacidad diagnóstica en los casos de neoplasias de la vía biliar y del colangiocarcinoma, con valores predictivos positivo del 86% y negativo del 98%, respectivamente. La colangioRMN establece la extensión en la colangitis esclerosante primaria y es útil en el diagnóstico de la enfermedad de Caroli.

Tomografía axial computerizada

La tomografía axial computerizada complementa a la ecografía en los casos de colestasis secundaria a hepatopatía (parenquimatosas o tumorales) y a origen pancreático.

Técnicas diagnósticas invasivas

Ecoendoscopia

Es una técnica que se basa en la exploración por ultrasonidos, con un abordaje endoscópico, que evita las interferencias ocasionadas por la pared abdominal y el gas intestinal. La sensibilidad diagnóstica es similar a la colangiografía retrógrada endoscópica, en el caso de coledocolitiasis, y mayor en el caso de neoplasias de la ampolla de Vater.

Colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Es una técnica endoscópica, invasiva, que requiere sedación del paciente, y cuyo papel en el diagnóstico de la colestasis se

Tabla 5. Alteraciones analíticas en la hepatopatía en que predomina la necrosis hepatocelular. (x vn): elevación sobre los límites de la normalidad

	Tóxico isquemia	Hepatitis viral	Hepatitis alcohólica
AST/ALT	x 50 - 100 vn	x 5 - 50 vn	x 2 - 5 vn
F. alcalina	X 1 - 3 vn	x 1 - 3 vn	x 1 - 10 vn
Bilirrubina	X 1 - 5 vn	x 1 - 30 vn	x 1 - 30 vn
T. ptbina	Prolongado	No respuesta a vitamina K	No respuesta a vitamina K

Tabla 6. Alteraciones analíticas en las hepatopatías en que predomina la obstrucción biliar. (x vn): elevación sobre los límites de la normalidad

	Obstrucción biliar completa	Obstrucción biliar parcial
AST/ALT	x 1 - 5 vn	x 1 - 5 vn
F. alcalina	x 2 - 20 vn	x 2 - 10 - 3 vn
Bilirrubina	x 1 - 30 vn	x 1 - 5 vn
T. ptbina	Respuesta a vitamina K	Respuesta Vit. K

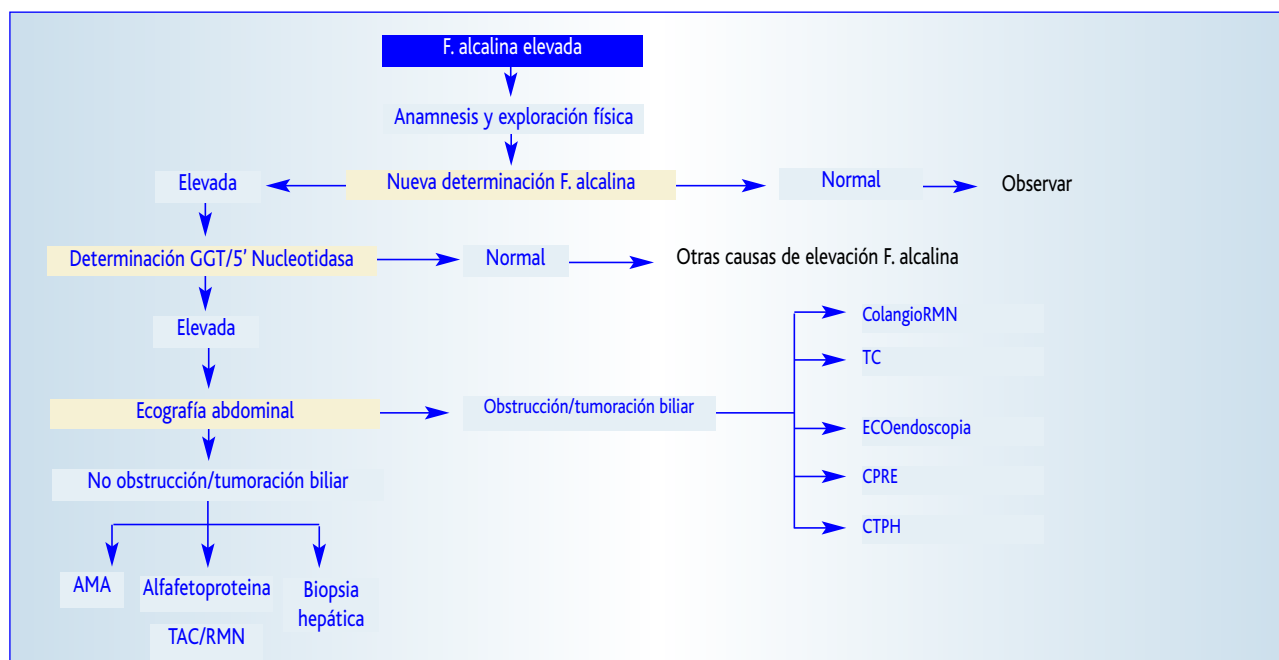


Fig. 1.

Tabla 7. Alteraciones analíticas en los procesos infiltrativos del hígado. (x vn): elevación sobre los límites de la normalidad

Alteración enzimática	Rango
AST/ALT	x 1 - 3 vn
F. alcalina	x 1 - 20 vn
Bilirrubina	x 1 - 5 vn
T. Protrombina	Normal

ha visto desplazado por el desarrollo de la colangioRMN como elemento diagnóstico. Así pues, la CPRE como elemento diagnóstico se reserva para aquellos casos no filiados mediante RMN, y que requieren la toma de muestras biológicas, o la realización de terapéutica endoscópica.

Colangiografía transparietohepática (CTPH)

La colangiografía transparietohepática es un técnica invasiva que complementa a la CPRE en el abordaje de la vía biliar y al igual que ésta, su utilidad es fundamentalmente terapéutica.

Así, es la vía de abordaje en caso de patología biliar intrahepática, o de la unión de ambos conductos hepáticos, a la que se accede con dificultad mediante la CPRE y en los casos en que hay cirugía biliar derivativa previa (hepático o colédocoyunostomía).

La CTPH consigue la visualización de la vía biliar intrahepática en el 100% de los casos, cuando existe dilatación de la vía biliar intrahepática. Si no la hay, la eficacia del procedimiento desciende a un 70 - 90%.

Las complicaciones del procedimiento dependen de la dificultad del abordaje y del estado del paciente (presencia de ascitis, derrame pleural, obesidad, coagulopatía, etc...).

Biopsia hepática

La biopsia hepática tiene como indicación diagnóstica la filiación de la colestasis en los casos en que se sospecha un origen hepatocelular, como son las hepatopatías colestásicas crónicas (cirrosis biliar primaria y síndromes de solapamiento), y en las hepatitis colestásicas de origen tóxico. Igualmente está indicada en las enfermedades granulomatosas que asocian colestasis, y en ciertas formas de amiloidosis. En caso de coagulopatía o ascitis, o sospecha de afectación, por amiloide la biopsia hepática se ha de realizar por vía transyugular.

Algoritmo diagnóstico de la colestasis

Objetivo (Fig. 1):

1. Anamnesis y exploración.
2. Pruebas de imagen: Localización/extensión y causa de la colestasis.

Bibliografía

- Steven D. Lidofsky. Ictericia. Volumen I. Capítulo 14. Pag. 301-316. Vol. 1. En "Enfermedades hepáticas y digestivas". Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 8ª edición. Sleisenger y Fordtran. Ed: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, y Lawrence J. Brandt. 2008. Elsevier España. ISBN 978-84-8086-324-7.
- Aijaz Ahmed y Emmet B. Keeffe. Volumen II. Capítulo 70. Pag. 1575-1588. En "Enfermedades hepáticas y digestivas". Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 8ª edición. Sleisenger y Fordtran. Ed: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, y Lawrence J. Brandt. 2008. Elsevier España. ISBN 978-84-8086-324-4.
- Hirschfield GM, Heathcote EJ. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):175-9.
- Parés A, Caballería L. Colestasis crónica del adulto. *Medicine* 2000;8:459-465.
- Yusuf TE, Bhutani M. Role of endoscopic ultrasonography in diseases of the extrahepatic biliary system. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:243-250.
- Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):776-82.
- Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2009;15(7):804-16.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009;51: 237-267.

Valoración del paciente con esteatosis hepática

R. González, R. Moreno

Servicio de Aparato Digestivo y CIBEREHD.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Introducción

Debido a las mayores incidencia y prevalencia de obesidad en los países desarrollados, la enfermedad crónica hepática también está cambiando, aumentando los pacientes con síndrome metabólico responsable de un incremento de la enfermedad hepática por depósito de grasa no asociada al alcohol. Esta entidad se refiere a la acumulación de grasa, principalmente triglicéridos, en los hepatocitos y que excede el 5% del peso del hígado. El espectro de patologías que incluye la esteatosis hepática, la esteatohepatitis, la cirrosis e incluso el hepatocarcinoma.

Existen un gran número de factores de riesgo asociados y una correcta terapia de los mismos, muchos de ellos valorados en primera instancia en consultas de Medicina Interna y/o Atención Primaria, que contribuye a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Epidemiología

Probablemente la esteatosis hepática no alcohólica es el trastorno hepático más frecuente en el mundo. Se calcula que puede afectar a un tercio de los adultos y el 10% de los niños en Estados Unidos. La mayoría de los casos se producen en torno a la 4ª - 6ª década de la vida y parece que afecta por igual a hombres y mujeres.

Se produce una importante relación entre el desarrollo de esta entidad y el aumento de los factores que constituyen el síndrome metabólico: obesidad central, hiperglucemia, bajos niveles de HDL colesterol, hipertensión e hipertrigliceridemia.

Etiología

Fundamentalmente se distinguen dos grupos causales: I) alteraciones metabólicas, II) fármacos y tóxicos. A la esteatosis hepática no alcohólica se han asociado muchas sustancias y situaciones diferentes (ver Tabla 1).

La obesidad central se asocia con gran frecuencia a un aumento de la grasa intraabdominal o visceral; así, se han observado signos histológicos de esteatosis hepática en el 20 - 30% de la población obesa. La diabetes mellitus tipo 2 es la más

frecuentemente asociada a esta patología y se encuentran en el 34 - 75% de los pacientes según las series. Se asocia con frecuencia con la obesidad y se han relacionado estas dos entidades con la resistencia periférica a la insulina, lo que parece indicar que existe una gran correlación de estos dos procesos en la patogenia de la esteatosis. La dislipemia, en especial la hipertrigliceridemia, se asocia también a la esteatosis con cifras tan variables como del 20 al 81%.

Existen algunos tipos de cirugías, como las derivativas para el tratamiento de la obesidad mórbida, que pueden favorecer el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica.

Algunos fármacos se han relacionado con esta entidad, como queda expuesto en la Tabla 1. Igualmente se recogen otras causas más raras que también se han relacionado con la etiología de la esteatosis.

Patogenia e historia natural

Se admite que la patogenia de la enfermedad hepática por depósito de grasa es multifactorial basada, sobre todo, en dos pilares según la teoría de Day y James, según se resume en la Fig. 1.

Según la teoría expuesta existen dos fases fundamentales: la primera de ellas se basaría en la resistencia a la insulina, asociada como antes se ha comentado a la obesidad y la diabetes, que produciría un trastorno en el metabolismo de las grasas con acumulación en los hepatocitos y consecuentemente aparición de esteatosis hepática; la segunda se produciría a consecuencia de la situación de stress oxidativo en las células hepáticas que se compensa al principio por los mecanismos antioxidantes celulares; sin embargo, se produciría una peroxidación lipídica de las membranas celulares estimulando la liberación de citocinas y de factores de inflamación como el TNF - α que secundariamente puede llevar a la apoptosis tras la activación de la vía de las caspasas y la generación de radicales libres de oxígeno en la cadena mitocondrial. Esta segunda fase explicaría la evolución hacia fenómenos necroinflamatorios y posteriormente fibrosis (Fig. 2).

Existen múltiples factores que pueden contribuir a la evolución de esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica. Dentro de ellos los más importantes son:

Tabla 1. Causas de enfermedad hepática por depósito de grasa

Metabólicas	Obesidad, intolerancia a la glucosa, DM tipo 2, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hipertensión, malnutrición, ayuno prolongado, pérdida de peso rápida, cirugías derivativas de la obesidad (gastroplastia y derivación intestinal), nutrición parenteral total, enfermedades metabólicas hereditarias.
Fármacos	Glucocorticoides, amiodarona, estrógenos, tamoxifeno, metotrexate, diltiazem, zidovudina, ácido valproico, tetraciclinas, diltiazem, sulfasalacina, aspirina, naproxeno, espironolactona.
Tóxicos	<i>Amanita faloides</i> , venenos a base de fósforo, cocaína, síndrome del aceite tóxico.
Otras	Infecciones (VIH, hepatitis C), diverticulosis con sobrecrecimiento bacteriano.

- Edad mayor de 40 años
- Índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m²
- GOT/GPT mayor de 1
- Existencia de diabetes e hiperlipidemia

Muchos factores pueden contribuir a la mortalidad de la enfermedad hepática por depósito de grasa, incluyendo las formas derivadas del síndrome metabólico. Así, la probabilidad de período libre de complicaciones se sitúa en torno al 83% en el primer año, 77% a los 3 años y 48% a los 10 años. Entre las causas de mortalidad que están relacionadas con la hepatopatía destacan:

- Insuficiencia hepática
- Complicaciones derivadas de la cirrosis hepática: hemorragia por varices, ascitis
- Hepatocarcinoma: existe un porcentaje de hepatocarcinomas de origen criptogenético que asientan en una esteatohepatitis con cirrosis de origen no alcohólico. De esta forma, hasta el 70% de los pacientes con cirrosis criptogenética tenían historia de diabetes mellitus tipo II y/o obesidad.

También se ha descrito en algunos casos una mejoría histológica, sobre todo en aquellos pacientes con fibrosis mínima. Tras una pérdida de peso de forma progresiva y con ejercicio físico acompañante, puede apreciarse una disminución de la inflamación histológica y de la fibrosis.

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico se establece en función de los siguientes puntos:

1. Manifestaciones clínicas y anomalías analíticas
2. Exclusión de otras causas de enfermedad hepática
3. Pruebas de imagen compatibles
4. Cambios histológicos por biopsia hepática.

Manifestaciones clínicas y anomalías analíticas

La mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de grasa se encuentran asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos como astenia, malestar general o dolor en

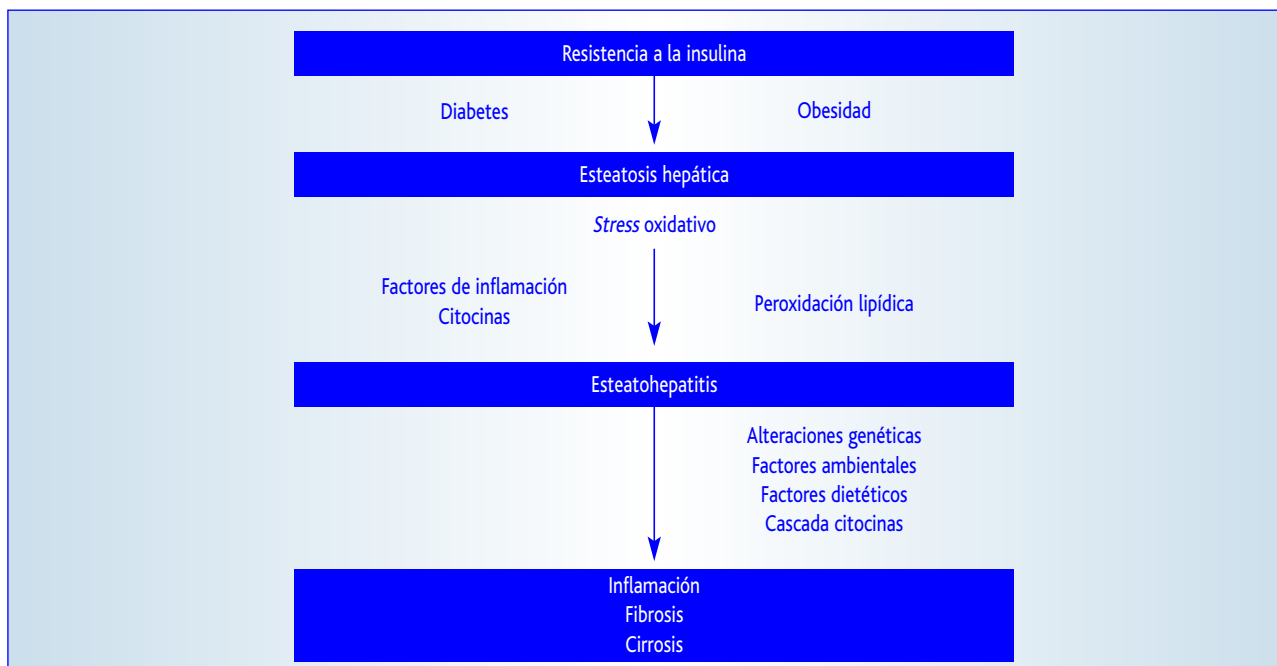


Fig. 1. Patología según la teoría de Day y James.

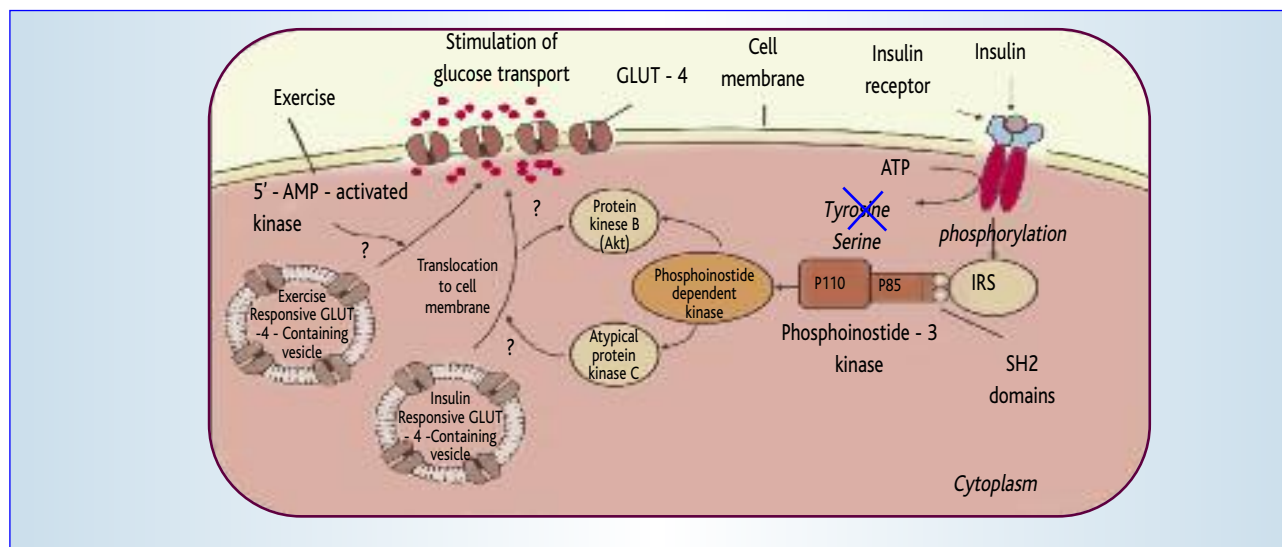


Fig. 2. Mecanismos celulares de la patología de la enfermedad hepática por depósito de grasa (modificado de McCullough AJ).

hipocondrio derecho. Únicamente en un pequeño porcentaje de casos en torno al 5 - 10%, se presentan como una hepatopatía descompensada. A la exploración es frecuente apreciar la presencia de hepatomegalia y en casos de enfermedad avanzada, signos de hepatopatía descompensada como edemas, ascitis.

Lo más frecuente es que se trate de un paciente asintomático con una ligera elevación de las transaminasas, en general menos de 5 veces el valor normal y que en raras ocasiones supera las 10 - 15 veces el límite superior de la normalidad. Habitualmente la diferencia de la hepatopatía alcohólica la relación GOT/GPT es inferior a 1. Hasta en el 50% de los casos se encuentra elevación de la GGT y de la fosfatasa alcalina, con cifras de bilirrubina normales. En el caso de hepatopatías descompensadas las cifras de bilirrubina se elevan y bajan las de albúmina.

Los niveles séricos de hierro suelen encontrarse levemente elevados pero con niveles de ferritina aumentados, que marcan la sobrecarga férrica en el 20 - 50% de los pacientes, y con saturación de transferrina superior al 55% en el 5 - 10% de los casos.

Exclusión de otras causas de enfermedad hepática

Para el diagnóstico de enfermedad hepática por depósito de grasa es importante descartar otras causas de hepatopatía (Tabla 2).

Para el diagnóstico es básico descartar un consumo excesivo de alcohol; ya que no se podrá establecer el diagnóstico de enfermedad por depósito de grasa si el paciente refiere una ingestión de mas de 20 g/día de alcohol en las mujeres y mas de 30 g/día en los hombres. Existen datos analíticos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial, como son la relación GOT/GPT (> 1 en la hepatopatía alcohólica), el volumen corpuscular medio (elevado en las ingestiones prolongadas de alcohol).

En todos los casos deberían llevarse a cabo las determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas dirigidas a excluir una enfermedad hepática de otra etiología:

- Marcadores de serología viral
- Anticuerpos antitissulares
- Ferritina
- Niveles de cobre en sangre y orina
- Ceruloplasmina
- α 1 - antitripsina
- Función tiroidea
- Anticuerpos antiendomisio o antitransglutaminasa

Existen otras causas a descartar, como los tratamientos con fármacos potencialmente hepatotóxicos, como, por ejemplo, los corticoides, el tamoxifeno, la amiodarona, el metotrexate. Una historia clínica detallada apoyará el diagnóstico de certeza.

Pruebas de imagen compatibles

La ecografía abdominal es la primera técnica de elección a la hora del diagnóstico de la esteatosis hepática no alcohólica. Permite valorar la presencia de grasa con un patrón ecográfico que presenta un aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en comparación con la ecogenicidad del riñón o del bazo (Fig. 3). La ecografía es más sensible cuanto mayor es el depósito de grasa existe en el hígado, de tal forma que se pueden alcanzar una sensibilidad de hasta el 94% y una especificidad del 95%. Sin embargo, en casos de depósito de grasa menores del 20% la sensibilidad baja de forma considerable hasta el 55%. Otro problema de la ecografía es la presencia de obesidad y gas intestinal que impiden la correcta visualización de los órganos abdominales.

Existen otras técnicas, como el TAC o la RMN Abdominal, que permiten valorar igualmente la presencia de grasa en el hígado. En el TAC se puede observar la presencia de un parénquima hepático hipodenso respecto a la corteza renal o al bazo. La RMN en secuencias potenciadas en T1 suele reservarse para la valoración de la esteatosis focal en el diagnóstico diferencial con otras lesiones.

En fases avanzadas, estas técnicas son útiles para valorar la presencia de cirrosis hepática y sus complicaciones, como la hipertensión portal y la existencia de hepatocarcinoma.

Sin embargo, ninguna de estas técnicas puede diferenciar la presencia de esteatohepatitis o fibrosis hepática. Por tanto, para determinarla sería necesaria la realización de una biopsia hepática.

Cambios histológicos por biopsia hepática

El diagnóstico de certeza de la enfermedad por depósito de grasa únicamente se puede establecer por medio del análisis histopatológico. Además del diagnóstico, la biopsia hepática es útil para valorar el pronóstico de esta entidad, ya que se ha demostrado que muchos pacientes ya tienen fibrosis al diagnóstico y que pacientes con transaminasas normales pueden tener fibrosis en la biopsia.

Se ha intentado establecer una clasificación histopatológica de la enfermedad por depósito de grasa que marque la intensidad del daño hepático, la inflamación, la necrosis y la fibrosis (Fig. 4). No existe un consenso sobre su evaluación; pero se ha propuesto la clasificación de Brunt (Tabla 3):

Sin embargo, no está indicada la realización de biopsia hepática en todos los pacientes debido al coste y a los riesgos de la misma. De esta forma parece suficiente la sospecha diagnóstica y los controles periódicos. En pacientes susceptibles de evolucionar a estadios más avanzados por la presencia de factores de riesgo se podría plantear la realización de la biopsia.

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento estandarizado de la enfermedad por depósito de grasa. Tampoco existe consenso sobre cuál es el tratamiento más adecuado en cada paciente y el momento de comenzar. De esta forma las pautas terapéuticas se basan en diferentes puntos (Tabla 4), por lo que varían los modos de actuación sobre esta entidad, no siendo excluyentes unas opciones de otras.

Medidas generales

Suponen una de las principales bases del tratamiento de esta entidad. De esta manera se evitan daños añadidos al hígado.

Es fundamental evitar el consumo de alcohol, incluso en cantidades mínimas, para evitar el daño de este tóxico sobre la función hepática. Por este mismo motivo se deben evitar los fármacos potencialmente hepatotóxicos, mencionados anteriormente. No debemos olvidar excluir la existencia de otras causas de daño hepático potencialmente tratables.

Tratamiento de las enfermedades asociadas

Se debe efectuar un adecuado tratamiento de las enfermedades asociadas, principalmente las que incluyen el síndrome metabólico, ya que se encuentran implicadas en la base fisiopatológica de la esteatohepatitis no alcohólica.

Tratamiento del sobrepeso y la obesidad

Como una de las medidas más importantes se encuentra el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad. Existen dos escalones fundamentales a la hora del tratamiento de la obesidad:

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de esteatosis hepática no alcohólica y elevación crónica de transaminasas

Diagnóstico diferencial de esteatosis hepática

Hepatopatía alcohólica
Hepatopatía por virus: VHB, VHC
Daño hepático por fármacos
Hemocromatosis
Hepatitis autoinmune
Déficit de $\alpha 1$ - antitripsina
Enfermedad de Wilson

Modificación de los hábitos de vida:

La dieta y el ejercicio físico son fundamentales. La mejor manera de perder peso de forma mantenida supone un cambio en la conducta alimentaria del paciente, reduciendo la ingestión calórica a 500 - 1.000 kcal/día; dieta hipocalórica de tal forma que no se produzca deficiencia de nutrientes. El objetivo supone una pérdida de peso en un 5 - 10% en los siguientes 6 - 12 meses, ya que una pérdida más rápida o una dieta más estricta movilizan los ácidos grasos del hígado y puede provocar un aumento de la inflamación portal.

Se ha comprobado que la pérdida de peso puede por sí misma lograr una normalización de las cifras de transaminasas y una mejoría histológica de la esteatosis hepática en biopsias seriadas, con disminución de la esteatosis y de la inflamación lobulillar. No se ha establecido aún la repercusión sobre la fibrosis hepática.

Además se debe recomendar la realización de ejercicio de intensidad mediana, como puede ser caminar 30 - 45 min/día a un ritmo continuado.

Tanto la pérdida de peso (reduce la lipotoxicidad y mejora la producción de adipocinas) como el aumento de la actividad física (aumenta el calcio intracelular y la actividad de las enzimas musculares) reducen la resistencia a la insulina, que está implicada en la fisiopatología de la esteatosis hepática.

Tratamiento farmacológico de la obesidad:

El tratamiento farmacológico de la obesidad ha sufrido un cambio en los últimos años. Los fármacos que poseen mayor experiencia son el orlistat y sibutramina:

- **Orlistat:** Actúa en la luz intestinal bloqueando la lipasa intestinal y, según algunos estudios, también la pancreática, de tal forma que produce cierta malabsorción de grasas potenciando la acción de la dieta. Contribuye a la normalización de las transaminasas y a la disminución de la inflamación.
- **Sibutramina:** Inhibidor de la recaptación de la serotonina. Disminuye la sensación de hambre y sería útil en pacientes con un apetito incontrolable. Se puede asociar al orlistat y se ha demostrado una disminución de peso y la normalización de las enzimas hepáticas. Todavía se desconocen los efectos a largo plazo.

Tratamiento quirúrgico de la obesidad:

Es la técnica de elección en pacientes con obesidad extrema y se ha demostrado como la más eficaz, con pérdidas de hasta

el 60% de peso. Implica una clara mejoría del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina y, por tanto, también mejoran todos los parámetros de inflamación a nivel histológico. En algunas series de pacientes con *by-pass* gástrico se ha demostrado incluso regresión completa de la esteatosis, aunque no existen estudios a largo plazo.

Tratamiento adecuado de las enfermedades asociadas

Se deben tratar otras enfermedades asociadas a la enfermedad hepática por depósito de grasa.

Diabetes Mellitus:

La diabetes mellitus tipo II se encuentra implicada en la patogenia de la enfermedad por depósito de grasa, debido fundamentalmente a la resistencia a la insulina. Por ello el tratamiento correcto de la misma contribuirá a la mejoría analítica e histológica de la esteatosis. El tratamiento se basará en una correcta dieta baja en carbohidratos y, en caso necesario, tratamiento farmacológico.

Hiperlipemia:

La primera medida antes del tratamiento farmacológico sería el cambio en los hábitos de vida, con una dieta adecuada y ejercicio físico. En cuanto a la opción farmacológica, se han demostrado eficaces los siguientes preparados:

- Gemfibrozilo: Se demostró que a dosis de 600 mg/día durante cuatro semanas además de mejorar los niveles de lípidos en sangre, las cifras de transaminasas descendían.
- Bezafibrato: Se cree que actúa compensando la insuficiente beta oxidación - mitocondrial en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.
- Probucol: Se utiliza a dosis de 500 mg/día durante 6 meses al menos para conseguir disminuir las cifras de transaminasas de forma significativa.



Fig. 3. Esteatosis hepática. Se puede observar la diferencia de ecogenidad con la corteza renal. (Atlas de la Asociación de Ecografía Digestiva).

- Atorvastatina: Disminuye los niveles de colesterol plasmático y triglicéridos. Además disminuye la secreción de ApoB100 por la menor disponibilidad de lípidos y ejerce un efecto inhibitor en pacientes con diabetes mellitus tipo - 2 sobre la lipasa hepática. Se ha demostrado mejoría de los datos de inflamación en las biopsias hepáticas de pacientes con esteatosis. El mayor problema con este fármaco es la posibilidad de hepatotoxicidad por un mecanismo idiosincrásico, aunque en general se ha demostrado seguro. Otro fármaco de la misma familia como es la pravastatina también ha demostrado efectos similares.

Otras

La esteatosis puede ser secundaria a una derivación intestinal y se han visto casos en los que ha sido necesario revertir la intervención para conseguir mejoría del depósito de grasa. En

Tabla 3: Clasificación de Brunt para valorar histológicamente la esteatosis hepática

Clasificación de Brunt
Grado de esteatosis macrovesicular: - Grado 0: No existe - Grado 1: < 33 % - Grado 2: 33 - 66 % - Grado 3: > 66 %
Actividad necroinflamatoria - Grado 1: Leve. Esteatosis < 60%, algunos hepatocitos balonizados, escasos neutrófilos ± linfocitos, inflamación portal mínima o inexistente - Grado 2: Moderada. Esteatosis, abundantes hepatocitos balonizados, numerosos neutrófilos, inflamación portal - Grado 3: Intensa. Esteatosis panlobulillar, degeneración balonizante intensa, infiltración difusa por neutrófilos, inflamación portal
Estadio de fibrosis: - Sin fibrosis - Fibrosis perisinusoidal o pericelular - Fibrosis perisinusoidal o pericelular y fibrosis portal o periportal - Fibrosis perisinusoidal o pericelular, fibrosis portal y fibrosis en puentes focal o extensa - Cirrosis

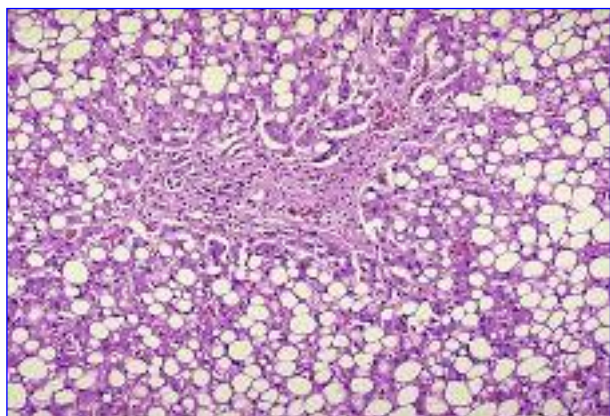


Fig. 4. Microscopía de esteatosis hepática macrovesicular.

estos casos, se ha utilizado también el metronidazol como tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano en el asa ciega de la derivación, ya que disminuye la absorción de toxinas.

Tratamiento farmacológico

Tratamiento de la resistencia a la insulina

La pérdida de peso y el ejercicio físico son la base del tratamiento, ya que reducen la resistencia a la insulina. Existen varias familias de fármacos que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina y, por tanto, sobre una de las bases fisiopatológicas muy importantes en la esteatohepatitis no alcohólica.

Tiazolidindionas:

Actúan sobre el receptor nuclear PPAR - γ que se encuentra en el tejido adiposo, donde aumenta la litogénesis y secuestra los ácidos grasos; el receptor se activa con estos fármacos y finalmente producen un efecto potenciador de la insulina. El resultado clínico final se traduce en una disminución de los niveles de glucemia y de los parámetros metabólicos alterados. Histológicamente también se ha demostrado mejoría.

Uno de los efectos secundarios que puede aparecer es el aumento de peso en 2 - 3 kg por el incremento de la disponibilidad de grasa periférica, por lo que se suele asociar con otro fármaco. En estudios a largo plazo se ha visto también un aumento de la osteoporosis en tratamientos de larga duración. En algunos casos, se observa un aumento de los edemas, que en situaciones extremas puede llevar a fallo cardíaco en pacientes predispuestos.

Metformina:

Pertenece a la familia de las biguanidas y se ha demostrado eficaz en la mejoría de la resistencia a la insulina, disminuyendo la glucogénesis y limitando la producción de triacilglicerol. Es uno de los antidiabéticos más usados y se puede indicar sólo o en combinación con otros, como las tiazolidindionas, por su efecto en la pérdida de peso. También se ha demostrado una potenciación de su efecto en combinación con dosis altas de Vitamina - E.

Se ha probado que es eficaz en la normalización de las cifras de transaminasas y de la esteatosis, probablemente por una

Tabla 4: Tratamiento de la enfermedad por depósito de grasa en pacientes no alcohólicos

1. Medidas generales
 - Evitar el consumo de alcohol, incluso en mínimas cantidades
 - Evitar los fármacos hepatotóxicos
 - Excluir otras potenciales enfermedades hepáticas
2. Tratamiento de las enfermedades asociadas
 - Tratamiento del sobrepeso y la obesidad
 - Dietético y mediante ejercicio físico
 - Tratamiento farmacológico de la obesidad
 - Orlistat
 - Sibutramina
 - Cirugía bariátrica
 - Tratamiento adecuado de las enfermedades asociadas
 - Diabetes mellitus
 - Hiperlipemia
 - Otras
3. Tratamiento farmacológico
 - Fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina
 - Sulfonilureas: metformina
 - Tiazolidindionas: rosiglitazona, pioglitazona
 - Inhibidores IKK beta
 - Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes
 - Ácido ursodeoxicólico
 - Vitamina E, vitamina C
 - Betaína
 - S - adenosil - L - metionina
 - Otros fármacos: probióticos, pentoxifilina, acarbose, ácido fólico, etc.
4. Trasplante hepático

acción secundaria que conlleva una menor expresión hepática de TNF - α . Su diana de acción se localiza en la mitocondria donde estimula la beta - oxidación y la piruvato - cinasa, suprimiendo además la expresión de enzimas lipogénicas. Se han utilizado diferentes dosis, pero las más aceptadas son 500 mg/8 h o bien 850 mg/12 h.

Está contraindicada en casos de potencial acidosis láctica, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva.

Fármacos hepatoprotectores y antioxidantes

El estrés oxidativo es una de las bases patogénicas de la esteatosis hepática.

Ácido ursodexosicólico:

Presenta propiedades estabilizadoras de la membrana, es citoprotector por ser inhibidor de la apoptosis e inmunomodulador, por lo que se ha demostrado eficaz a la hora de mejorar las cifras de transaminasas.

Se han propuesto dosis altas (15 - 20 mg/Kg/día) de este fármaco para lograr resultados adecuados, ya que a dosis convencionales no parece tener efecto sobre los parámetros inflamatorios.

Al igual que en otros casos, la combinación con vitamina - E parece potenciar su efecto.

Tabla 5: Otras terapias en el tratamiento de la esteatosis hepática

Terapia	Características
Pentoxifilina	Reduce valores de TNF - α y mejora la sensibilidad a la insulina Dosis 800 - 1.600 mg/día Revierte cuando se suspende el tratamiento
Losartán	Antagonista de los receptores tipo II. Inhibe proliferación de las células estrelladas, disminuye la fibrosis Parece mejorar los datos histológicos de inflamación
Acarbosa	Mejora la hiperglucemia postprandial y reduce riesgo de DM tipo - 2. Mejora la sensibilidad a la insulina
Probióticos	Inhibe sobrecrecimiento intestinal y disminuye sus efectos proinflamatorios
Melatonina	Disminuye el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica
Activador de la lipoproteína lipasa	Disminuye la peroxidación lipídica. Facilita la eliminación de ácidos grasos
Flebotomías	Depleción de hierro tiene un efecto ahorrador de insulina. Mejoría de las cifras de transaminasas y de los datos histológicos de inflamación.

Vitamina E

De forma teórica los antioxidantes pueden disminuir el daño hepático mediado por radicales libres.

La vitamina E inhibe la expresión intrahepática de TGF - β , la activación de las células estrelladas, la producción de citoquinas y la formación de anión superóxido. En diversos estudios se ha demostrado la eficacia del uso de vitamina E a dosis variables (300 - 1.200 UI/día durante al menos 6 meses) en la normalización de las cifras de transaminasas y en la disminución de la inflamación lobulillar e incluso la fibrosis hepática. Esta vitamina se puede usar en combinación con las tiozolidindionas y/o la metformina con aumento de eficacia de los anteriores fármacos.

Sin embargo, no se utiliza de forma rutinaria fuera de ensayos clínicos debido a que en algún estudio previo se ha observado aumento de la mortalidad.

Otros:

Dentro de los fármacos antioxidantes se incluyen otros que también parecen jugar un papel terapéutico:

- **Betaína:** Metabolito de la colina que protege al hígado del depósito de triglicéridos y del estrés oxidativo, por lo que parece que podría tener eficacia según algunos ensayos clínicos. En estudios posteriores se ha observado disminución de las cifras de transaminasas así como una reducción de la esteatosis en la ecografía.
- **N - acetilcisteína:** Se ha utilizado a dosis de 1,2 g/día, disminuyendo los niveles de ALT pero estos efectos favorables fueron duraderos. Sin embargo, no parece que tenga eficacia en la disminución de la inflamación a nivel histológico.

Otras terapias

Además de los fármacos que se han comentado anteriormente, existen otras terapias que se han utilizado en el tratamiento de la esteatosis hepática de causa no alcohólica (Tabla 5).

Trasplante hepático

La prevalencia de cirrosis secundaria a enfermedad hepática por depósito de grasa se establece en torno al 7 - 8%, pero

con tendencia a aumentar en los próximos años por el incremento de los factores de riesgo. Además, puede acelerar la progresión de otras hepatopatías, como la cirrosis por VHC.

El trasplante hepático podría estar indicado en pacientes con cirrosis en estadios terminales secundaria a enfermedad por depósito de grasa con las mismas indicaciones que en cirrosis de otras etiologías, pero siendo importante valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular que pueden condicionar la cirugía.

Habitualmente la respuesta es buena, pero en algunos casos se han observado recidivas, probablemente secundarias a hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, etc. El tratamiento de estas lesiones parece que sería el mismo que en los casos no trasplantados.

Además, se ha planteado la posibilidad de no aceptación de los hígados con esteatosis por posibilidad de disfunción primaria del injerto, cifrada hasta en el 5,8%. De esta forma, se propugna la posibilidad de rechazar hígados de donantes con esteatosis superior al 10% o IMC de más de 28.

Bibliografía

- Torres D, Harrison S. Diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682-1698.
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:883-9.
- Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:320-7.
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:Suppl 1:S17-29.
- Morillas R, Planas R. Esteatosis no alcohólica. En: Montoro M. Problemas comunes en Gastroenterología y Hepatología. Jarpay Editores. 1ª Edición. Madrid. Marzo 2006.
- Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:Suppl 1:S34-8.
- Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:Suppl 1:S11-6.
- Cobo M, Fernandez P, Crespo J. Tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:229-38.
- Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008;75:721-8.

Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:2161-7.

Gómez-Domínguez E, P. Gisbert J, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in

dyslipemid, nonalcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-1647.

Medina J, Fernández-Salazar L, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of non alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057-2066.

Hepatitis aguda. Diagnóstico diferencial y tratamiento

A. Díaz

Sección de Aparato Digestivo.
Hospital Infanta Leonor. Madrid

Introducción

Definición de hepatitis

La hepatitis aguda es un término clinicopatológico inespecífico que abarca todos los trastornos que se caracterizan por lesión hepatocelular y pruebas histológicas de actividad necroinflamatoria. Se caracteriza por un aumento importante de las transaminasas (generalmente superior a 500 U/l o alrededor de 100 veces el límite superior de la normalidad), a veces con ictericia y síntomas generales, como astenia e hiporexia.

Etiología de la hepatitis aguda

Las causas más frecuentes son las infecciones por virus hepatotropos (hepatitis A, B, C, D y E). Con menos frecuencia se deben a ingesta de tóxicos o medicamentos. Otras causas menos frecuentes son la hepatitis autoinmune, la hepatitis alcohólica aguda o la Enfermedad de Wilson, entre otras.

Un paciente con una hepatitis aguda no requiere de mayores cuidados que el reposo domiciliario (actividad psíquica y física según tolerancia individual) y mantener una buena hidratación y adecuados aportes nutricionales. Pero en todo cuadro de estas características se deben realizar controles analíticos para descartar un cuadro más grave que curse con insuficiencia hepática grave y requiera de un control más estrecho.

Clasificación de las hepatitis agudas

En la Tabla 1 se muestran las diferentes etiologías posibles de una hepatitis aguda.

Etiológica

En base a la etiología se distinguen:

Hepatitis víricas

Constituyen el 90% de las hepatitis agudas.

- La *hepatitis A* constituye el 50% de las hepatitis víricas agudas. Nunca evoluciona a la cronicidad.
- La *hepatitis B* constituye un 20% de las hepatitis agudas, con una tendencia a la cronicidad entre un 5 - 10% en adultos, pero superior en recién nacidos (mayor del 95%) y en la población infantil (20 - 30%).
- La *hepatitis C* es muy raro que se detecte en fase aguda por su clínica oligo - asintomática, salvo en casos de pinchazo

accidental en el que se realiza seguimiento serológico del paciente. Cronifica entre un 50 - 80%.

- La *hepatitis D* (delta) precisa de la infección coincidente (coinfección) o previa (sobreinfección) del virus de la hepatitis B. Afecta al 5% de las hepatitis B crónicas, con un riesgo de cronificación del 100% en la sobreinfección y menor del 5% en la coinfección, aunque esta última tiene un mayor riesgo de progresión a formas fulminantes.
- La *hepatitis E* constituye el 1% de las hepatitis víricas agudas. Endémica de países asiáticos y centroamericanos. Tiene riesgo de evolución hacia una forma fulminante en el 20% de las gestantes. No evoluciona a la cronicidad.
- Otros virus como el citomegalovirus, Ebstein - Barr y herpes simple pueden igualmente producir afectación hepática, por lo general leve.

Hepatitis tóxicas

Constituyen entre un 2 - 5% de las hepatitis agudas y el 20 - 50% de las hepatitis fulminantes.

- Las *intoxicaciones por fármacos* son múltiples. Destacamos por su frecuencia:
 - El *Paracetamol* es la causa más frecuente. El riesgo de toxicidad es dosis dependiente y aparece generalmente a partir de 10 gramos, aunque en alcohólicos puede aparecer antes.
 - La *Isoniacida* produce un cuadro agudo en el 1% de los pacientes, dosis independiente, pero no es necesaria la retirada del mismo hasta superar 5 veces los valores de transaminasas, ya que suelen normalizarse tras las primeras semanas.
- La intoxicación por *productos de herboristería y plantas medicinales* presenta una incidencia creciente en los últimos años, y es obligado descartarlo en la anamnesis.
- La intoxicación por *hongos*, especialmente en época otoñal, destacando por su frecuencia y gravedad, las *amanitas phalloides*, *virosa* y *verna*, prácticamente mortales si no se instaura un diagnóstico precoz.

Hepatitis aguda alcohólica

Este cuadro suele acontecer en alcohólicos crónicos tras un período de aumento del consumo habitual. Suele cursar con náuseas, vómitos, astenia, anorexia y hepatomegalia dolorosa, seguidos de ictericia colestásica y ocasionalmente fiebre, dolor abdominal e incluso ascitis. En las formas graves cursa con una mortalidad en el primer mes de entre un 15 - 40%.

Hepatitis autoinmune

Indistinguible de otra etiología de hepatitis aguda, debe sospecharse ante la ausencia de una etiología viral o tóxica. Se caracteriza por una marcada elevación de inmunoglobulinas y la presencia de autoanticuerpos. Un tratamiento precoz con corticoides puede evitar la progresión a formas graves de lesión hepática aguda y de lesión crónica.

Hepatitis isquémica

La isquemia hepática suele producirse en procesos que cursan con un compromiso de la perfusión hepática y, por tanto, en el contexto de un *shock* de cualquier origen o tras administración de fármacos vasoconstrictores potentes. Cursa con marcada elevación de transaminasas que descienden rápidamente.

Hepatitis aguda por enfermedad metabólica

- La *Enfermedad de Wilson* puede cursar en alguna ocasión como una hepatitis aguda con un curso autolimitado o evolucionar con hipertransaminasemia persistente. Debe sospecharse en un niño o adolescente con hepatitis aguda en ausencia de las causas anteriormente citadas.
- La *deficiencia de alfa - 1 - antitripsina* suele cursar como un síndrome colestásico con ictericia, coluria y acolia en las

primeras semanas de vida o como hepatomegalia en la edad infantil. La evolución es diversa pudiendo progresar a una hepatopatía crónica con hipertensión portal en el 70%.

- Las *porfirias* pueden cursar de forma aguda tras la ingestión de fármacos liposolubles, hormonas o alcohol, durante el período premenstrual o el ayuno prolongado, y suelen responder tras la administración de glucosa o hematina.
- El *Síndrome de Reye* es una esteatosis hepática microvesicular en niños, generalmente tras una infección viral y/o toma de salicilatos. Cursa generalmente de forma fulminante, por lo que debe sospecharse ante un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave en este contexto.

Otras etiologías

- La *esteatosis hepática aguda del embarazo* es un cuadro que acontece en el tercer trimestre, de patogenia desconocida, que puede seguir un curso grave, siendo el parto rápido su tratamiento. Se asocia a estados de preeclampsia, gestación gemelar y estado nulíparo.
- La *infiltración tumoral* puede manifestarse como un cuadro de deterioro de función hepática agudo.
- El *Síndrome de Budd - Chiari*, u obstrucción del drenaje hepático, generalmente por trombosis de las venas supra-

Tabla 1. Etiologías de las hepatitis agudas

Etiologías de la hepatitis agudas	Observaciones
<i>Hepatitis virales</i>	
Virus de la hepatitis A	Excepcional. En portadores de VHB y VHC.
Virus de la hepatitis B	Causa más frecuente en nuestro medio.
Virus de la hepatitis C	
Virus de la hepatitis D	Especialmente en casos de coinfección con VHB.
Virus de la hepatitis E	Especialmente en embarazo: 20%.
Otros virus hepatotropos	CMV, Ebstein - Barr, Herpes simple, Paramixovirus, Adenovirus.
<i>Hepatitis tóxicas</i>	
Acetaminofeno (paracetamol)	Causa más frecuente en países anglosajones. Aumento de incidencia en los últimos años.
Antimicrobianos	Isoniácida, nitrofurantoína, tetraciclinas, eritromicina, ácido clavulánico, quinolonas.
Antiepilépticos	Valproato sódico, fenitoína.
Psicolépticos	Antidepresivos tricíclicos.
Hierbas medicinales	Ginseng, <i>Teucrium polium</i> , aceite de penniroyal.
Otros	Sales de oro, éxtasis, propiltiouracilo, troglitazona.
<i>Tóxicas</i>	
Tóxicos industriales	
Intoxicación por <i>Amanita</i>	
Toxina emética de <i>Bacillus cereus</i>	
Cianobacterias	
<i>Miscelánea</i>	
Enfermedad de Wilson	
Esteatosis hepática aguda del embarazo	
Síndrome de Reye	
Hepatitis autoinmune	
Infiltración tumoral (linfoma, leucemia, enf. metastásica)	
Hepatitis isquémica	
Golpe de calor	
Malaria	
Síndrome de Budd - Chiari	
Drepanocitosis	

hepáticas, puede dar un cuadro de deterioro agudo y, en algunos casos, de fallo hepático fulminante.

Por gravedad

La clínica de una hepatitis aguda puede presentarse desde formas completamente asintomáticas hasta rápidamente progresivas. En función de la gravedad clínico - evolutiva de las hepatitis agudas pueden distinguirse las siguientes formas:

- a. *Hepatitis asintomática o subclínica*: Aquella que cursa sin síntomas clínicos.
- b. *Hepatitis clínica no grave*: Aquella que cursa con clínica sin signos de gravedad y cuya evolución es variable según la etiología.
 - Durante el período inicial de duración variable de pródromos, las manifestaciones son inespecíficas, siendo las más frecuentes: astenia, malestar general, náuseas y vómitos, dolor en hipocondrio derecho, fiebre, diarrea, artralgias y lesiones cutáneas.
 - Durante el período de estado (2 - 6 semanas), aparece la ictericia cutáneo - mucosa, coluria e hipocolia, mejorando generalmente las manifestaciones de la fase anterior.
- c. *Hepatitis prolongada*: Aquella en que se produce un aumento de la duración de las fases de pródromos o de estado con algunas reagudizaciones. En la hepatitis A ocurre en el 5% y evoluciona siempre a la curación, mientras que para la hepatitis B y C pueden ser signos de cronificación. No obstante, en estos casos deberá descartarse una sobreinfección por otro virus.
- d. *Hepatitis grave*: Es aquella en la que aparecen ictericia, coagulopatía y encefalopatía en ausencia de enfermedad hepática previa. Aunque no existe un consenso claro en la terminología de las hepatitis agudas graves, se distinguen las dos siguientes situaciones clínicas:
 - *Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG)*: Se define cuando existe una coagulopatía asociada persistente (de forma práctica la que no responde a la administración parenteral de vitamina K). La coagulación, en esta situación, es el principal indicador de función hepática.
 - *Fallo hepático fulminante (FHF)*: Es el estadio más grave de deterioro agudo de la función hepática. Su característica fundamental es la aparición de un cuadro de encefalopatía hepática asociado a los síntomas clínicos de una hepatitis aguda con criterios de IHAG. Todo paciente con FHF debe ser atendido en una Unidad de Hepatología con Trasplante Hepático, dado que éste es el principal recurso terapéutico en estos pacientes. Más adelante se comenta con detalle este cuadro.

Hepatitis agudas virales

Virus de la hepatitis A

Epidemiología

El Virus de la Hepatitis A (VHA) se transmite casi exclusivamente por vía fecal - oral. La infección puede transmitirse por vía parenteral aunque es muy poco frecuente.

El VHA es el principal causante de hepatitis aguda en el mundo. La infección afecta fundamentalmente a niños. La edad de exposición varía en relación a la situación socioeconómica del país, siendo más frecuente en situaciones de escasas condiciones sanitarias. En estas zonas prácticamente el 100% de la población mayor de 10 años posee anticuerpos anti -

Tabla 2. Población de riesgo de infección por VHA

Niños, familiares y empleados de colegios o guarderías
Personal de instituciones asistenciales a minusválidos
Alimentos o aguas contaminados
Viajeros a lugares endémicos
Militares acuartelados
Drogadicción intravenosa
Hemofílicos tratados con Factores VIII o IX

VHA. En los países desarrollados la edad de infección es mayor, y se infectan sobre todo los individuos pertenecientes a grupos de riesgo (Tabla 2). La tasa de seropositividad de anti - VHA en España se sitúa en torno a un 50% en la población adulta, habiendo disminuido las tasas de seroprevalencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes debido a la mejora de las condiciones higiénico - sanitarias.

Clínica

La infección por VHA no se ha demostrado que pueda cronificarse. La edad de adquisición es un factor que determina en parte la presentación clínica, de forma que las infecciones en niños suelen ser subclínicas, mientras que en adultos suelen ser sintomáticas e incluso graves. El período de incubación entre la ingestión y el inicio de los síntomas varía entre 15 - 50 días. La infectividad alcanza su pico durante el período de incubación tardío.

Los síntomas son los típicos de una hepatitis aguda clínica no grave. La ictericia aparece en el 30% de los niños y en casi todos los adultos. Dura 2 semanas aproximadamente y si es muy intensa puede ocasionar prurito. Las transaminasas empiezan a aumentar en el período prodromático y alcanzan su pico al inicio de la fase ictericia (cifras por encima de 500 U/l, habitualmente ALT es mayor que AST). La bilirrubina aumenta más tardíamente y permanece elevada durante más tiempo, no sobrepasando normalmente los 10 mg/dl.

La gravedad de la enfermedad depende de diversos factores, entre los que destacan la edad en el momento de la infección o la existencia de una hepatopatía subyacente. La presentación es fulminante en el 1% de los casos, siendo más frecuente en mayores de 50 años o menores de 10 años, y en aquellos con una hepatopatía preexistente.

Existen dos variantes de la hepatitis aguda A: la hepatitis colestásica prolongada, más frecuente en adultos y la hepatitis recidivante, tanto en niños como en adultos, caracterizada por la recurrencia de la enfermedad cuando los síntomas habían desaparecido y las transaminasas se habían normalizado. Ambas tienen un pronóstico excelente.

Diagnóstico

El método de elección se basa en la detección en suero de anticuerpos frente al VHA. En la fase aguda la detección de IgM anti - VHA tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad muy elevada. Los títulos de IgM descienden hasta hacerse indetectables a partir del tercer o cuarto mes, aunque en el 25% se mantienen elevados más allá de los 6 meses. Posteriormente se detectan anticuerpos IgG, que indican historia de infección previa e inmunidad permanente a la reinfección (Fig. 1).

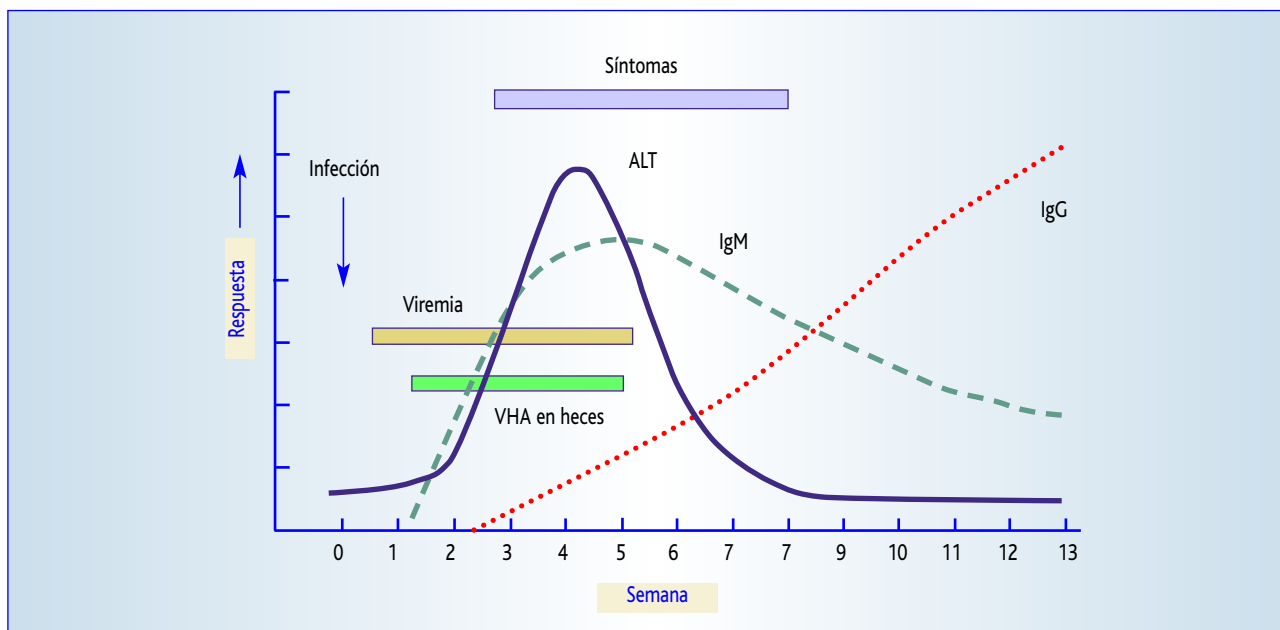


Fig. 1. Cronograma serológico de la hepatitis aguda A.

Tratamiento

De soporte. No son precisas restricciones físicas ni dietéticas, aunque adecuándose al estado general del paciente. Se realizará ingreso hospitalario en caso de vómitos incoercibles o evolución a IHAG o FHF.

Virus de la hepatitis B

Epidemiología

La hepatitis B crónica es un serio problema de salud pública, ya que aproximadamente 300 millones de personas son portadoras del virus y según la OMS es la novena causa de muerte en el mundo. En zonas endémicas la transmisión se produce fundamentalmente de madres a hijos. En los países de baja endemidad la infección se propaga entre adultos con prácticas de riesgo y en estos casos la cronificación es poco frecuente.

Clínica

Las manifestaciones clínicas no difieren del resto de las hepatitis agudas virales y oscilan entre la infección asintomática y el desarrollo de una IHAG o un FHF (en menos del 1% de los casos).

El período de incubación es de 60 - 180 días. El primer marcador serológico en positivizarse es el anti - HBc tipo IgM, seguido del HBsAg y los marcadores de replicación viral HBeAg y DNA del VHB. Suelen positivizarse 6 semanas después de la infección y aumentan hasta la aparición de los síntomas y la elevación de las transaminasas que suele coincidir con el período prodrómico. Las transaminasas suelen alcanzar valores mayores de 500 U/l y la bilirrubina no suele sobrepasar los 10 mg/dl. Los anticuerpos IgM anti - HBc suelen desaparecer a los 3 - 12 meses, los de tipo IgG permanecen durante años. Los marcadores anti - HBs son los últimos en aparecer e indican resolución de la infección e inmunidad frente a la reinfección, aunque en el 5 - 12% de los individuos que curan la hepatitis aguda no aparecen estos anticuerpos.

Diagnóstico

Se basa en la determinación de marcadores serológicos del VHB. La detección aislada del anticuerpo anti - HBs indica inmunidad adquirida mediante la vacunación. En pacientes infectados por el VHB y curados es frecuente la detección de anti - HBs y anti - HBc. El anticuerpo anti - HBc se detecta a veces de forma aislada y su interpretación es más difícil, aunque suele indicar una infección resuelta. El HBsAg positivo más de 6 meses indica cronicidad y, por tanto, infección activa. El HBeAg es un marcador de replicación (Tabla 3).

Tratamiento

Medidas generales al igual que en otras hepatitis víricas agudas. El tratamiento antiviral no está indicado salvo en casos de fallo hepático fulminante, algo que no está del todo demostrado.

Virus de la hepatitis C

Epidemiología

Se estima que la prevalencia global de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es de un 3% con marcadas diferencias geográficas (en Europa occidental y EEUU se cifra entre el 0,04 y el 1,1%). La incidencia de la hepatitis C aguda ha disminuido como consecuencia de la reducción de la transmisión a través de hemoderivados y las precauciones universales en actos médicos.

Clínica

Se estima que el VHC es el responsable del 20% de los casos de hepatitis aguda, pero rara vez se diagnostica en esta fase. El período de incubación es de 7 - 8 semanas. Los síntomas prodrómicos son inespecíficos y generalmente leves o ausentes. Sólo el 25% desarrolla ictericia. Entre el 15 y el 30% de los casos evolucionan hacia la resolución de la infección, aunque a menor edad y el sexo femenino, parecen factores asociados a todavía menor evolución a la cronicidad.

Tabla 3. Marcadores serológicos y virológicos de la infección por VHB

	Infección aguda	Vacunación	Infección curada	Infección crónica
HBsAg	+ (transitorio)	-	-	+ (persistente)
Anti - HBc Total	+	-	+	+
Anti - HBc IgM	+	-	-	+/-
Anti - HBs	Aparece en la convalecencia	+	+	-
DNA VHB	+ (transitorio)	-	-	+ (persistente)

Diagnóstico

Para el diagnóstico virológico y el seguimiento de los pacientes con infección por VHC se utilizan dos tipos de análisis: los directos que se basan en la cuantificación (técnicas cuantitativas) y caracterización (genotipo) de partículas virales en sangre, y los indirectos que se basan en la búsqueda de anticuerpos específicos dirigidos frente al VHC (anti - VHC). En el caso de sospechar una hepatitis aguda por virus C, se deberán realizar una técnica cuantitativa al tiempo que determinará la presencia de anticuerpos anti - VHC.

Diagnóstico de la infección aguda por virus C: aparición temporal de los marcadores

Tras la exposición al virus, el RNA - VHC es el primer marcador que se detecta en sangre, demostrándose su presencia al cabo de tan sólo 1 - 2 semanas. A continuación la viremia persiste sin que haya respuesta de anticuerpos (anti - VHC) durante un período (período ventana) que varía entre pocas semanas y varios meses. En la mayor parte de los pacientes estos anticuerpos se detectan 7 - 8 semanas después del contacto (seroconversión), aunque hasta en un 30% pueden mantenerse negativos 9 meses después.

En conclusión, en todo paciente en el que interese descartar un virus C como causa de una hepatitis aguda, además de serología se deberá solicitar determinación de viremia (RNA - VHC).

La mayor parte de los pacientes (55 - 85%), sobre todo los asintomáticos, evolucionarán hacia una hepatitis crónica, caracterizada por la persistencia de transaminasas elevadas, RNA positivo y serología positiva más allá de 6 meses tras el contacto inicial. Un 10 - 20% de los pacientes normalizarán las transaminasas y negativizarán el RNA - VHC, pudiendo mantener la serología positiva durante largos períodos de tiempo. Otro 10 - 20% de los pacientes presentarán cifras normales de transaminasas con viremia y serología positivas.

Tratamiento

Parece que el genotipo no 1, presencia de síntomas, sexo femenino y niveles altos de ALT predicen mejor respuesta al tratamiento. El tratamiento consiste en Interferón Pegilado (Peg - INF) a dosis de 1,5 microg/Kg/sem en el caso del Peg - INF alfa 2b o 180 mcg/sem en el caso del Peg - INF alfa 2a en monoterapia, si no han resuelto la infección espontáneamente a las 8 - 12 semanas del diagnóstico.

La duración del tratamiento no está establecida. Se sugiere que el tratamiento debe durar 24 semanas. El tratamiento durante 12 semanas ha demostrado ser inferior, con menores tasas de respuesta virológica sostenida. El tratamiento tiene una alta tasa de éxito, en torno al 80 - 90% de respuesta virológica sostenida.

Virus de la hepatitis D (DELTA)

Epidemiología

En la actualidad la prevalencia de esta infección es menor por el mejor control de la infección por el VHB y la reducción del hacinamiento familiar. Hoy en día menos del 10% de los portadores crónicos del VHB están coinfectados por el VHD. Los grupos de riesgo de infección son ADVP y hemofílicos. La infección por el virus de la hepatitis D (VHD) se adquiere por las mismas vías que la infección por el VHB. La transmisión sexual es posible pero menor que la del VHB. La transmisión perinatal es muy poco frecuente.

La infección por el VHD ocurre únicamente en el contexto de una infección por VHB, en forma de coinfección (infección simultánea por VHB y VHD) o sobreinfección en portadores previos de HBsAg. Las personas inmunizadas frente al VHB también lo están frente al VHD.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis D aguda son similares a las causadas por otros virus hepatotrofos. La coinfección evoluciona generalmente hacia la curación, aunque el riesgo de FHF es mayor que en las hepatitis B agudas. Las sobreinfecciones delta se cronifican en más del 90% de los casos. De forma excepcional, la sobreinfección por VHD puede conducir a la eliminación de la infección por VHB.

Diagnóstico

Se basa en la detección sérica de anticuerpos anti - delta. Los anticuerpos IgM son marcadores de infección aguda y desaparecen pronto en pacientes con infección autolimitada; en los pacientes en los que la infección se cronifica se detecta tanto IgM como IgG anti - delta durante mucho tiempo. Los anticuerpos IgM anti - HBc son útiles para diferenciar entre una coinfección y una sobreinfección. Así, en la coinfección se detecta IgM anti - delta junto a IgM anti - HBc, mientras que en la sobreinfección no se detecta el IgM anti - HBc.

Tratamiento

Medidas generales similares al resto de hepatitis agudas.

Virus de la hepatitis E

Epidemiología

El virus de la hepatitis E (VHE) es el principal responsable de epidemias de hepatitis de transmisión entérica. Se transmite por vía fecal - oral, y el agua contaminada es el principal vehículo de infección. Se observan cada vez más casos autóctonos en España.

Clínica

La clínica es similar a la causada por otros virus de la hepatitis. El período de incubación es de 15 a 60 días. El FHF es una posible complicación, más frecuente en mujeres embarazadas, sobre todo en el tercer trimestre. La relación casos totales/mortalidad alcanza un 25% en embarazadas.

Diagnóstico

Inicialmente el diagnóstico se realizaba mediante la visualización por microscopía electrónica de las partículas VHE en suero, heces o tejido hepático. Actualmente existen pruebas para detectar los anticuerpos de tipo IgM e IgG que permiten diferenciar la infección aguda de la pasada. En la práctica clínica el diagnóstico de infección aguda por VHE se realiza por lo general por exclusión, ya que pocos laboratorios disponen de los tests de diagnóstico apropiados. Una historia de viaje a una zona endémica aboga a favor del diagnóstico.

Tratamiento

De soporte, igual que para el resto de hepatitis agudas víricas.

Hepatitis por tóxico o fármacos

La toxicidad hepática causada por fármacos, pero también por productos de herboristería y suplementos dietéticos es un problema de salud de importancia creciente. La gran mayoría de las reacciones adversas hepáticas que se ven en la práctica clínica son idiosincrásicas debido a que este tipo de reacciones no son detectadas en los ensayos clínicos previos a la comercialización del fármaco.

Epidemiología

La hepatotoxicidad por fármacos pasa en muchas ocasiones inadvertida, no identificándose más del 10% de las que ocurren en realidad.

Su incidencia está en aumento debido a la aparición de nuevos agentes farmacológicos, observándose una incidencia anual de 14 casos por 100.000 habitantes en un estudio francés. La hepatotoxicidad por fármacos supone entre el 4 - 10% de los ingresos por ictericia en un hospital general. Algunos grupos farmacológicos son incriminados con mayor frecuencia en las reacciones hepatotóxicas que otros, como los antiinflamatorios no esteroideos, y algunos antibióticos y anticonvulsivantes, siendo amoxicilina - clavulánico en términos absolutos la molécula involucrada en un mayor número de incidencias.

Los principales factores de riesgo de hepatotoxicidad son:

- **Edad:** Más frecuente a mayor edad en general, sobre todo para algunos fármacos. Los niños, sin embargo, tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad con la toma de ácido acetilsalicílico o ácido valproico.
- **Sexo:** El hombre es más susceptible al efecto tóxico de la azatioprina, mientras que la mujer es más susceptible a fármacos como tetraciclina, nitrofurantoína, diclofenaco, halotano o alfametildopa.
- **Obesidad:** La obesidad, así como la desnutrición, aumentan el riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol por diferentes mecanismos.
- **Embarazo:** Predispone a la toxicidad por tetraciclina, sobre todo si se administra vía intravenosa.

- **Alcohol:** Incrementa la hepatotoxicidad del paracetamol (existe el llamado síndrome alcohol - acetaminofeno, en el cual se produce un fallo hepático grave con dosis bajas de paracetamol al asociarlo a alcohol), de la cocaína, del metotrexate, de la isoniácida y del halotano.
- **Interacciones medicamentosas:** La asociación de rifampicina con isoniácida, o del fenobarbital con algunos antiepilépticos.
- **Enfermedades concomitantes:**
 - **Artritis reumatoide:** Mayor hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico y por mesalazina.
 - **VIH:** Mayor hepatotoxicidad por cotrimoxazol y por sulfamidas. Mayor riesgo de hepatotoxicidad si se asocia hepatopatía por virus B o C de la hepatitis.
 - **Enfermedad hepática previa:** En general estos pacientes no tienen más riesgo de hepatotoxicidad, pero se deben tener precauciones. En el caso de cirrosis establecida compensada, el uso de fármacos tóxicos puede descompensar la enfermedad, y además es necesario recordar la predisposición de estos pacientes al daño renal.

Etiopatogenia

Los mecanismos involucrados en la hepatotoxicidad impredecible son escasamente conocidos. Existen básicamente dos mecanismos de hepatotoxicidad:

- **Toxicidad intrínseca:** Toxicidad dosisdependiente y con un período de latencia corto. Este tipo de toxicidad a su vez puede ser:
 - **Directa:** Los hepatocitos se destruyen por ataque de las membranas celulares. Ejemplo: halotano, tetracloruro de carbono.
 - **Indirecta:** Se alteran las rutas metabólicas. Ejemplo: paracetamol.
- **Toxicidad idiosincrásica:** Depende de la susceptibilidad hepática (es decir, de factores propios del huésped) más que de la toxicidad intrínseca del fármaco. Ésta a su vez puede ser de dos tipos:
 - **Por hipersensibilidad o alérgica:** En estos casos se pueden producir manifestaciones clínicas como exantema cutáneo, fiebre, eosinofilia, trombocitopenia o un infiltrado inflamatorio de eosinófilos. Ej.: sulfamidas.
 - **Metabólica:** Según variantes enzimáticas propias de cada individuo y producción de metabolitos hepatotóxicos. Ej.: isoniácida, alfametildopa.

Síndromes clínicos

Existe una extraordinaria variabilidad de expresión, desde alteraciones asintomáticas y reversibles de las enzimas hepáticas hasta la necrosis hepática masiva con FHF. El patrón de lesión depende del tipo celular dañado: hepatocito (lo más habitual), células de los colangiolos, células endoteliales, y células de Ito.

Los fármacos suelen producir un patrón constante de lesión (ej.: amoxicilina - clavulánico: hepatitis colestásica; isoniácida: lesión hepatocelular aguda), aunque a veces varían de un paciente a otro (Tabla 4). Básicamente podemos distinguir dos tipos de lesión hepática: aguda y crónica. Nos centraremos en la lesión aguda.

La forma mas frecuente de presentación es un cuadro clínico que simula una hepatitis aguda viral, con ictericia, náuseas,

Tabla 4. Hepatotoxicidad por fármacos más frecuentes

Fármaco	Lesión hepática
Paracetamol	Citotoxicidad aguda (necrosis centrolobulillar)
Isoniacida	Elevación asintomática de AST, ALT • Citotoxicidad aguda (necrosis centrolobulillar) • Hepatitis crónica activa
Estatinas	Elevación asintomática de AST, ALT
Ketoconazol	Citotoxicidad aguda (necrosis centrolobulillar), Hepatitis crónica activa
Ácido valproico	Microesteatosis
Tetraciclina	Microesteatosis
Ácido acetilsalicílico	Microesteatosis
Zidovudina	Microesteatosis
Didanosina	Microesteatosis
Estrógenos	Colestasis aguda canalicular. Sd. Budd - Chiari. Adenomas
Amoxicilina - clavulánico	Hepatitis aguda colestásica con hipersensibilidad
Eritromicina	Hepatitis aguda colestásica
Fenitoína	Toxicidad mixta
Metotrexate	Cirrosis o fibrosis
Vitamina A	Cirrosis o fibrosis
Metildopa	Citotoxicidad aguda. Hepatitis crónica activa. Cirrosis o fibrosis
Azatioprina	Enf. Venoclusiva
AINEs	Citotoxicidad aguda (necrosis centrolobulillar). Hepatitis crónica activa

seas, astenia y malestar abdominal. Siguiendo las recomendaciones de una conferencia internacional de consenso la lesión hepática se clasifica en función a criterios de laboratorio sencillos que incluyen la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica y de la fosfatasa alcalina (FA) expresadas en múltiplos del límite superior de la normalidad (LSN) y la relación (R) entre ellas. Esta lesión puede ser hepatocelular, colestásica o mixta.

Encontramos varios patrones:

Lesión hepatocelular

Constituye el tipo de expresión clínica de afectación por fármacos más frecuente. Clínicamente cursa como una hepatitis aguda (supone aproximadamente el 5% de éstas), pudiendo existir o no ictericia. Analíticamente cursa con AST y ALT elevadas (por necrosis hepatocitaria) por encima de 3 veces el LSN, parámetros de colestasis normales o mínimamente elevados y una R superior o igual a 5. Conlleva una mortalidad o necesidad de trasplante hepático de un 10% de promedio.

Lesión colestásica

Analíticamente cursa con bilirrubina y fosfatasa alcalina elevadas (FA mayor de 2 LSN) y con AST Y ALT normales o mínimamente alteradas, junto con R inferior o igual a 2. Clínicamente existe ictericia y prurito.

Formas mixtas

Cursa con aumento de las transaminasas (ALT > 3 LSN) y de bilirrubina y fosfatasa alcalina (FA > 2 LSN) junto con R entre 2 y 5. Casi todos los fármacos que inducen hepatitis colestásica pueden inducir daño mixto.

Diagnóstico

La disponibilidad de marcadores moleculares de hepatotoxicidad aplicables a la práctica clínica es aún lejana. En estos

momentos tan sólo la determinación de niveles plasmáticos de algunas hepatotoxinas intrínsecas como paracetamol o AAS.

En condiciones habituales de la práctica clínica el proceso de causalidad se sustenta en la sospecha de hepatotoxicidad tanto en una temporalidad compatible como la exclusión de cualquier otra potencial causa.

El patrón oro para el diagnóstico de hepatotoxicidad es poner de manifiesto una recrudescencia de las alteraciones clínico-biológicas tras la re - exposición al agente causal, aunque no se realiza en la práctica habitual por razones éticas.

Escalas diagnósticas

Debido a que no existen marcadores serológicos de hepatotoxicidad, diversos grupos han desarrollado escalas diagnósticas para la evaluación de causalidad que proporcionen un enfoque diagnóstico homogéneo y usualmente una categoría de probabilidad basada en una puntuación numérica. En la actualidad se utilizan dos escalas o algoritmos diagnósticos para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad: la escala de CIOMS/RUCAM y la escala de María y Victorino, también denominada escala diagnóstica clínica (CDS). La primera ha demostrado en un estudio una mayor consistencia con el juicio hecho por clínicos.

Pronóstico

La hepatotoxicidad tiene, en general, un pronóstico bueno tras la supresión del fármaco. Las alteraciones colestásicas tienen mejor pronóstico que las lesiones hepatocelulares. La esteatosis microvesicular tiene elevado riesgo de evolución fatal.

Normalmente se produce una evolución a la mejoría en unos días, aunque algunos fármacos pueden dar un cuadro que

$$FD = 4,6 \times [TP \text{ (caso) (s)} - TP \text{ (control) (s)}] + Bil \text{ (mg/dl)}$$

$$FD > 32 = \text{alto riesgo de mortalidad}$$

TP: Tiempo de protrombina; s: segundos; Bil: Bilirrubina sérica

Fig. 2. Función discriminante de Maddrey.

empeore durante varias semanas y tarde varios meses en resolverse, a pesar de la retirada (ej., amoxicilina - clavulánico, fenitoína). La colestasis tiende a resolverse más lentamente que la lesión hepatocelular. En el caso de FHF, existe una mortalidad elevada (aproximadamente del 90%), salvo que se realice un trasplante hepático.

Tratamiento

La principal medida es la inmediata suspensión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial, ya que una vez iniciada la ictericia, la continuación del fármaco responsable de la toxicidad podría determinar una evolución desfavorable e incluso fulminante. Deben tratarse las complicaciones de la enfermedad hepática grave como la ascitis y la encefalopatía y remitir al paciente a un centro de trasplante si el INR es mayor de 1,5 y/o existe encefalopatía.

En el caso de intoxicación por paracetamol, que es dosis-dependiente, debe administrarse N - acetilcisteína, que repone las reservas hepáticas de glutatión agotadas. Debe administrarse durante las primeras 24 horas, preferiblemente antes de las 8 horas de la ingesta. La administración puede ser por vía oral (dosis inicial de 140 mg/Kg; posteriormente dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas hasta un total de 17 dosis) o bien intravenosa (primera dosis de 150 mg/Kg en 15 minutos, segunda dosis de 50 mg/Kg en 4 horas y última dosis de 100 mg/Kg a pasar en 16 horas).

En estudios no controlados se han utilizado con aparente beneficio, corticoides cuando la hepatotoxicidad ocurre en el contexto de un síndrome general de hipersensibilidad y ácido ursodesoxicólico en casos de ductopenia y colestasis tóxica prolongada.

Hepatitis alcohólica aguda

Epidemiología

El alcohol es una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática en Europa y Norteamérica. El abuso crónico del alcohol se asocia también a otras enfermedades orgánicas, trastornos psicológicos y sociales, que son motivo de un gran número de consultas.

Según varios estudios, el riesgo de daño hepático comienza con una ingesta relativamente baja de alcohol (30 g/día), lo que condujo a considerar la ingesta menor de 20 g/día como un nivel seguro. Según los datos hallados en la literatura en el momento actual, se considera que un consumo diario de más de 60 g de etanol en varones y de 40 g en mujeres es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática. Sin embargo, incluso con ingestas mayores de 60 g/día el desarrollo de cirrosis ocurre únicamente en un 10% de las personas. Esto indica que probablemente otros factores

como el sexo, factores genéticos y/o ambientales juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

La incidencia de la hepatitis alcohólica aguda (HAA) es difícil de calcular debido a que muchos de los pacientes permanecen asintomáticos no realizándose el diagnóstico en esta fase. Aun así se calcula que el 10% de las personas con alcoholismo crónico pueden desarrollar una hepatitis aguda. En los casos graves se produce un rápido deterioro de la función hepática con aparición de complicaciones letales como ictericia, coagulopatía, encefalopatía hepática, hemorragia por varices esofágicas o insuficiencia renal. Así, mientras la mortalidad a las 4 semanas en los casos leves oscila en torno al 20%, en los casos graves puede aumentar hasta el 60%.

Fisiopatología

Los mecanismos implicados en el daño hepático inducido por alcohol son fundamentalmente 4: el estrés oxidativo, mecanismos inflamatorios, activación del sistema inmune y mecanismos de fibrosis.

- **Estrés oxidativo:** El metabolismo del etanol da lugar a la formación de radicales libres de oxígeno que inducen la peroxidación de lípidos a nivel hepático, lo que se traduce en lesión hepatocelular aguda (necrosis y apoptosis) y desarrollo de fibrosis. Estos radicales inducen también la liberación de citoquinas y otros factores de crecimiento que participan en la infiltración hepática por leucocitos y en la activación del sistema inmune.
- **Mecanismos inflamatorios:** El aumento de la permeabilidad intestinal observado en el alcoholismo crónico y la endotoxemia secundaria, produce activación de las células de Kupffer que producen factores proinflamatorios como el TNF α , promoviendo el infiltrado del parénquima hepático por polimorfonucleares que se implican en fenómenos de apoptosis y necrosis celular.
- **Activación del sistema inmune:** La producción de complejos que funcionan como neoantígenos, consecuencia de la reacción del acetaldehído con proteínas hepatocitarias, estimulan la respuesta inmune y la síntesis de colágeno.
- **Mecanismos de fibrosis:** Los procesos previamente descritos han sido implicados en la activación de las células estrelladas hepáticas que son las principales implicadas en el inicio y progresión de la fibrosis.

Tratamiento

En la actualidad hay pocos tratamientos específicos para el manejo de la hepatopatía alcohólica en sus diferentes estadios, aunque todas las mejoras realizadas en el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada redundan en beneficio para estos pacientes. Hay que señalar que únicamente parece razonable aplicar un tratamiento específico en los casos de HAA grave y con riesgo de supervivencia reducido a corto plazo. En los demás casos puede ser suficiente la abstinencia. Por lo tanto, dentro del tratamiento de la HAA podemos considerar 3 aspectos fundamentales: la abstinencia alcohólica, las medidas de soporte y los tratamientos específicos.

Abstinencia etílica

Es la primera medida a tomar y la más eficaz, siendo la ingesta etílica el factor de riesgo independiente más importante para la progresión de la enfermedad. Se debe realizar en cual-

Tabla 5. Tratamientos evaluados en HAA

Tratamientos con resultados positivos	
Abstinencia alcohólica	
Corticoesteroides	
Nutrición enteral o parenteral	
Pentoxifilina	
Tratamientos en evaluación o con resultados inciertos	
Fármacos anti - TNF α : Infliximab, etanercept	
Diálisis con albúmina (MARS)	
Antioxidantes: Silimarina, S - adenosilmetionina, ácido tióctico, cianidanol	
Propiltiouracilo	
Colchicina	
Insulina y glucagón	
Antagonistas del calcio	
Esteroides anabolizantes	

quier estadio de la enfermedad hepática, ya que la abstinencia de alcohol suele conseguir reversibilidad de la esteatosis hepática en unas semanas; incluso en fases avanzadas de la enfermedad, produce mejoría histológica con disminución de la fibrosis, disminución de la presión portal, mejor control de complicaciones como la ascitis y mejora la supervivencia.

El tratamiento para ello incluye apoyo sociofamiliar y terapias psicológicas y farmacológicas, como el acamprosato y la naltrexona. El disulfiram, inhibidor de la acetaldéhidó deshidrogenasa, ha presentado resultados contradictorios y es potencialmente hepatotóxico y puede producir efectos secundarios graves, por lo que su uso se no se recomienda en pacientes en hepatopatía alcohólica establecida.

Medidas de soporte

Incluyen una adecuada hidratación, evitar el uso de diuréticos que pueden precipitar un síndrome hepatorenal, y la administración de vitaminas (tiamina, piridoxina y vitamina K). Se recomienda la introducción temprana de la nutrición y la administración de antibióticos ante la sospecha de infección. Se debe realizar profilaxis del síndrome de abstinencia mediante benzodiazepinas, vigilando siempre el nivel de conciencia del paciente.

Tratamientos específicos

Corticoides

A pesar de ser el tratamiento más controvertido de todos, su empleo se ha justificado por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, inhibiendo la producción de colágeno y estimulando la síntesis de albúmina.

Se han publicado alrededor de 13 ensayos controlados y aleatorizados, la mayoría de ellos entre 1971 y 1984, sobre el uso de corticoides en la HAA. Sólo dos demostraron beneficio clínico, siendo el de Maddrey et al. el que postuló la gravedad de la HAA según una función discriminante (FD), correspondiendo a HAA grave la que presentaba una FD superior a 32 y por tanto con claro beneficio del uso de corticoides (Fig. 2).

Estudios posteriores, como el de Mathurin et al., confirmaron el beneficio del uso de corticoides y de la mejoría de la supervivencia, aunque sólo durante el primer año. También observaron como la ausencia de descenso de la bilirrubina durante los primeros 7 días de tratamiento esteroideo implicaba mala respuesta al tratamiento y, por tanto, peor pronóstico.

Además se han publicado 5 metaanálisis de los cuales en cuatro se demostró un efecto beneficioso de los corticoides, especialmente en los pacientes con encefalopatía.

Así pues, podemos considerar las siguientes recomendaciones con la evidencia disponible hasta el momento:

- Los corticoides no deben usarse en pacientes con hepatitis aguda leve o moderada, con infección activa, hemorragia digestiva o síndrome hepatorenal. Están indicados en pacientes con encefalopatía hepática y/o índice de Maddrey mayor de 32.
- El régimen terapéutico consiste en 40 mg de prednisona o 32 mg de prednisolona al día durante 28 días, con reducción progresiva de la dosis.
- En los casos en los que no se observe una reducción de la bilirrubina tras 1 semana de tratamiento podría estar indicada la suspensión de los corticoides, aunque se necesitan otros estudios para poder afirmarlo con seguridad.
- Resulta recomendable administrar antibióticos profilácticos en los pacientes que reciban tratamiento corticoideo, aunque hay pocos estudios al respecto.

Suplementos nutricionales

Los pacientes con HAA presentan una situación nutricional deficiente debido a varios motivos como la malnutrición y la alteración en la absorción de los nutrientes. Se ha sugerido que el déficit proteico - calórico pudiera incrementar la toxicidad del alcohol debido a la influencia del estado nutricional en la integridad del sistema inmune y, por tanto, suponer un incremento de la mortalidad en estos pacientes. Todos estos datos constituyen la base para considerar la importancia del suplemento nutricional en la HAA.

Schenker y Halff revisaron los ensayos clínicos publicados hasta la década de los 90 sobre el efecto de la nutrición enteral y parenteral en el seno de la HAA, llegando a la conclusión de que el soporte nutricional mejora los parámetros de función hepática pero no influye en la supervivencia a corto plazo. Más

Tabla 6. Subtipos serológicos de la HAI

Características	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Anticuerpos	ANA, Anti - SMA	Anti - LKM 1	Anti - SLA/LP
Edad	10 - 20 y 45 - 70 años	2 - 14 años. Adultos 4%	30 - 50 años
Enfermedades autoinmunes	41%	34%	58%
Respuesta a corticoides	+++	++	+++
Evolución a cirrosis	45%	82%	75%

recientemente otro estudio comparó la eficacia y seguridad de la prednisolona y de la nutrición enteral total en pacientes con HAA grave, mostrando cómo ambos tratamientos eran igual de efectivos con una mortalidad global similar, si bien en el grupo de nutrición se observaban muertes más precoces.

En este sentido, y a pesar de que no se han observado claros efectos sobre la supervivencia, es aconsejable que los pacientes con HAA consuman diariamente al menos 30 Kcal/Kg y 1 g/Kg de proteínas con el fin de mantener un adecuado aporte calórico y proteico.

Pentoxifilina

Es un fármaco que presenta una acción anti - $TNF\alpha$, molécula que está implicada en la patogenia de la HAA. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego se comprobó cómo la administración de 400 mg de pentoxifilina tres veces al día durante 4 semanas en pacientes con HAA grave (FD mayor de 32) producía una reducción significativa de la mortalidad (25,5% vs 46% en el grupo placebo), sobre todo debido a una disminución marcada del desarrollo de síndrome hepatorenal como causa de muerte. A pesar de que sólo se dispone de este único estudio, los resultados del mismo hacen recomendar el uso de pentoxifilina en los pacientes con HAA grave.

Díálisis con albúmina (MARS)

El fundamento del sistema de recirculación con adsorbentes moleculares (MARS) consiste en dializar la sangre del paciente frente a una solución de albúmina, eliminando con ello las sustancias y toxinas que circulan unidas a la albúmina incluyendo la bilirrubina y las sales biliares.

A pesar de que se necesitan nuevos y amplios ensayos clínicos que avalen la eficacia del MARS en la HAA, dos estudios recientes han demostrado cómo este procedimiento produce una mejoría de las pruebas de función hepática, del estado circulatorio renal y sistémico y de la encefalopatía hepática, así como un descenso significativo de la actividad de renina plasmática, la angiotensina y óxido nítrico.

Trasplante hepático (TH)

Existe poca información y controvertida acerca del posible papel del TH en la HAA. Se considera necesario un período de 6 meses de abstinencia antes de incluir al paciente en lista de espera aunque no hay un acuerdo universal sobre cuál es el tiempo de abstinencia requerido ni evidencia científica de que tal período sea una garantía frente a la recidiva alcohólica. Pero este período permite obviar la necesidad del trasplante hepático, en una parte importante de pacientes, al desarrollar una importante mejoría de la función hepática con la abstinencia estricta.

Otros tratamientos

Además de los tratamientos anteriormente señalados, se han realizado otros muchos ensayos para valorar la eficacia de otros fármacos en la HAA, no observándose beneficio en ninguno de ellos. Entre estos fármacos se encuentran: Infliximab, Etanercept, Propiltiouracilo, Antioxidantes, Colchicina, Insulina y Glucagón, Antagonistas del calcio y Oxandrolona.

En la Tabla 5 se muestra un resumen de los tratamientos estudiados en la HAA.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad necroinflamatoria del hígado, infrecuente, usualmente crónica y progresiva, de etiología no suficientemente conocida que se caracteriza por la presencia de alteraciones inmunológicas entre las que se encuentran la hipergammaglobulinemia y la presencia de autoanticuerpos, con una buena respuesta al tratamiento con inmunosupresores y mayor prevalencia en mujeres. No existe un marcador patognomónico de esta enfermedad.

Las hipótesis actuales sobre la etiopatogenia de la HAI proponen como factores desencadenantes a agentes víricos hepatotropos, agentes ambientales y productos químicos o fármacos que, sobre huéspedes genéticamente predispuestos, inducirían la pérdida de tolerancia a los antígenos hepatocelulares que dispararía un ataque autoinmune.

Clínica

La mayoría de los afectados son mujeres (70%). La presentación aguda se da hasta en un 30 - 40% de los pacientes, a menudo con encefalopatía, franca ictericia y marcada coagulopatía. Su rápido diagnóstico y terapia es fundamental para evitar la progresión a fallo hepático subagudo que pudiera requerir un trasplante hepático. Pero la presentación más frecuente es como enfermedad hepática crónica.

Los síntomas iniciales de la enfermedad suelen ser insidiosos e inespecíficos, teniendo los pacientes malestar general, cansancio, astenia o anorexia. Como datos de laboratorio destaca la presencia de hipertransaminasemia.

El curso de la enfermedad suele ser gradual y lento. A veces se produce un episodio de hepatitis aguda con ictericia como forma de debut, lo que probablemente refleje una activación de un proceso crónico silente. En los estadios finales de la enfermedad es habitual que sobrevengan complicaciones típicas de la cirrosis hepática.

Diagnóstico

Hallazgos histopatológicos: La biopsia hepática continúa siendo esencial en el diagnóstico y tratamiento de la HAI. La enfermedad se manifiesta como una hepatitis de interfase generalmente asociada a actividad lobulillar, amplias áreas de colapso reticulínico hipocelular, transformación microacinar de los hepatocitos (en roseta), infiltración periportal de células inmunitarias (linfocitos T y B, plasmocitos, macrófagos) y necrosis hepato - celular periportal (piecemeal o en sacabocados) a veces con puentes. Las rosetas se suelen hallar conjuntamente con infiltración de células plasmáticas. Clásicamente se ha pensado que la presencia de células plasmáticas es el hallazgo clave de la enfermedad; sin embargo, en un 34% de los pacientes su presencia es escasa o ausente.

Hallazgos bioquímicos: El patrón bioquímico sérico es el típico de una hepatitis, con cifras elevadas de aminotransferasas y bilirrubina, siendo la fosfatasa alcalina normal o ligeramente elevada. Es característica la hipergammaglobulinemia, por aumento de la IgG. La IgM puede estar moderadamente elevada pero la IgA es normal.

Tabla 7. Sistema de puntuación para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

Parámetros	Puntuación	Parámetros	Puntuación
Sexo femenino	+2	Fármacos hepatotóxicos positivo	-4
		negativo	+1
Cociente ALT/AST		Ingestión de alcohol diaria	
< 1,5	+2	< 25 g/d	+2
1,5 - 3,0	0	> 60 g/d	-2
> 3,0	-2		
Gamma-globulina/ IgG elevadas		Histología hepática	
> 2,0	+3	- hepatitis de la interfase	+3
1,5 - 2,0	+2	- predominio linfoplasmocitario	+1
1,0 - 1,5	+1	- rosetas de hepatocitos	+1
< 1,0	0	- ninguno de los anteriores	-5
		- lesiones biliares	-3
		- otros cambios	-3
Anti-SMA o Anti-LKM-1		Otra enfermedad autoinmune	+2
> 1:80	+3		
1:80	+2		
1:40	+1		
< 1:40	0		
AMA positivo	-4	Parámetros adicionales	
		otros anticuerpos	+2
		HLA DR3 o DR4	+1
Marcadores de hepatitis viral		Respuesta al tratamiento	
positivos	-3	completa	+2
negativos	+3	recidiva	+3
INTERPRETACIÓN DE LA SUMA DE PUNTUACIONES			
Pretratamiento:			
Hepatitis autoinmune definitiva: > 15 puntos			
Hepatitis autoinmune probable: 10 - 15 puntos			
Postratamiento:			
Hepatitis autoinmune definitiva: > 17 puntos			
Hepatitis autoinmune probable: 12 - 17 puntos			

Autoanticuerpos: Se han asociado diferentes autoanticuerpos dirigidos a diversos autoantígenos en la HAI (la mayoría frente a epítomos correspondientes a moléculas intracelulares). No hay ningún autoanticuerpo absolutamente específico de la HAI, pero su caracterización así como la de sus dianas antigénicas, ha conducido a la definición de cierta especificidad clínica.

Subtipos serológicos

Existen diferentes tipos de HAI en función de la positividad sérica para unos patrones definidos de autoanticuerpos. Cada subtipo tiene similares características clínicas, bioquímicas e histológicas (Tabla 6).

- **HAI Tipo I (HAI lupoide):** Es el más prevalente. Los pacientes tienen positividad sérica para anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimúsculo liso (SMA), en ausencia de anticuerpos antimicrosomales, hepatorenales (anti - LKM - 1) o de anticuerpos frente al antígeno soluble hepático (anti - SLA), afectando más frecuentemente a mujeres postmenopáusicas y adolescentes. Presenta de forma típica hipergammaglobulinemia policlonal con aumento de IgG, siendo los SMA casi

siempre positivos, mientras que los ANA se detectan en un 70% de los pacientes. Puede asociarse a enfermedades autoinmunes como el hipertiroidismo y la anemia hemolítica Coombs positiva.

- **HAI Tipo II:** Se define por la presencia en suero de anti - LKM - 1 y anticuerpos anticitosol hepático (anti - LC - 1). Afecta sobre todo a pacientes mujeres jóvenes. Suele asociarse a otras enfermedades autoinmunes (vitiligo, enfermedad tiroidea autoinmune). La forma de presentación clínica suele ser frecuentemente la de una hepatitis aguda, a veces incluso con fallo hepático fulminante, con marcada tendencia a progresar de forma rápida a cirrosis. Se considera como el subtipo de peor pronóstico.
- **HAI Tipo III:** Menor prevalencia. Tiene positividad para anti - SLA o para anticuerpos anti - hepático/pancreático (anti - LP). Muchos autores la clasifican dentro de la HAI Tipo I.

Criterios diagnósticos del grupo internacional sobre la hepatitis autoinmune (GIHA)

Para el diagnóstico de HAI es necesario excluir otras causas de lesión hepatocelular crónica, como infecciones por virus hepa-

Tabla 8. Criterios simplificados de Hepatitis Autoinmune

Variable	Corte	Puntos
ANA o Anti - SMA	$\geq 1:40$	1
ANA o Anti - SMA	$\geq 1:80$	2*
Anti - LKM	$\geq 1:40$	2*
Anti - SLA	Positivo	2*
IgG	Elevado	1
	$> 1,10$ veces superior LSN	2
Histología	Compatible con HAI	1
(condición indispensable)	HAI típica	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

*Máximo de puntos correspondientes a autoanticuerpos = 2; LSN = Límite superior de la normalidad.

Total: ≥ 6 puntos = HAI probable; ≥ 7 puntos = HAI definitiva.

totopos (VHB, VHD y VHC) y lesión hepática por fármacos y tóxicos, sobre todo etanol, y por depósito (hemocromatosis y enfermedad de Wilson).

En 1992 el GIHA estableció el diagnóstico de la HAI basándose en un sistema de puntuación sobre características clínicas, anatomopatológicas, bioquímicas y serológicas. Los criterios fueron revisados y actualizados en 1999 (Tabla 7). Este sistema de puntuación, descrito inicialmente como una ayuda en la selección de pacientes homogéneos para propuestas de investigación, ha probado su utilidad en la práctica clínica diaria. Recientemente los criterios diagnósticos han sido revisados y simplificados, lo que hace más sencillo su diagnóstico (Tabla 8).

Tratamiento

Sin tratamiento el 40% de los pacientes afectos de HAI severa fallecían durante los 6 meses posteriores al diagnóstico y un 40% de los supervivientes desarrollan cirrosis, la tasa de mortalidad a los cinco años alcanzaba el 80%. El objetivo del tratamiento es la completa resolución bioquímica e histológica de la inflamación hepática, así como la remisión de los síntomas clínicos. El tratamiento se basa en corticosteroides en monoterapia o en combinación con azatioprina. La tasa de remisión global puede alcanzar el 80%. Con tratamiento, las expectativas de supervivencia son: 94%, 90% y superiores al 80%, a 5, 10 y 20 años, respectivamente.

Los objetivos del tratamiento son dos: uno dirigido a alcanzar la remisión de la enfermedad y otro para el mantenimiento.

Terapia de remisión

Monoterapia. Existe consenso para considerar como tratamiento de elección a los glucocorticoides sintéticos de primera generación: prednisona, prednisolona o metilprednisolona. La azatioprina no es eficaz como monoterapia para conseguir la remisión.

- *Presentación aguda y actividad histológica severa.* Se aconseja corticosteroides en dosis de choque de 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 60 mg/día) durante 1 - 2 semanas, reduciendo gradualmente hasta 10 - 15 mg/día una vez alcanzada la remisión.
- *HAI asintomática con leve actividad histológica.* Dosis de 20 - 30 mg/día durante 1 - 2 semanas con gradual reducción hasta 5 mg/día en remisión.

Combinada. Es la terapia recomendada. La asociación con azatioprina permite la reducción de la dosis de corticosteroides disminuyendo sus efectos colaterales (10% frente al 44% en la monoterapia).

- *Presentación aguda y actividad histológica severa.* Corticosteroides a dosis de 30 - 60 mg/día + azatioprina a dosis de 50 - 100 mg/día durante 1 - 2 semanas. Reducción gradual de la dosis de los corticosteroides hasta 10 mg/día manteniendo la dosis de azatioprina hasta alcanzar la remisión.
- *HAI asintomática con leve actividad histológica.* Corticosteroides a dosis de 15 mg/día más azatioprina a dosis de 50 mg/día durante 1 - 2 semanas. Posteriormente se reducen gradualmente la dosis de los corticosteroides hasta 5 mg/día manteniendo la dosis de azatioprina hasta alcanzar la remisión.

Terapia de mantenimiento

Aunque la remisión puede ser duradera, las recidivas son frecuentes al retirar el tratamiento. Más del 70% de los pacientes con HAI requieren terapia inmunosupresora de por vida. La terapia de mantenimiento tiene por objetivo evitar la recidiva. Las concentraciones de aminotransferasas son el mejor parámetro para monitorizar el mantenimiento de la remisión. En aquellos casos de HAI leve (10 - 30% de los pacientes) que muestran normalización de los parámetros bioquímicos e histológicos y después de un mínimo de 2 - 4 años de tratamiento, la terapia puede interrumpirse siempre de forma gradual, ya que una interrupción drástica puede ocasionar una exacerbación de la enfermedad.

- *Monoterapia.* Se aconseja una dosis de mantenimiento con corticosteroides de 2,5 - 10 mg/día o bien con azatioprina de 50 - 100 mg/día. Este último tratamiento es el preferido por la menor frecuencia de efectos secundarios y colaterales, incluso hasta dosis de 2 mg/kg/día de azatioprina.
- *Combinada.* Si el tratamiento monoterápico con azatioprina no es capaz de mantener una remisión estable se recomienda asociarlo a corticosteroides 5 - 7,5 mg/día.

Fallo hepático fulminante

El fallo hepático fulminante (FHF) es una enfermedad caracterizada por necrosis hepatocelular aguda con un rápido deterioro de la función hepática en un individuo previamente sano. Este deterioro se manifiesta clínicamente por coagulopatía y

Tabla 9. Clasificaciones del fallo hepático fulminante

FHF Hiperagudo: EH menor de 7 días.

FHF Agudo: EH entre 7 y 21 días.

FHF Subagudo: EH entre 21 días y semana 26.

FH Fulminante: EH menos de 14 días.

FH Subfulminante: EH entre 14 días y 12 semanas.

FH de inicio tardío: EH entre 12 y 24 semanas.

Tabla 10. Indicación de trasplante hepático según los Criterios de King College

FHF por paracetamol

pH menor de 7,30 a pesar de tratamiento con sueroterapia (independientemente del grado de EH) o todos los siguientes criterios:

- EH grado III - IV
- Tiempo de protrombina > 100 seg (INR > 6,5)
- Creatinina sérica > 3,4 mg/dl

Etiología distinta a paracetamol

Tiempo de protrombina > 100 seg (INR > 6,5) independientemente del grado de EH o 3 de los siguientes criterios:

- Edad < 10 o > 40 años
- Etiología (hepatitis viral no VHA o HB, intoxicación por halotano, toxicidad idiosincrásica por drogas, enfermedad de Wilson)
- Tiempo entre ictericia y EH > 7 días
- Tiempo de protrombina > 50 seg (INR > 3,5)
- Bilirrubina sérica > 17,5 mg/dl

deterioro neurológico con desarrollo del cuadro en un corto periodo de tiempo.

Con respecto a la evolución de la enfermedad en el tiempo, se han propuesto numerosos términos para clasificar el FHF en función de la rapidez de aparición de la encefalopatía (EH) respecto a la de la ictericia. Dos de estas clasificaciones se muestran en la Tabla 9.

Debido a la gravedad del FHF y las complicaciones letales que pueden sobrevenir, resulta imprescindible reconocer precozmente los casos más graves con el objetivo de realizar el trasplante lo antes posible y evitar la aparición de complicaciones que pueden incrementar la morbimortalidad del proceso. Numerosos modelos se han propuesto para intentar predecir el pronóstico de esta entidad. El más utilizado para la indicación de un trasplante hepático urgente son los Criterios de King College, siendo las variables recogidas fácilmente obtenibles tras el ingreso del paciente (Tabla 10).

Otro modelo son los Criterios de Clichy, aunque en este caso la necesidad de conocer el valor del factor V de coagulación para estatificar a los pacientes, hace difícil su aplicación en la práctica clínica. En este modelo estaría indicado el trasplante en presencia de encefalopatía grado III - IV y un valor del Factor V menor del 20% en pacientes menores de 30 años o mayor del 30% en mayores de esa edad.

Las contraindicaciones para la realización del trasplante hepático en el FHF son:

- Contraindicaciones generales del trasplante hepático:
 - Edad superior a 65 años (relativa).
 - Patología extrahepática asociada que aumente la morbimortalidad de la cirugía (cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar evolucionada, etc.).

- Antecedentes de neoplasia activa no controlada.
- Patología psiquiátrica grave no controlada.
- Infección activa no controlada.
- Fallo multiorgánico establecido.
- Deterioro neurológico irreversible con hipertensión intracraneal grave (PIC mayor de 50 mmHg, presión de perfusión cerebral menor de 40 mmHg).

Medidas generales del tratamiento del FHF

A todo paciente con FHF, debe realizarse una correcta y minuciosa anamnesis, puesto que los antecedentes del paciente son de excepcional utilidad para diagnosticar la causa del FHF. El examen físico nos alertará sobre la posibilidad de hepatopatía previa.

Los exámenes analíticos deben ser rigurosos, realizándose aquellas determinaciones necesarias para excluir todas las posibles causas del fallo hepático. La determinación periódica de la alfafetoproteína puede ser de utilidad debido a que su incremento es un signo de regeneración del parénquima hepático.

Es necesaria también la realización de una prueba de imagen (ecografía abdominal con doppler o TAC abdominal) tan pronto como sea posible para comprobar posibles etiologías como síndrome de Budd - Chiari, datos de neoplasia, sospecha de cirrosis subyacente o datos de hipertensión portal.

La biopsia hepática es en muchos casos necesaria, bien para poder llegar al diagnóstico definitivo en casos no concluyentes o bien para averiguar el pronóstico del enfermo. En pacientes con coagulopatía la biopsia se deberá realizar por vía transyugular, pudiéndose asociar en el mismo acto un estudio hemodinámico con medición del gradiente de presión venoso hepático, lo que nos puede servir para valorar la presencia de circulación hiperdinámica o de hipertensión pulmonar, que podría contraindicar un posible trasplante.

Las medidas generales del tratamiento del FH se basan fundamentalmente en el manejo de las complicaciones, ya que el tratamiento específico es posible en un pequeño porcentaje de casos. Las principales complicaciones que aparecen en la evolución del FHF son:

- **Encefalopatía hepática:** Es la complicación más grave y se relaciona con la aparición de edema cerebral e hipertensión intracraneal. Los pacientes con encefalopatía grado III o IV deben ser controlados estrechamente en unidades de cuidados intensivos, asociando ventilación asistida si el nivel de conciencia es muy bajo. La lactulosa está indicada para prevenir el edema cerebral aunque su efecto es controvertido.
- **Coagulopatía:** En el FHF se produce un descenso en la síntesis de los factores de coagulación así como un aumento de su consumo, y de las plaquetas. Sólo está indicado la transfusión de plaquetas o la corrección de la coagulación en los casos de hemorragia activa o previo a un procedimiento invasivo, así como en casos de deterioro grave (INR superior a 7 o plaquetas menos de 10.000).

- **Hemorragia digestiva:** Está indicada la administración de inhibidores de la bomba de protones o de antiH₂ de forma profiláctica en estos pacientes dado que está incrementado el riesgo de hemorragia digestiva.
- **Disfunción hemodinámica:** Es conveniente monitorizar la situación volumétrica del paciente mediante presión venosa central o catéter en la arteria pulmonar. Pueden ser necesarias drogas inotrópicas para mantener la presión arterial media por encima de 50 - 60 mmHg. Los fármacos de elección son los alfa - adrenérgicos, fundamentalmente la noradrenalina.
- **Insuficiencia renal:** Es una complicación frecuente que empeora de forma importante el pronóstico. El manejo inicial de la insuficiencia renal consiste en la reposición adecuada de volumen y restricción de los fármacos nefrotóxicos como AINEs o aminoglucósidos. Cuando se precisen técnicas de depuración extrarrenal son de elección las técnicas continuas frente a las intermitentes, ya que producen mayor estabilidad hemodinámica y mayor presión de perfusión cerebral.
- **Infecciones:** El uso profiláctico de antibióticos, aunque no aportan beneficio en la supervivencia, está recomendado, ya que se asocia a una disminución de la incidencia de infecciones.
- **Alteraciones metabólicas:** Es necesario mantener un correcto balance ácido - base así como prestar atención especial a la aparición de hipoglucemia. Es importante mantener un adecuado aporte nutricional.

Finalmente, es de especial importancia derivar a esos enfermos a un centro donde haya programa de trasplante hepático debido a que la necesidad del mismo de forma urgente es muy alta.

Bibliografía

- Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613-8.
- Lai CL, Ratzu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 1003; 362:2089-94.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Update* 2009. *Hepatology* 2009;50 (3):1-36.
- Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(3):113-7.
- Strader D, Wright T, Thomas D, Seeft L. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
- Bruguera M, Bañares R, Córdoba J, Jardí R, González Lahoz J, Ladero JM, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(Supl 2):216-30.
- Negro F, Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 1995;22(Supl 1):136-9.
- Sgro C, Clinard F, Ouariz K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36:451-5.
- Benichou C. Report of a International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
- Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologist. *World J Gastroenterol* 2007;13:329-40.
- Grant BF, Dufour MC, Hardford TC. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1988;8:12-25.
- Jaeschke H. Neutrophil-mediated tissue injury in alcoholic hepatitis. *Alcohol* 2002;27:23-7.
- Friedman SL. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis and principles of therapy. *J Gastroenterol* 1997;32:424-30.
- Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis: Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
- Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999;281:1318-25.
- Hellmann RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis: natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:311-21.
- Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, Naccarato R, Orrego H. Treatment of acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Internat* 1989;2:208-16.
- Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Mas A, Torras A, Caballería J, Rodes J. The molecular adsorbent recirculating system (MARS) improves systemic hemodynamics and hepatic encephalopathy in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002;36(Supl 1):150.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334:897-903.
- Moreno Otero R. Hepatitis autoimmune. *Medicine* 2000;8:693-701.
- McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:317-24.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-45.
- Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755-64.

Protocolo diagnóstico y terapéutico del hepatocarcinoma

M.I. González

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente, además su incidencia ha aumentado tanto en España como a nivel mundial.

El CHC afecta de manera casi exclusiva a pacientes con enfermedad hepática crónica que han desarrollado una cirrosis hepática y en esta población es la primera causa de muerte.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para el diagnóstico precoz del CHC y para su tratamiento en todos sus estadios. Los paneles de expertos y las sociedades científicas defienden la necesidad de que el diagnóstico y el tratamiento de estos sujetos se lleve a cabo en grupos multidisciplinarios asentados en centros de referencia y en los que participen todas las especialidades involucradas: hepatología, gastroenterología, radiología, cirugía, anatomía patológica y oncología médica. La aparición de esta neoplasia en el seno de un hígado enfermo implica una complejidad elevada y, al mismo tiempo, todo el proceso de diagnóstico, estadificación y seguimiento obliga a una relación estrecha entre los distintos especialistas y a la aplicación de tecnología de última generación.

En cada capítulo se dará el grado de evidencia de cada recomendación de acuerdo con el diseño del estudio: Tabla 1.

Epidemiología y prevención

El CHC es un problema relevante, es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer. Su distribución mundial es muy heterogénea y relacionada con la prevalencia de los distintos factores de riesgo asociados a su desarrollo: la incidencia es máxima (15 casos/100.000 h) en el sudeste asiático y África subsahariana por la alta tasa de infección por el virus de la hepatitis B (VHB); el sur de Europa tiene una incidencia intermedia 5 - 10 casos/100.000 y la menor incidencia corresponde al norte de Europa y América con 5 casos/100.000 h, en ambas zonas en relación con la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el alcoholismo.

El principal factor de riesgo de CHC a nivel mundial es el VHB, sin embargo, en países industrializados lo son el VHC y el consumo de alcohol. En España actualmente el VHC es el principal factor de riesgo.

El riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática: es menor del 1% en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis y aumenta al 3 - 7% en pacientes con cirrosis. Cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis debe considerarse un factor de riesgo de CHC: hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune. En los últimos años se ha demostrado que la diabetes mellitus y otros factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad o la dislipemia se asocian a un incremento de CHC, al igual que el tabaquismo. El consumo de café disminuye el riesgo, pero los suplementos vitamínicos, la soja o medicinas alternativas no tienen ninguna eficacia preventiva.

La prevención se basa en evitar la adquisición de los factores de riesgo: vacuna frente VHB; evitar consumo de alcohol, el síndrome metabólico y el tratamiento antivírico.

Recomendaciones:

1. La vacunación universal contra el VHB reduce la incidencia de CHC (nivel I).
2. Una vez que se produce la lesión hepática con desarrollo de cirrosis la eliminación del agente etiológico disminuye pero no elimina el riesgo de aparición de CHC (nivel II)

Clínica

En muchas ocasiones están asintomáticos. Si presentan sintomatología puede aparecer dolor en hipocondrio derecho, pérdida de peso, aumento enzimas hepáticas, sangrado abdominal, hipercalcemia, hipoglucemia, tirotoxicosis, anemia, eritrocitosis, descompensación hídrica.

Diagnóstico precoz

Dado que el tratamiento curativo sólo es posible en los estadios iniciales y que el CHC se presenta en más del 80% en pacientes con cirrosis, se recomienda, pues, el cribado en la población de riesgo mediante ecografía abdominal. En este sentido un estudio prospectivo y aleatorizado demostró aumento de supervivencia en los pacientes que se realizó ecografía. Otros estudios de cohortes y coste - eficacia refuerzan el beneficio de la ecografía semestral. Por tanto, hay consenso generalizado de incluir en programa de cribado con ecografía cada seis meses aquellos pacientes con cirrosis y que vayan a tratarse en caso de ser diagnosticados: cirróticos en clase funcional Child - Pugh A y B. Los pacientes en clase funcional B avanzada y C deben evaluarse para trasplante hepático (TH), en ellos la detección de CHC no cambiará la indicación de TH,

Tabla 1. Evidencia de acuerdo con el diseño del estudio

Grado	Definición
I	Ensayos clínicos controlados aleatorizados
II - 1	Ensayos clínicos controlados no aleatorizados
II - 2	Estudios analíticos de cohorte o de casos y controles
II - 3	Múltiples series temporales, experimentos no controlados
III	Opinión de expertos, estudios epidemiológicos descriptivos

La ecografía realizada a intervalos menores no mejora el diagnóstico ni el tratamiento.

Las técnicas de cribado pueden ser radiológicas o serológicas. La prueba radiológica más usada es la ecografía: es una técnica no invasiva, con una sensibilidad del 60 - 80% y especificidad del 90%. La tomografía computarizada (TC) se desaconseja como cribado por el riesgo de radiación así como por motivos coste/eficacia y menor disponibilidad.

Las pruebas serológicas se basan en la determinación de marcadores tumorales. La alfafetoproteína (AFP) ha sido la más usada pero tiene un bajo rendimiento diagnóstico, ya que en muchos casos su valor es normal en tumores iniciales y, al revés, pacientes con cirrosis pueden presentar elevaciones de AFP sin CHC. Así pues la AFP no es una herramienta de cribado eficaz y debe desaconsejarse su uso. Otros marcadores como la FP ligada a lectina, desgamma - carboxi protrombina y el glicaplan - 3 presentan los mismos defectos que AFP.

Candidatos a cribado: todos los pacientes con cirrosis independiente de la etiología (Tabla 2).

Recomendaciones:

- Los pacientes con cirrosis hepática deben participar en programas de cribado (nivel I).
- La técnica de cribado más adecuada es la ecografía abdominal por personal experto (nivel II).
- Se debe abandonar el uso de AFP como técnica de cribado (nivel II).
- Las técnicas de cribado se deben realizar cada 6 meses (nivel II).

Diagnóstico de carcinoma hepatocelular

En un paciente con cirrosis la probabilidad de que un nódulo de más de 10 mm en la ecografía sea un CHC es muy elevada, por lo que hay que realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente. Los diagnósticos actuales son fundamentalmente no invasivos y se basan en la característica del tumor de presentar una vascularización predominantemente arterial, mientras que en el parénquima hepático normal la vascularización es mixta arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico con el contraste: una intensa captación de contraste en fase arterial seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o fase tardía (*washout*). Este patrón ha demostrado una gran especificidad cuando se ha correlacionado con el análisis AP. Por ello se han establecido criterios diagnósticos no invasivos:

- Nódulo mayor de 2 cm sobre hígado cirrótico, con hipervascularización en fase arterial seguido de lavado precoz en la

fase venosa y de equilibrio en una técnica de imagen dinámica: ecografía con contraste, RNM o TC con contraste, se considera que el diagnóstico está establecido.

- Nódulos 1 - 2 cm, se recomienda la demostración de este patrón vascular de forma coincidente en 2 pruebas de imagen. Si el patrón vascular no es típico precisará confirmación anatomopatológica.
- Nódulos menores de 1 cm, se recomienda seguimiento mediante ecografía cada 3 - 6 meses (Fig. 1).

En pacientes sin cirrosis hepática estos criterios no son válidos y se requiere biopsia.

Estos criterios han demostrado en estudios prospectivos una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%; sin embargo, en los nódulos menores de 2 cm la sensibilidad es del 33%. Además el rendimiento diagnóstico de una biopsia de estos nódulos tiene una sensibilidad sólo del 70% por un error de muestreo y por la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre nódulos displásicos y CHC muy iniciales; por tanto, ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC. En cuanto a la PAAF no hay ningún estudio que lo compare con la biopsia, pero si se requiere el análisis de la disposición arquitectural o invasión vascular la PAAF no va a ser suficiente.

Finalmente la AFP como herramienta diagnóstica presenta un rendimiento muy bajo.

En los últimos años se están evaluando técnicas de biología molecular que podrían servir en el diagnóstico.

Recomendaciones:

- Los nódulos < 1 cm: seguimiento ecográfico cada 3 - 6 meses si tras 2 años no hay crecimiento se realizará ecografía cada 6 meses (nivel II).
- Los nódulos mayores o iguales a 1 cm realizar ecografía con contraste o TAC o RNM: si captación de contraste en fase arterial seguido de lavado en fases tardías es diagnóstico de CHC. Si los nódulos tienen entre 1 - 2 cm el patrón vascular debe coincidir en 2 técnicas de imagen (nivel II).
- Si el patrón vascular no es específico se realizará biopsia (nivel II).
- Si el paciente no tiene cirrosis se debe realizar biopsia (nivel II).

Evaluación pronóstica

Existen varios sistemas pronósticos, pero es el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) el que posee mayor capacidad predictiva, se ha validado en Europa, EEUU y Asia y es útil en el proceso de decisión de tratamiento. Este sistema incluye variables asociadas al estadio tumoral, a la función hepática y a la presencia de síntomas.

- Estadio A:** Pacientes asintomáticos con *Child Pugh* A y B con un CHC solitario o con un máximo de 3 nódulos de hasta 3 cm. Estos pacientes deben tratarse con intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea o trasplante hepático y su supervivencia a los 5 años es del 50 - 75%. Un grupo especial de mejor pronóstico son los CHC < 2 cm con *Child* A, asintomáticos sin invasión vascular ni diseminación (estadio 0 o carcinoma *in situ*);

en estos casos la cirugía o la ablación proporcionan una supervivencia del más del 80%.

- **Estadio B:** Pacientes con tumores multinodulares sin invasión vascular ni extrahepática con función hepática conservada. Si es estadio A se pueden beneficiar de quimioembolización y su supervivencia es de 20 meses.
- **Estadio C:** Si tienen invasión vascular o extrahepática o con afectación del estado general. Su único tratamiento hasta la fecha es el sorafenib con una supervivencia de 11 meses.
- **Estadio D:** Afectación grave del estado general o *Child C* y que no son candidatos a trasplante hepático, su supervivencia es de 3 meses y su tratamiento es sintomático.

Tratamiento del carcinoma hepatocelular

Resección quirúrgica

Es la primera opción en tumores únicos sobre hígado no cirrótico, en los que se pueden realizar resecciones amplias con riesgo bajo de complicaciones.

En pacientes con cirrosis hepática descompensada, la resección quirúrgica está contraindicada.

Los mejores candidatos son tumores únicos con bilirrubina normal, ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (plaquetas mayor de 100.000), gradiente de presión venosa hepática inferior a 10 mmHg y ausencia de varices esofagogástricas o de esplenomegalia. Si no se cumplen estos criterios el riesgo quirúrgico aumenta y el pronóstico empeora con una supervivencia del 50%. Por ello se deben considerar para trasplante si cumplen los criterios de selección. Si la cirugía no es posible debe considerarse la ablación percutánea.

Tabla 2. Grupos en los que está recomendado el despistaje de CHC

Portadores de VHB (HBsAg+):

Varones asiáticos > 40 años
Mujeres asiáticas > 50 años
Cirrosis VHB
Historia familiar de CHC
Africanos > 20 años

Cirrosis no VHB

Hepatitis C
Cirrosis alcohólica
Hemocromatosis
Cirrosis biliar primaria
Posiblemente: esteatohepatitis no alcohólica, déficit alfa 1 antitripsina, hepatitis autoinmune

Se debe realizar ecografía intraoperatoria para detectar nódulos de 0,5 - 1 cm y optimizar la eficacia de la resección quirúrgica.

En sujetos seleccionados la morbilidad perioperatoria debe ser inferior al 3% y la supervivencia a los 5 años mayor del 50%.

Tratamiento adyuvante para prevenir la recidiva

A pesar de la selección la tasa de recidiva es muy alta y puede llegar al 70% a los 5 años. Un 60 - 70% de ellas corresponden a metástasis intrahepáticas no detectadas en la resección y un

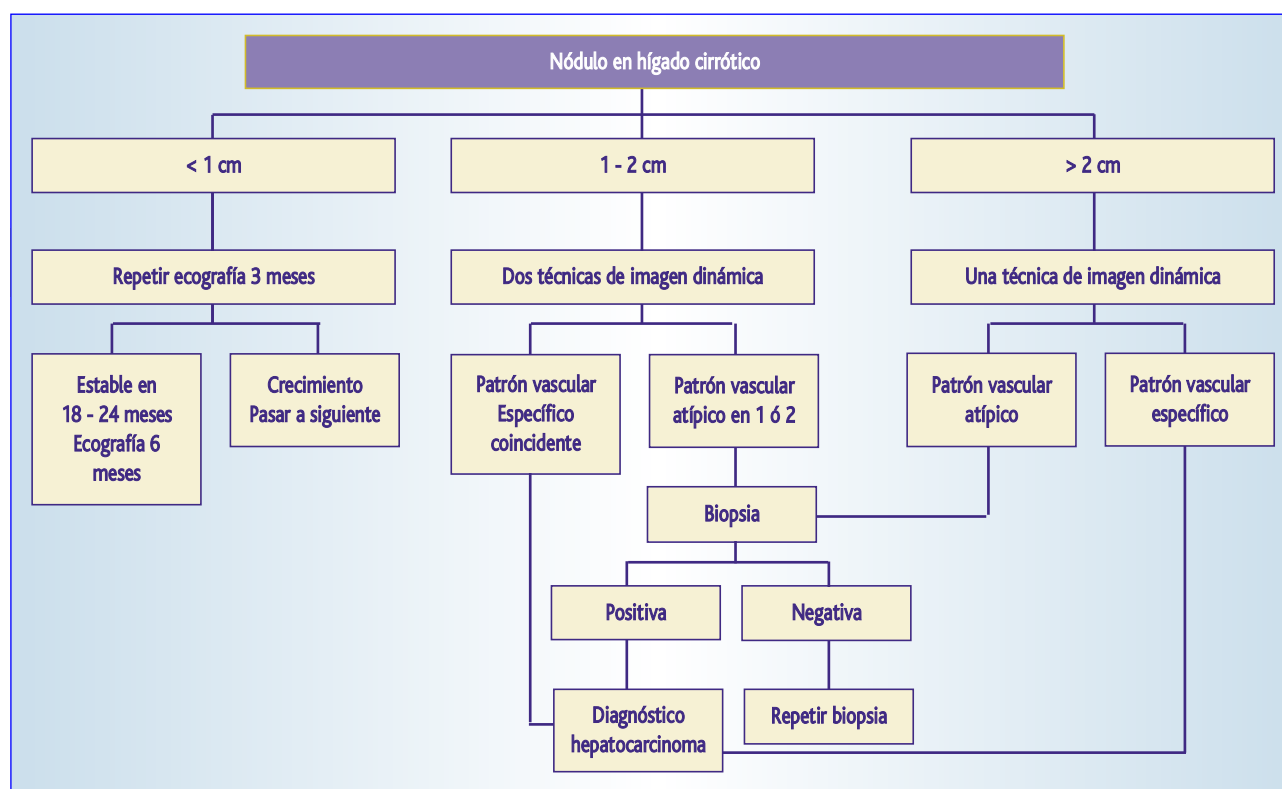


Fig. 1.

Tabla 3. Evidencia científica de los tratamientos de carcinoma hepatocelular de acuerdo con la calidad del diseño del estudio

Tratamiento	Beneficio	Nivel evidencia
Tratamiento quirúrgicos		
Resección quirúrgica	Incrementa supervivencia	II - 3
Trasplante hepático	Incrementa supervivencia	II - 3
Tratamiento neoadyuvante	Respuesta terapéutica	II - 3
Tratamiento locorregional		
Ablación radiofrecuencia	Incrementa supervivencia	II - 3
Quimioembolización	Incrementa supervivencia	II - 1
Lipiodolización	Respuesta terapéutica	II - 3
Radiación interna	Respuesta terapéutica	II - 3I
Tratamiento sistémico		
Sorafenib	Incrementa supervivencia	I
Compuestos hormonales	No incrementa supervivencia	I
Tamoxifeno		
Antiandrógenos		
Seocalcitol		
Quimioterapia sistémica	No incrementa supervivencia	II - 1
Inmunoterapia		II - 1 1IIA

30 - 40% son CHC *de novo*. El primer tipo aparece en los 2 primeros años y suele ser multifocal; su principal riesgo son la presencia de invasión microvascular y un bajo grado de diferenciación histológica, por ello la presencia de estas dos características en la pieza quirúrgica hace que sea recomendable valorar su inclusión en la lista de trasplante hepático antes de la aparición de la recidiva. Las recidivas *de novo* aparecen a partir del tercer año. Se han intentado tratamientos preventivos, como derivados retinoides, interferón... pero ninguno ha mostrado eficacia.

Recomendaciones:

- La resección quirúrgica está recomendada en CHC únicos sobre hígados no cirróticos o en cirróticos con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente de presión portal inferior a 10 mmHg (nivel II).
- No existe ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado eficacia (nivel II).

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en pacientes con CHC que no son candidatos óptimos para resección quirúrgica y que no tienen ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los criterios de Milán: tumores únicos menores o iguales a 5 cm con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. Su supervivencia es del 75%.

La aplicabilidad del trasplante es limitada y el número de candidatos excede el de órganos, con lo que un 25% de pacientes puede progresar en el tiempo de espera y llegar a contraindicar la intervención. Se han propuesto distintas estrategias para disminuir el riesgo:

- Aumentar el número de donantes, usar donantes de alto riesgo, trasplante dominó, donante vivo.

- Sistemas de priorización: adelantar a pacientes con alta probabilidad de progresión durante el tiempo de espera.
- Aplicación de tratamientos durante el tiempo de espera: el tratamiento mediante RFA y TACE disminuye la tasa de exclusión. Además se ha demostrado que pacientes con CHC que exceden los criterios de Milán con respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorregional presentan una buena evolución tras la realización del trasplante.

Recomendaciones:

- El trasplante hepático es una opción eficaz para pacientes con CHC que cumplen los criterios de Milán: tumor único menor o igual a 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm (nivel II).
- El trasplante hepático de donante vivo es una opción válida si el tiempo de espera es lo suficientemente largo para considerar que puede haber riesgo de exclusión por progresión tumoral 8 (nivel II).
- No se puede realizar ninguna recomendación respecto a la expansión de los criterios de inclusión más allá de los criterios convencionales de Milán (nivel III).
- El tratamiento locorregional preoperatorio puede considerarse cuando el tiempo de espera es mayor de 6 meses (nivel II).

Técnicas de ablación

La ablación percutánea es de elección en CHC en estadio inicial en los que la resección quirúrgica no es posible y el trasplante hepático está contraindicado por comorbilidad asociada. También para evitar progresión durante el tiempo de espera del trasplante. Los mejores resultados ocurren en tumores únicos menores de 2 cm y con función hepática conservada.

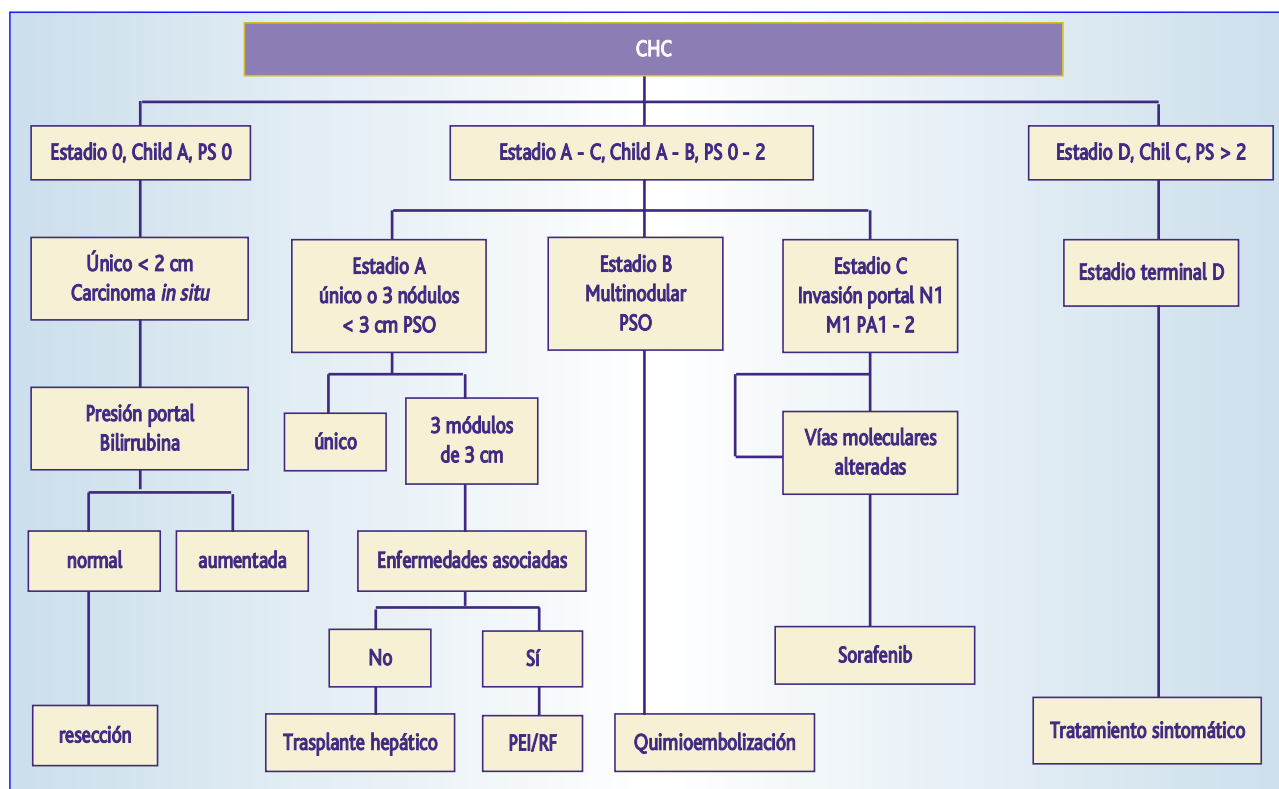


Fig. 2.

La ablación se puede realizar por 2 técnicas:

- 1. Inyección percutánea de sustancias químicas:** Ácido acético o etanol; este último es el más utilizado (PEI): obtiene la necrosis tumoral completa en el 80% de los tumores menores de 3 cm y tiene una supervivencia a los 5 años mayor del 50% en pacientes con función hepática normal. En tumores de mayor tamaño pierde eficacia por la presencia de septos fibrosos intratumorales que impiden la correcta difusión del etanol.
- 2. Mediante modificación de la temperatura intratumoral: RFA o crioablación.** La RFA posee mayor capacidad ablativa y obtiene mayor tasa de respuestas que la PEI en tumores mayores de 3 cm. La RFA tiene mayores inconvenientes: mayor frecuencia y gravedad de efectos adversos, mayor coste y menor aplicabilidad. Ya que no se recomienda su uso en tumores subcapsulares ni adyacentes a vesícula, hilio hepático, corazón o vasos.

En cualquiera de los casos un 80% recurren a los 5 años. Sin embargo, en tumores < 2 cm parece tener similar eficacia que la cirugía.

Recomendaciones:

- La ablación tumoral es un tratamiento eficaz en pacientes con CHC iniciales que no son candidatos a resección quirúrgica o como tratamiento eficaz durante el tiempo de espera del trasplante hepático (nivel II).
- La PEI y RFA poseen una eficacia similar en tumores menores de 2 cm. La RFA es mejor que la PEI en tumores mayores de 2 cm (nivel I).
- En tumores menores de 2 cm la ablación percutánea presenta una eficacia terapéutica similar a la resección quirúrgica (nivel II).

Quimioembolización y otros tratamientos locorreionales

Está indicada en CHC estadio B, logrando una supervivencia de 20 meses

Se basa en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, la inyección de un agente quimioterápico incrustado en un medio transportador (habitualmente lipiodol) y la posterior oclusión del flujo arterial con diversas sustancias embolizantes.

Está contraindicada en pacientes con alteración del flujo portal, con alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal o pobre reserva funcional hepática dado el alto riesgo de descompensación de la hepatopatía.

Efectos adversos: Síndrome postembolización: fiebre, íleo y dolor abdominal, insuficiencia hepática, abscesos, colecistitis isquémica.

Se está investigando qué agente quimioterápico o embolizante es mejor: esferas de alcohol polivinilo cargadas de adriamicina tienen mejor resultado. También se está valorando cuál es el mejor esquema terapéutico posterior: si retratar cuando se detecta revascularización de las lesiones o pauta fija. También se está iniciando el tratamiento con sorafenib como tratamiento coadyuvante tras la TACE.

En los últimos años han aparecido otros tratamientos locorreionales como radioembolización mediante esferas de Yttrium - 90.

Recomendaciones:

20. La quimioembolización es el tratamiento de elección en sujetos asintomáticos con función hepática conservada, que presentan un CHC multinodular sin invasión vascular ni extrahepática (nivel I).
21. Otros tratamientos locorregionales como la radioterapia intratumoral con Yttrium - 90 han mostrado eficacia en estudios preliminares (nivel II).

Tratamiento sistémico: sorafenib

Se han evaluado pautas de quimioterapia basadas en doxorubicina pero sin ninguna eficacia, tampoco la han tenido el tamoxifeno, megestrol, octeotride, seocalcitol y antiandrogénicos.

En los últimos años se han desarrollado agentes que actúan en las vías moleculares alteradas (Tabla 1, Fig. 2). El único agente que ha mostrado eficacia en términos de supervivencia ha sido sorafenib. Es un inhibidor multikinasa de bajo peso molecular y de gran biodisponibilidad que se administra por vía oral y bloquea diferentes vías de señalización asociadas a la hepatocarcinogénesis, en especial la vía Raf/MEK/ERK a través de la inhibición de la Raf cinasa y diferentes tirosincinasas (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, receptores C - Kit). Sus acciones fundamentales son reducir la angiogénesis y enlentecer la proliferación celular. Ha mostrado un aumento de supervivencia de 7,9 a 10,7 meses. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, pérdida de peso y reacción mano-pie (alteración exclusiva de palmas y plantas que puede variar

desde eritema hasta aparición de flictenas y áreas de necrosis). Sólo se ha evaluado en pacientes *Child - Pugh A*. Después de este ensayo la FDA y la EMEA han aprobado el sorafenib para el CHC avanzado.

Recomendaciones:

22. La quimioterapia se ha demostrado ineficaz en el CHC y su uso no está recomendado (nivel I).
23. El sorafenib es el tratamiento de elección en sujetos afectados de CHC avanzado (nivel I).

Bibliografía

1. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, Varela M, de la Mata M, Buti M, Martí-Bonmatí L, Bru C, Tabernero J, Llovet JM, Bruix J. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Medicina Clínica* 2009;132:272-287.
2. The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2004;10 suppl: S115-S120.
3. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Rajender Reddy K. Diagnosis and treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-1763.
4. Lau WL, Lai EH. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular Carcinoma. A systematic Review. *Annals of Surgery* 2009;249:20-25.
5. Guan YS, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International* 2006; 5:495-500.
6. Greten TF, Korangy F, Manns MP, Malek NP. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer* 2009;100:19-23.

Orientación diagnóstica y terapéutica de las anemias

T. Aldamiz, B. Pinilla, O. López - Berastegui

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

La anemia es una de las patologías más prevalentes en nuestro medio y su importancia radica no sólo en los aspectos característicos de esta entidad, sino en que puede ser la expresión de otras patologías subyacentes en cuyo curso repercute negativamente, condicionando así un factor de mal pronóstico. Además sus manifestaciones clínicas y alteraciones fisiopatológicas afectan a las habilidades funcionales del individuo produciendo un menor rendimiento y debilitando su capacidad de respuesta y recuperación ante cualquier posible evento adverso.

Definición

El parámetro que de forma global mejor define la anemia es la concentración de hemoglobina. Según la OMS (1958) la anemia se define por la presencia de cifras de hemoglobina por debajo de 13 g/dl en el hombre, de 12 g/dl en la mujer y de 11 g/dl durante el embarazo.

Los descensos en la hemoglobina suelen ir paralelos a los descensos en hematocrito y masa eritrocitaria a excepción de las denominadas "falsas anemias", donde las alteraciones en el volumen plasmático producen modificaciones inversas en las cifras de hemoglobina ya sea por incremento de volumen (insuficiencia cardíaca, fracaso renal agudo, hipoalbuminemia,...) o por reducción (deshidratación, diálisis, cetoacidosis diabética...).

Síndrome anémico

Las manifestaciones clínicas de la anemia son debidas a la hipoxia tisular que produce y a los mecanismos compensatorios de esta hipoxia. Éstos son: una reducción de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (con desplazamiento de la curva de afinidad hacia la derecha y aumento de la síntesis de 2, 3 - difosfoglicerato); redistribución del flujo sanguíneo (para garantizar la correcta perfusión de órganos nobles se reduce la vascularización en otros territorios tales como piel o bazo condicionando además un incremento del gasto cardíaco ante el descenso de resistencias vasculares); e incremento de la síntesis renal de eritropoyetina.

Otro aspecto importante es la velocidad de instauración de la anemia. Si se trata de una anemia crónica los mecanismos

compensatorios aumentarán la tolerancia del individuo y atenuarán la repercusión clínica; mientras que en las anemias agudas los síntomas serán muy floridos y si es debida a hemorragia estarán condicionados fundamentalmente por la hipovolemia.

Síntomas frecuentes en pacientes con anemia:

- A *nivel mucocutáneo*: frialdad y cianosis acra debido al descenso de hemoglobina e hipoperfusión periférica; fragilidad de pelo y uñas; y pérdida de elasticidad de la piel.
- A *nivel gastrointestinal*: dispepsia, náuseas.
- A *nivel cerebral*: cefalea, letargia, falta de concentración, irritabilidad.
- A *nivel cardiovascular*: palpitaciones, taquicardia o arritmias típicamente fibrilación auricular; alteraciones electrocardiográficas; soplo sistólico de predominio en foco pulmonar, no irradiado; y en aquellos individuos con vascularización comprometida a nivel de un territorio la hipoxia puede precipitar la aparición de isquemia produciendo así angina o infarto de miocardio a nivel cardíaco o ictus a nivel cerebrovascular.
- A *nivel neuroendocrino*: la hipoperfusión de la hipófisis produce manifestaciones tales como amenorrea en mujeres en edad fértil; la vasoconstricción renal incrementa la producción de aldosterona apareciendo edemas.

La mayoría de estos síntomas son reversibles con la corrección de la anemia; sin embargo, algunos como los fenómenos isquémicos nos deben alertar sobre la probable presencia de alteraciones subyacentes inadvertidas hasta ese momento y agravadas por la aparición de anemia.

Clasificación

La clasificación de anemias más reconocida y difundida es la basada en el volumen corpuscular:

- *Anemias microcíticas*, con volumen corpuscular bajo (< 82 fl):
Anemia ferropénica.
Talasemias (alfa y beta) y hemoglobinopatías.
Anemia sideroblástica.
- *Anemias normocíticas*, con volumen corpuscular normal (82 - 98 fl):
Anemia de trastornos crónicos (excepcionalmente puede ser microcítica).
Anemia aplásica.

Tabla 1. Características diferenciales de los distintos tipos de anemias

	Hemoglobina	Hematocrito	VCM	ADE	Plaquetas	Leucocitos	Reticulocitos	Frotis	Médula ósea	Hierro	Ferritina	Transferrina	IST	RST
A. ferropénica	Baja	Bajo	Bajo	Muy alto	Normales o altas	Normales o altos	Alto	Microcitosis Poiquilocitosis Anisocitosis Esferocitosis	Déficit de sideroblastos y hemosiderina	Bajo	Baja	Alta	Bajo	Alto
Talasemias	Baja	Bajo	Muy bajo	Normal	Normal	Normal	Alto	Dianocitos Punteado basófilo	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
A. Trastornos crónicos	Baja	Bajo	Normal	Alto	Normal	Normal	Bajo	Normal	Hipocelular	Bajo	Alta	Baja	Bajo	Normal
A. Aplásica	Baja	Bajo	Normal o alto	Alto	Bajas	Bajos	Bajo	Normal	Hipocelular con depósitos de hierro elevados	Alto	Alta	Bajo	Bajo	Normal
A. Hemolíticas	Baja	Bajo	Normal	Alto	Normal	Normal	Alto	Esquistocitos	Normal	Normal o bajo	Normal o baja	Normal o alta	Normal	Normal o alta
A. Megaloblástica	Baja	Bajo	Alto	Alto	Normales o bajas	Normales o bajos	Bajo	Neutrófilos hipersegmentados	Hipocelular	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

VCM = Volumen corpuscular medio; ADE = Índice de distribución eritrocitaria; IST = Índice de saturación de transferrina; RST = Receptor soluble de transferrina.

Anemia hemolítica.

Anemias carenciales.

Anemia por insuficiencia renal crónica.

- *Anemia macrocítica*, con volumen corpuscular elevado (>98 fl):

Anemia por déficit de folato.

Anemia por déficit de vitamina B₁₂ (cianocobalamina).

Anemia secundaria a fármacos.

Anemia secundaria a alcohol.

Anemia secundaria a hepatopatía.

Otra clasificación útil es la basada en el recuento reticulocitario corregido. En base a esto hablamos de anemias regenerativas aquellas en las que éste está aumentado y suelen deberse a alteraciones "periféricas" en las que la médula ósea normofuncionante responde incrementando la síntesis de formas eritrocitarias para compensar las pérdidas; y aquellas en las que el recuento reticulocitario está disminuido, que suelen indicar patología "central" en la que la médula ósea hipofuncionante es con alta probabilidad la responsable de la carencia de eritrocitos.

Anemia ferropénica

Definición

Es la forma más frecuente. La anemia es debida a un déficit de hierro. Un estadio previo es la denominada *depleción de hierro* en la que todavía no se ha producido anemia y no existe alteración del hierro sérico pero están disminuidos los depósitos orgánicos del hierro.

Metabolismo del hierro

El hierro de la dieta se absorbe en estado divalente a cualquier nivel del tracto gastrointestinal pero fundamentalmente en duodeno. Esta absorción es directamente proporcional a la cantidad de hierro ingerido por la dieta, pero no de forma lineal y se ve favorecida por el ácido ascórbico, el pH ácido del estómago y la mucina. Posteriormente el hierro es transportado unido a la transferrina y a través del receptor de transferrina se introducirá en las células precursoras eritropoyéticas para formar la hemoglobina, siendo ésta el compartimento más grande de hierro en nuestro organismo. Existe una pequeña proporción de hierro en depósito a nivel sobre todo del sistema reticuloendotelial en hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea formando parte de la ferritina (proteína hidrosoluble) y hemosiderina (insoluble). Además el hierro es un componente de muchos enzimas, citocromos y mioglobina (hierro mioglobínico en músculo esquelético y cardíaco).

Los eritrocitos senescentes son destruidos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial y el hierro de éstos será reutilizado destinándose la mayor parte a la hematopoyesis.

La *hepcidina* es una proteína de reciente descripción que juega un papel fundamental en la homeostasis del hierro. Se trata de un regulador negativo que disminuye la absorción de hierro en duodeno y aumenta su retención en macrófagos. Se han documentado alteraciones genéticas relacionadas con su disfunción e implicadas en el desarrollo de hemocromatosis

donde existe una disminución de hepcidina; y en la anemia de trastornos crónicos en que esta proteína está sobreexpresada.

Causas

- Déficit dietético.
- Incremento de las necesidades: crecimiento (infancia y adolescencia), embarazo y lactancia.
- Incremento de las pérdidas:
 - Hemorragias: gastrointestinales (hernia de hiato, lesiones agudas de la mucosa gástrica, úlcera péptica, varices esofágicas angiodisplasias, pólipos, divertículos, carcinomas, etc...). Genitourinarias (menstruación, miomas uterinos, hipermenorrea, metrorragias, hematuria, hemoglobinuria paroxística nocturna, etc...). De origen respiratorio y ORL: neoplasias, infecciones, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Rendu - Osler...).
 - Flebotomías
 - Infecciones (*Helicobacter pylori*).
- Malabsorción de hierro: aclorhidia (gastritis crónica autoinmune), enfermedad celiaca, resección gástrica.
- Alteraciones del transporte del hierro.
- Redistribución del hierro corporal (Hemosiderosis pulmonar idiopática).
- Flebotomías repetidas: donantes de sangre, terapéuticas (EPOC, policitemia vera).
- Otras.

Manifestaciones clínicas

En el caso de la anemia por déficit de hierro, dado que éste es un componente esencial para muchas de las enzimas, citocromos y mioglobinas implicadas en el metabolismo energético los síntomas estarán relacionados más con la disminución del funcionalismo de estos enzimas que con la reducción del transporte de oxígeno.

Es frecuente en la ferropenia y propio de este tipo de anemia la aparición de coiloniquia, glositis, fisuras en los bordes de la boca, pica o disfagia por la formación de membranas esofágicas (síndrome de Plummer - Vinson o Paterson - Kelly).

Diagnóstico

Estudio del metabolismo del hierro

El descenso de la ferritina sérica es la alteración más precoz en la ferropenia. Sin embargo, dado que la ferritina es un reactante de fase aguda ésta puede estar normal o aumentada a pesar de la ferropenia cuando coexiste con fenómenos inflamatorios. Actualmente, se considera que el parámetro más sensible en la determinación de ferropenia es el receptor soluble de transferrina que estará elevado en estos pacientes. Éste permite además establecer el diagnóstico diferencial con la anemia de trastornos crónicos. El resto del estudio de hierro mostrará una sideremia y un índice de saturación de hemoglobina disminuidos.

Diagnóstico etiológico

Tan o incluso más importante que la detección de la ferropenia será establecer su causa, por lo que el estudio de estos casos deberá completarse con una correcta anamnesis y exploración

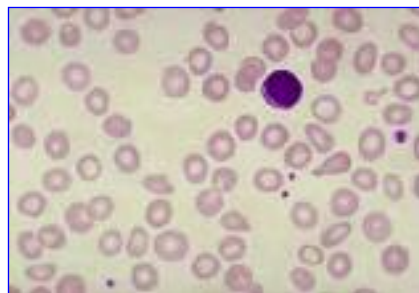


Fig. 1. Anemia ferropénica.

física que nos oriente a una probable etiología; y la realización de las pruebas complementarias más apropiadas para su definitiva detección.

Hemograma

En cuanto al estudio en sangre periférica se observa un descenso de la hemoglobina, del volumen corpuscular y del hematocrito y un ADE elevado (también llamado RDW, índice de distribución eritrocitaria). Este último suele ser normal en otras anemias microcíticas facilitando así su diferenciación. Se puede asociar la aparición de trombofilia en pacientes con anemia ferropénica.

Frotis sanguíneo

El estudio de extensión de sangre teñida mostrará con frecuencia formas tales como anisocitos, poiquilocitos y microcitos. Sin embargo, se trata de una prueba escasamente sensible y específica y, por tanto, poco coste - efectividad (Fig. 1).

Médula ósea

El examen de médula ósea se basa en el estudio microscópico de una extensión de médula teñida con azul de Peals o azul de Prusia. En condiciones normales se tiñe el hierro de sideroblastos y hemosiderina (la ferritina al ser soluble se pierde en la fijación). Ambos están disminuidos en individuos con anemia ferropénica.

Tratamiento

Tratamiento etiológico

Encaminado a erradicar la causa de la ferropenia.

Reposición de hierro (Tabla 3)

Oral: Existen compuestos férricos y ferrosos. Estos últimos son más empleados por su mejor tolerancia. La dosis recomendada es 100 - 200 mg/día. Una vez iniciado el tratamiento primero se objetiva la normalización de los reticulocitos (al cuarto día), después de la hemoglobina (de las seis a diez semanas) y se debe proseguir hasta la normalización de los depósitos (hasta los ocho meses). En pacientes con intolerancia se puede recurrir a las formulaciones en jarabe de sulfato ferroso administradas tres veces al día aunque éstas son menos eficaces en la corrección de la ferropenia.

Intravenoso: En caso de intolerancia; malabsorción; o respuesta insuficiente al hierro oral. El 1% de los pacientes tratados desarrollan hipersensibilidad por lo que es conveniente al empezar el tratamiento inocular una pequeña cantidad de inicio bajo vigilancia médica.

Tabla 2. Índices eritrocitarios

Hemoglobina	Concentración de hemoglobina	Gramos/decilitro (g/dl)
Hematocrito	Porcentaje del volumen de sangre ocupado por glóbulos rojos	Porcentaje
Volumen corpuscular medio (VCM)	Hematocrito/recuento de eritrocitos x 10	Femtolitros (fl)
Recuento eritrocitario (RBC)	Número de glóbulos rojos por microlitro de sangre	10 ⁶ /microlitro
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Hemoglobina/recuento de eritrocitos x 10 ⁶	Picogramos (pg)
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	Hemoglobina/hematocrito x 0,1	Gramos/litro (g/l)
Índice reticulocitario corregido	% reticulocitos x hematocrito actual/hematocrito normal	Porcentaje
ADE o RDW	Índice de distribución de células rojas	Porcentaje

Tabla 3. Tipos de preparaciones de hierro o en el tratamiento de la anemia ferropénica

Compuesto	Nombre comercial	Presentación	Hierro elemental (mg/U)
Compuestos ferrosos (vía oral)			
Ferroglucina, sulfato	Ferbisol®	Cápsulas gastrorr. 567, 66 mg	100 mg
	Ferro Sanol®	Cápsulas gastrorr 567,66 mg	100 mg
	Glutaferro®	Gotas 170 mg/ml	30 mg/ml
Fumarato	Foliferón®	Grageas	33 mg
Glucoheptato	Normovite®	Cápsulas, grageas	33 mg
	Antianémico®		
Gluconato	Ferrum Sandoz®	Comprimidos efervescentes 226,6 mg	25 mg
	Losferrón®	Comprimidos efervescentes 695 mg	80 mg
Lactato	Cromatonbic®	Vial bebible 300 mg	37,5 mg
	Ferro®		
Sulfato	Fer In Sol®	Gotas 125,1 mg/ml	25 mg/ml
	Fero Gradumet®	Comprimidos lib contr 525 mg	106 mg
	Tardyferon®	Grageas 256 mg	80 mg
Compuestos férricos (vía oral)			
Ferrimanitol ovoalbúmina	Ferroprotina®	Sobre 300 mg, ampolla bebible 100 mg	40 mg
	Kylor®	Sobre 300 mg	40 mg
	Profer®	Sobre 300 mg	40 mg
Ferrocilinato	Podertonic®	Ampolla bebible 500 mg	56 mg
Succinilcaseína	Ferplex®	Vial bebible 800 mg	40 mg
	Ferrocur®	Vial bebible 800 mg	40 mg
	Lactoferrina®	Vial bebible 800 mg	40 mg
Hierro parenteral			
Hierro, gluconato	Ferrlecit®	Ampolla 62,5 mg/5 ml	62,5 mg
Hierro férrico, polimaltosa	Intrafer®	Ampolla intramuscular 100 mg/2 ml	100 mg
Hierro férrico, sacarosa	Venofer®	Ampolla 100 mg/5 ml	100 mg
	Feriv®	Ampolla 100 mg/5 ml	100 mg

Tomada de *Medicine* 2008;10(20):1322. I. Muñoz Rojas.

Otras anemias microcíticas

- **Talasemias:** Deficiencia en la síntesis de una de las cadenas de la hemoglobina caracterizada por intensa microcitosis. Su diagnóstico definitivo se realizará mediante electroforesis de hemoglobina.

- **Anemia sideroblástica adquirida:** El estudio de médula ósea revelará un exceso de sideroblastos a este nivel.

Anemia de trastornos crónicos

Se trata de la segunda anemia en frecuencia después de la ferropénica. Se debe a un mecanismo mediado por citoquinas, radicales libres y células del sistema retículo - endotelial que produce:

- Disregulación en la homeostasis del hierro condicionando un incremento del hierro en reserva en macrófagos y hepatocitos debido en parte al exceso de hepcidina. A consecuencia de esto se produce una menor biodisponibilidad para la eritropoyesis.

- Proliferación desequilibrada de los precursores eritroides;
- Menor respuesta a la eritropoyetina cuya síntesis se ve incrementada ante la aparición de anemia.

En algunos procesos la anemia de trastornos crónicos se produce por la infiltración medular del proceso subyacente.

La anemia de trastornos crónicos se caracteriza por presentar un volumen corpuscular normal y un índice reticulocitario bajo. El estudio del hierro mostrará un descenso en la sideremia y en la saturación de transferrina con niveles de transferrina y de receptor soluble de transferrina normales o disminuidos. Los niveles de ferritina estarán normales o aumentados.

Las causas de anemia de trastornos crónicos son: infecciones; patología tumoral; enfermedades autoinmunes; enfermedad del injerto contra el huésped; e insuficiencia renal crónica.

En cuanto al tratamiento se basará esencialmente en el abordaje de la patología responsable de la aparición de anemia. No son necesarios los suplementos con hierro en pacientes con anemia de trastornos crónicos a excepción de aquellos con ferropenia bien documentada o que estén recibiendo tratamiento con agentes eritropoyéticos, lo que producirá un déficit de hierro funcional. El uso de estos agentes como la eritropoyetina es controvertido, ya que los estudios no son concluyentes y en algunos se ha visto un incremento de morbilidad en los individuos tratados.

Anemia aplásica

Se caracteriza por una médula hipocelular por lo que se afectarán las tres series produciendo anemia normocítica o levemente microcítica con índice reticulocitario bajo; trombopenia y neutropenia. El mecanismo fisiopatológico responsable se desconoce pero parece estar relacionado con fenómenos autoinmunes.

Las causas más frecuentes son:

- Idiopática.
- Fármacos (efecto dosis - dependiente en fármacos tóxicos o idiosincrático).
- Infecciones (hepatovirus, citomegalovirus, parvovirus, virus de Epstein - Barr, VIH, tuberculosis, leishmania...).
- Postradiación.
- Embarazo.
- Timoma.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Trastornos genéticos (anemia de Fanconi,...).

Las manifestaciones clínicas vendrán determinadas por el proceso etiológico responsable y las alteraciones a nivel de sangre periférica. Así, la carencia de hemoglobina producirá síndrome anémico; la trombopenia predisposición al sangrado y la neutropenia infecciones de repetición.

El diagnóstico requiere la identificación de estas alteraciones a nivel sanguíneo acompañadas de sideremias elevadas y un estudio de médula ósea que muestre hipocelularidad.

Tabla 4. Anemia hemolítica. Clasificación

Adquiridas

- Inmunológicas

- Autoinmune

- Asociada a anticuerpos calientes:
 - Infecciosas
 - Asociadas a enfermedades autoinmunes
 - Asociadas a síndromes linfoproliferativos
 - Asociadas a neoplasias sólidas
 - Quistes ováricos/miomas
- Asociada a anticuerpos fríos
 - Idiopática
 - Asociadas a síndromes linfoproliferativos
 - Asociada a neoplasia sólida
 - Infecciosas

- Postransfusional

- Hemoglobinuria paroxística nocturna

- Medicamentosa

- No inmunológicas

- Lesiones del corazón y grandes vasos

- Lesiones de pequeño vaso

- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome hemolítico - urémico.

- Congénitas

- Membranopatías (eliptocitosis, acantocitosis, esferocitosis, equinocitosis, estomatocitosis, codocitosis,...)
- Enzimopatías (déficit de glucosa - 6 - fosfato - deshidrogenasa, pirimidina - 5 - nucleotidasa, piruvato - kinasa,...)
- Hemoglobinopatías (talasemias alfa y beta, anemia drepanocítica o falciforme,...)

El tratamiento tiene como líneas principales la reposición de los productos sanguíneos deficitarios; la administración de precursores hematopoyéticos; el trasplante de médula ósea y/o el tratamiento inmunosupresor.

Anemia hemolítica

Son anemias caracterizadas por descenso de hemoglobina con volumen corpuscular normal o ligeramente elevado, reticulocitosis, incremento de lactatodeshidrogenasa (LDH) secundario a la citolisis, descenso de haptoglobina (ya que esta proteína se unirá a la hemoglobina degradada) e hiperbilirrubinemia a expensas de la forma no conjugada. Se clasifican en congénitas y adquiridas (Tabla 4).

Adquiridas

Se produce una destrucción extracorpúscular del eritrocito debida a la agresión de un agente externo. Este agente puede ser inmunológico o no inmunológico.

- Las *inmunológicas* suelen ser debidas a autoanticuerpos la mayoría de los cuales son IgG y se activan según la temperatura. Cuando se activan a altas temperaturas hablamos de anemias hemolíticas por anticuerpos calientes que son las más frecuentes y se deben a enfermedades del tejido conectivo, síndromes linfoproliferativos, infecciones, neoplasias no linfoides y otras. Las asociadas a anticuerpos fríos (crioaglutininas) suelen relacionarse con infecciones.

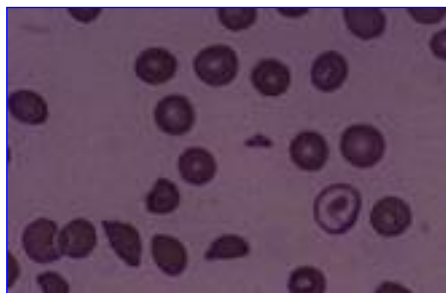


Fig. 2. Anemia hemolítica.

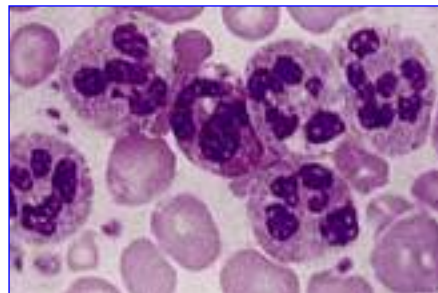


Fig. 3. Anemia megaloblástica.

Ambas se caracterizan por anemia normocítica, esquistocitos en el estudio de sangre periférica y test de Coombs directo positivo (Fig. 2).

El tratamiento de elección en las mediadas por anticuerpos calientes son los corticoides pudiendo recurrir en individuos no respondedores a esplenectomía o tratamiento inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida y recientemente rituximab). En las mediadas por anticuerpos fríos el rituximab parece ser el tratamiento más eficaz.

- Las anemias hemolíticas adquiridas *no inmunológicas* pueden ser debidas a hiperesplenismo, agentes infecciosos, toxinas y de causa mecánica. En estas últimas la destrucción puede producirse a nivel del corazón y grandes vasos (pacientes con válvulas mecánicas, hemodiálisis...) o de pequeño vaso (púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico).

En todas ellas el test de Coombs directo será negativo.

Congénitas

Son las debidas a alteraciones en la estructura del hematíe, lo que condiciona su rápida destrucción y menor vida media. Se trata, por tanto, de anemias hemolíticas intracorpúsculares. El defecto puede ser a nivel de la *membrana* del hematíe (esferocitosis, eliptocitosis, acantocitosis,...); de *enzimas* que participan en su génesis; o en las *cadena de hemoglobinas* (drepanocitosis, talasemia,...). En ellas el test de Coombs directo es negativo. Estos pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta la aparición de una "crisis hemolítica" generalmente debida a la exposición a un agente precipitante. En estos casos el tratamiento será de soporte (hidratación, ácido fólico, transfusiones) valorando según la frecuencia y repercusión de estos episodios la posibilidad de esplenectomía.

Anemia megaloblástica

Se define como una maduración asincrónica de núcleo y citoplasma por la síntesis defectuosa del ADN nuclear que no solamente afecta a los hematíes, sino también al resto de células sanguíneas. Se produce así una eritropoyesis ineficaz.

Se caracteriza por un descenso de las cifras de hemoglobina acompañado de un volumen corpuscular alto, reticulocitos bajos, leucopenia y trombopenia variable. Es típica la aparición de neutrófilos hipersegmentados en el frotis en sangre periférica que con frecuencia es la manifestación más precoz (Fig. 3). La médula ósea es hiperplásica a expensas de formas gigantes, inmaduras e ineficaces.

El 95% de los casos son debidos a déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

Déficit de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ se encuentra en la carne y alimentos de origen animal. Se absorbe a nivel de íleon para lo cual se requiere la unión al factor intrínseco favorecida por el ácido gástrico; y posteriormente la interacción de enzimas pancreáticos. La intervención de estos y otros factores degradará la molécula a su forma absorbible y activa. Los depósitos se encuentran a nivel hepático siendo el tiempo medio transcurrido hasta la manifestación del déficit de cuatro años.

El descenso de B₁₂ puede deberse a déficits nutricionales, en vegetarianos estrictos, cuadros malabsortivos y alteraciones del íleon, así como en la pancreatitis crónica y anemia perniciosa. Esta última es un trastorno no bien conocido aunque presumiblemente autoinmune que cursa con atrofia gástrica de larga evolución lo que finalmente produce atrofia de las células parietales gástricas y disminución de la producción de factor intrínseco. El diagnóstico de anemia perniciosa se basa en la detección de anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco. Éstos han sustituido al clásico test de Shilling (administración radiomarcada de vitamina B₁₂) en el diagnóstico de esta entidad. Además será necesaria la realización de endoscopia gástrica que posteriormente se repetirá cada tres o cuatro años por la frecuente asociación con carcinoma gástrico.

Clínicamente el déficit de vitamina B₁₂ puede producir alteraciones neurológicas, siendo la más típica la afectación de cordones posteriores que cursa con desaparición de sensibilidad vibratoria y propioceptiva y ataxia.

El tratamiento consistirá en la administración de vitamina B₁₂ intramuscular a dosis de 1.000 µg día durante dos semanas, lo que normalizará primero los reticulocitos y después la hemoglobina. Conseguido esto se proseguirá a dosis de 1.000 µg semana hasta normalizar la clínica y el resto de parámetros analíticos. En la anemia perniciosa el tratamiento es de por vida y en estos casos nunca se deben administrar folatos en monoterapia porque se empeorará la clínica neurológica. La formulación oral de cobalamina tiene menor rendimiento y se reservará para aquellos casos en que la muscular esté contraindicada. Es necesario monitorizar los niveles de potasio porque puede disminuir severamente durante el tratamiento.

Déficit de folato

El folato se encuentra en los alimentos vegetales y en algunos de origen animal siendo la dieta la principal fuente de obten-

ción. Se absorbe en yeyuno. Los depósitos de folato pueden suplir estados carenciales durante unos cuatro meses. Su déficit se debe a dieta pobre en folatos, incremento de la demanda (embarazo, neoplasias, anemias hemolíticas); malabsorción; utilización inadecuada como en el alcoholismo; y fármacos fundamentalmente anticonvulsiantes, anticonceptivos orales y aquellos quelantes del fólido tales como metotrexato o trimetoprim - sulfametoxazol.

Las manifestaciones clínicas son superponibles a las del déficit de cobalamina salvo que no existe afectación neurológica y, sin embargo, el descenso de folato produce un incremento de homocisteinemia y homocisteinuria que se asocian a fenómenos trombóticos.

El diagnóstico es simple y se basa en la determinación de folato sérico siendo excepcional la medición en laboratorios convencionales de folato eritrocitario.

El tratamiento consiste en la reposición oral habiendo tres preparados: ácido fólico (precisa de la enzima dihidrofolato reductasa para su activación); ácido folínico (no precisa del enzima, de elección en quimioterapia o fármacos quelantes) ambos 5 - 10 mg/día; y ácido levofolínico (15 mg/día). El tratamiento puede producir hiperuricemia, hipocalcemia e hipopotasemia. Se requiere la administración profiláctica de ácido fólico en: embarazo, hemodiálisis; y uso de fármacos quelantes del ácido fólico.

Actitud ante un paciente con anemia

Nuestro objetivo fundamental ante un caso de anemia será determinar su causa con el fin de establecer el tratamiento apropiado (Figs. 4, 5 y 6).

En la valoración, estudio y tratamiento de un paciente con anemia es esencial estimar el tiempo de instauración, para

lo cual revisaremos determinaciones previas de hemoglobina si disponemos de ellas; pero será fundamentalmente la forma de presentación y repercusión de la anemia en el individuo la que nos permitirá establecer si se trata de un cuadro agudo o crónico.

Los cuadros agudos suelen manifestarse con importante afectación del estado general que en casos graves puede conllevar la aparición de arritmias, eventos isquémicos, insuficiencia cardíaca e incluso *shock*. Estas formas de presentación suelen deberse a hemorragias o hemólisis. En las primeras será necesario una correcta y rápida anamnesis y exploración física que nos permita filiar la hemorragia, ya sea externa y exteriorizada (epistaxis, hemoptisis, melenas...) o interna (radiografía o scanner para visualizar sangrado alveolar, retroperitoneal, rotura de aneurisma,...). En caso de hemólisis la presencia en la analítica de una lactodeshidrogenasa extraordinariamente elevada (LDH) acompañada de hiperbilirrubinemia nos debe alertar de la posible presencia de esta entidad por lo que será imprescindible interrogar sobre antecedentes personales o familiares de enfermedades hemolíticas y cuadros autoinmunes así como la realización de un test de Coombs urgente.

La prioridad esencial en el abordaje terapéutico de estos pacientes será preservar su estabilidad hemodinámica, proteger el funcionamiento de órganos vitales y mantener una adecuada función ventilatoria. Para ello iniciaremos inmediatamente tratamiento de soporte mediante reposición de fluidos, oxigenoterapia y estrecha monitorización cardiovascular. Conseguido esto en los pacientes sangrantes el siguiente paso será cohibir la hemorragia una vez localizado el foco de sangrado.

En las anemias agudas estabilizadas y en las crónicas será el análisis del hemograma sanguíneo y el estudio de hierro los que orienten el diagnóstico y en base a esto la posible etiolo-

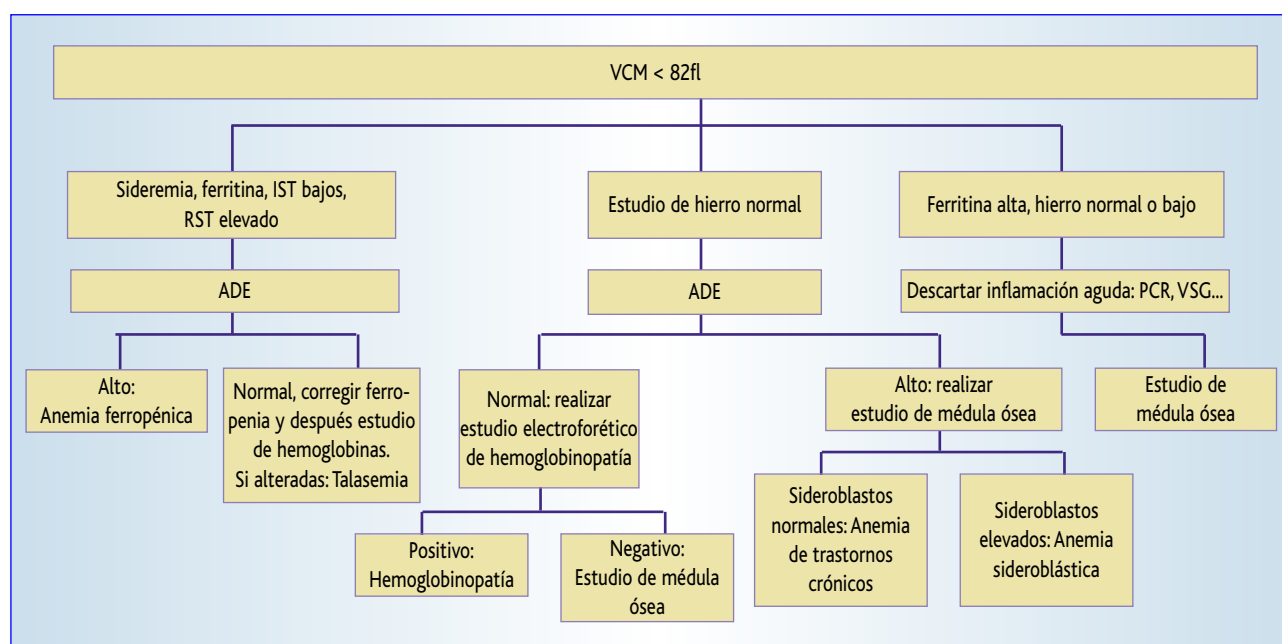


Fig. 4. Algoritmo diagnóstico de las anemias microcíticas.

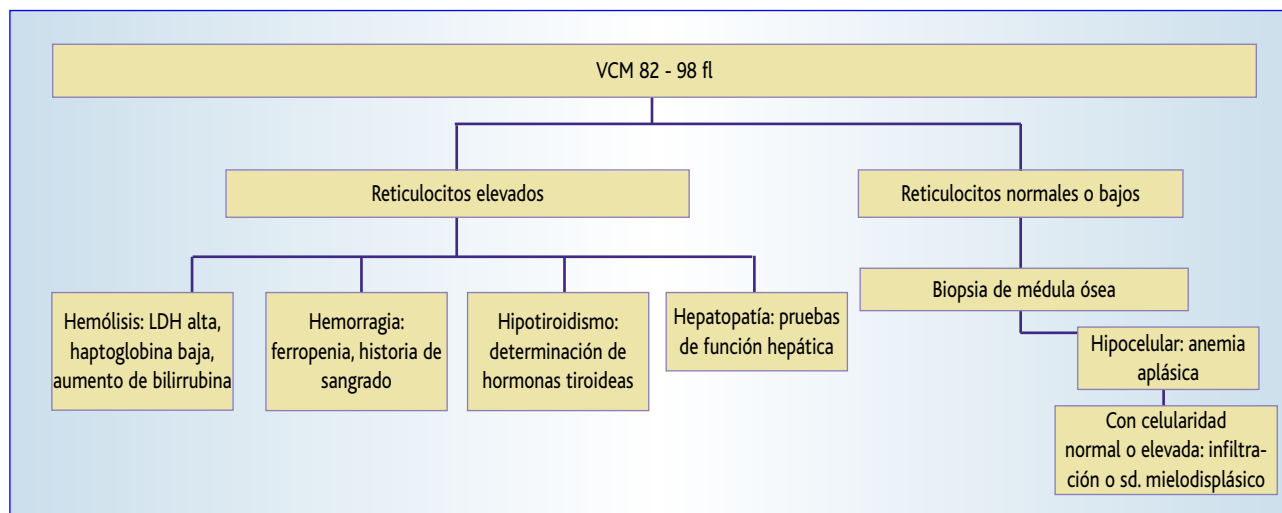


Fig. 5. Algoritmo diagnóstico de las anemias normocíticas.

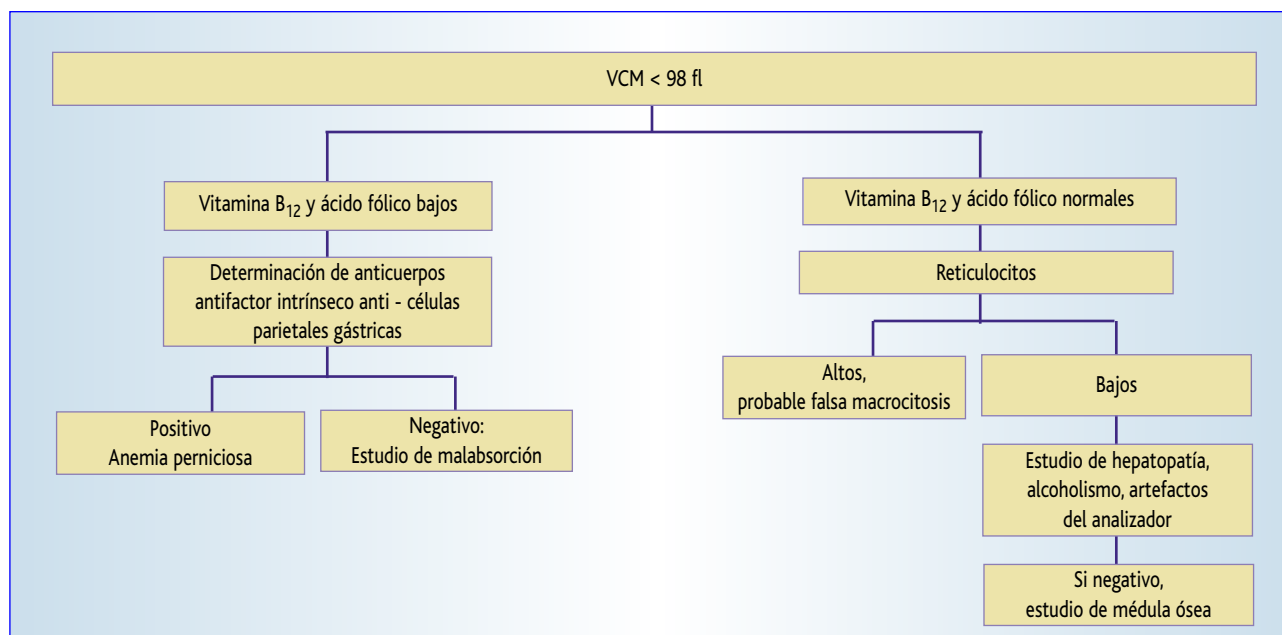


Fig. 6. Algoritmo diagnóstico de las anemias macrocíticas.

gía. Esto se podrá completar mediante la realización de un frotis en sangre periférica así como estudio nutricional (vitamina B₁₂ y ácido fólico), serologías, hormonas tiroideas, bioquímica renal, hepática y estudio inmunológico. En un proteinograma el descenso de las fracciones alfa₂ y beta nos debe orientar hacia una anemia hemolítica mientras que el incremento de la fracción beta es típico de las anemias ferropénicas. Si sospechamos afectación medular o a pesar de las pruebas realizadas no es posible tipificar la anemia deberemos recurrir a la biopsia de médula ósea (Tabla 5).

En cuanto a la **transfusión de hemoderivados** ha de valorarse en pacientes con intensa afectación clínica y hemodinámica o en aquellos en los que su cifra de hemoglobina en sangre sea inferior a 7 mg/dl siendo más estricto en pacientes

isquémicos donde idealmente la hemoglobina ha de mantenerse en cifras superiores a 10 mg/dl. Es necesaria la realización previa de pruebas cruzadas y en aquellos pacientes potenciales candidatos a trasplante de médula ósea o individuos ya trasplantados los hematíes deberán ser irradiados. La transfusión debe de evitarse en las anemias hemolíticas quedando restringida a las formas más graves.

La **eritropoyetina recombinante humana (EPO)** se emplea en pacientes con anemia asociada a disfunción renal (con aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto) y en pacientes con enfermedades oncohematológicas tratados con quimioterapia. En cuanto a su uso en otros casos los estudios no son concluyentes y en algunos se ha observado un incremento de mortalidad, de patología cerebrovascular y de enfermedades neo-

Tabla 5. Alteraciones eritrocitarias en frotis

Eritrocitos policromatófilos	Hemorragia, hemólisis, infiltración medular, respuesta a hierro oral y vitamina B ₁₂
Esferocitosis	Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune, microangiopatía, coagulación intravascular diseminada, postesplenectomía
Leptocitosis	Ferropenia, talasemia, déficit de piruvato kinasa
Eliptocitosis	Síndrome mielodisplásico, ferropenia, talasemia, eliptocitosis hereditaria
Macroovalocitos	Anemia megaloblástica
Esquistocitos	Anemia hemolítica microangiopática, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico - urémico, púrpura trombótica - trombocitopénica, hemoglobinuria de la marcha, hemólisis por válvulas cardíacas
Dacriocitos	Patología medular
Eritrocitos falciformes o drepanocitos	Anemia drepanocítica
Dianocitos	Hepatopatía, colestasis, ferropenia, talasemia, postesplenectomía, hemoglobina C
Equinocitos	Insuficiencia renal, hepatopatía, carcinoma gástrico, déficit de piruvato kinasa
Acantocitos	Hepatopatía enólica, malabsorción, postesplenectomía, déficit de piruvato kinasa
Queratocitos	Insuficiencia renal crónica, anemias hemolíticas, neoplasias
Hematíes mordidos o excentrocitos	Déficit de glucosa - 6 - fosfato - deshidrogenasa
Estomatocitos	Estomatocitosis hereditaria, hepatopatía, alcoholismo
Punteado basófilo	Síndrome mielodisplásico, hemoglobinopatías, saturnismo, anemia megaloblástica
Cuerpos de Howell - Jolly	Postesplenectomía, síndrome mielodisplásico, anemia megaloblástica, hemólisis, saturnismo
Cuerpos de Heinz	Déficit de glucosa - 6 - fosfato - deshidrogenasa, hemoglobinopatías y anemias hemolíticas por fármacos

plásicas en pacientes tratados. Existen hasta el momento tres formas de EPO comercializadas: epoetin alfa, epoetin beta y darbepoetin alfa que se diferencian únicamente en sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas. El objetivo de los pacientes tratados ha de ser alcanzar cifras de hemoglobina de entre 10 a 12 mg/dl obtenido lo cual ha de suspenderse el tratamiento. En individuos no respondedores será necesario realizar un estudio de sideremia pues al incrementar la eritropoyesis en respuesta a la EPO aumentará de forma proporcional el consumo de hierro provocando una ferropenia funcional que obligará a la reposición de hierro. El uso combinado de ácido ascórbico (vitamina C) que favorece la absorción duodenal de hierro o de terapia androgénica en el hombre dado que estas hormonas participan en la eritropoyesis mejorará la efectividad del tratamiento con esta hormona.

Bibliografía

- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine* 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
- Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol* 2008 Oct;45(4):250-4.
- Agarwal N, Prchal JT. Erythropoietic agents and the Elderly. *Semin Hematol* 2008 Oct;45(4):267-75. Review.
- Manual of Clinical Hematology. Mazza. Ed. Williams & Wilkins. 3ª edición.
- Carmel. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 2008 Oct;45(4):225-34.
- Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008 Jan; 93(1):90-7.
- De Paz R, Canales MA, Hernández-Navarro F. Anemia megaloblástica. *Med Clin (Barc)* 2006 Jul 1;127(5):185-8.
- Muñoz Rojas I, Reinoso Pérez FL, López de la Guía A, Hernández Navarro F. Trastornos del metabolismo del hierro. *Medicine* 2008;10(20):1318-25.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R, TREAT Investigators. Trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009 Nov 19;361(21):2019-32.
- Anguita J, Pascua C, Rodríguez-García JL, Bermejo A. Diagnóstico y tratamiento médico, capítulo A6-Alteraciones analíticas-Anemia. Ed. Marban, 2009. Volumen 2, sección 2, capítulo A6:1213-1224.

Evaluación de las alteraciones comunes de los leucocitos: leucocitosis y leucopenia

M.V. Pardo, D. Iglesias

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Terrassa. Terrassa. Barcelona

Introducción

Los leucocitos o glóbulos blancos son el principal componente celular de las respuestas inflamatoria e inmunitaria. El grupo de leucocitos circulantes lo constituyen varios tipos de células: neutrófilos, linfocitos B, linfocitos T (*helper* y *citotóxicos*), células citolíticas (asesinas naturales o Natural killer: NK), monocitos, eosinófilos y basófilos. Existen dos tipos de clasificación de los leucocitos circulantes en la sangre periférica: la *clasificación morfológica* que los diferencia en base a si presentan uno o más núcleos y el aspecto citológico que les confiere la tinción de Wright y la clasificación funcional según si tienen o no actividad fagocítica.

A los leucocitos polinucleares también se les conoce como granulocitos, porque les caracteriza la presencia en su citoplasma de gránulos que contienen enzimas que son liberadas cuando se activan para ejercer su función, pero en la práctica clínica cuando hablamos de granulocitos hacemos referencia a los neutrófilos. Cada tipo de leucocito tiene asignadas funciones específicas en la defensa de nuestro organismo, como sería la destrucción bacteriana por parte de los neutrófilos o la formación de anticuerpos por parte de los linfocitos B. Aunque conocemos que en algunas enfermedades infecciosas aumenta la proporción de un tipo de leucocito respecto a otros, hoy en día en ninguna de las enfermedades infecciosas se ha definido con certeza la función que ejerce cada tipo celular. La activación de un tipo de leucocito libera mediadores que influyen en la función del resto, por lo que en cierta manera, todas las células pueden ejercer un papel importante en la defensa frente a infecciones por cualquier tipo de microorganismo.

La sangre transporta los leucocitos desde la médula ósea a diferentes tejidos de forma unidireccional. En la médula ósea se encuentran las células madre pluripotenciales (*stem cell*), a partir de las cuales se producirá el proceso de diferenciación y maduración de los leucocitos. Las tres cuartas partes de las células nucleadas de la médula ósea están implicadas en la producción de leucocitos.

La maduración celular en la médula ósea está regulada por los denominados *Factores estimuladores de colonias* y por interleuquinas, que se producen en respuesta a determinados estímulos, como situaciones de estrés, infecciones, etc., y promueven un incremento en la formación de leucocitos y su liberación a la sangre periférica.

El recuento de leucocitos se determina a partir de una extensión de sangre periférica y se considera normal una cifra de $4,5$ a $10,5 \times 10^9$ células/l. El porcentaje de cada tipo celular respecto al total constituye la *fórmula leucocitaria* y se consideran normales una representación entre 45 a 74% de neutrófilos, 0 a 4% de bandas o cayados (células precursoras de los neutrófilos maduros), 16 a 45% de linfocitos, 4 a 10% de monocitos, 0 a 7% de eosinófilos y 0 a 2% de basófilos.

Si tenemos en cuenta que tanto las alteraciones en el recuento leucocitario como el desequilibrio en la fórmula leucocitaria se asocian con procesos patológicos, su determinación nos resulta muy útil en la práctica clínica como orientación en un proceso diagnóstico.

En este capítulo se exponen las alteraciones no malignas en el recuento leucocitario y se desarrollan los aspectos relacionados con la leucocitosis y la leucopenia en general. Las alteraciones malignas de las series mieloide y linfóide se exponen en otros capítulos.

Leucocitosis

El término *leucocitosis* se utiliza para describir el recuento de leucocitos totales por encima de $10,5 \times 10^9$ células/l y se trata de un hallazgo común e importante en la práctica clínica, muy frecuente en enfermedades agudas. Una vez detectado, es imprescindible determinar qué tipo de leucocitos se ha incrementado, dado que tiene implicaciones diagnósticas. De este modo, hablamos de neutrofilia, linfocitosis, monocitosis, eosinofilia o basofilia, que posteriormente desarrollaremos.

En los casos que el recuento leucocitario sobrepasa los 25 ó 30×10^9 células/l, hablamos de *reacción leucemoide* y normalmente refleja una respuesta de una médula ósea sana a las citoquinas liberadas por linfocitos, macrófagos y células estromales en el contexto de una infección o traumatismo. El incremento de leucocitos es a expensas de células maduras. La reacción leucemoide debe diferenciarse de la *leucoeritroblastosis*, ya que esta última con frecuencia traduce una disfunción severa de la médula ósea y procesos malignos subyacentes, y se caracteriza por la presencia de células inmaduras de la serie blanca y roja en sangre periférica. Este hallazgo obliga a realizar un aspirado o una biopsia medular para realizar el diagnóstico etiológico.

Tabla 1. Clasificación de los leucocitos

Clasificación morfológica	Mononucleares:	Monocitos, Linfocitos (T, B, NK).
	Polinucleares:	Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos.
Clasificación funcional	Fagocitos:	Neutrófilos, Monocitos.
	No fagocitos:	Linfocitos (T, B, NK), Eosinófilos, Basófilos.

Neutrofilia

Se define como el incremento de la cifra absoluta de neutrófilos por encima de 7×10^9 células/L. También se denomina leucocitosis neutrofilica. En la mayoría de ocasiones, la leucocitosis está ocasionada por el incremento de neutrófilos.

Para entender los mecanismos que conducen al incremento o descenso anómalo de los neutrófilos es necesario conocer su fisiopatología (Fig. 1). En la médula ósea existen dos compartimientos de células del linaje de los granulocitos: el que se denomina *pool o conjunto mitótico*, constituido por células precursoras que mantienen la capacidad de división y diferenciación, y el *pool postmitótico*, compuesto por precursores que ya no son capaces de dividirse pero sí de madurar, lo que implica adquirir las características citológicas (formación de enzimas, marcadores de membrana,...) que les permitirá posteriormente ejercer su función. Este compartimiento postmitótico está compuesto por metamielocitos, cayados y neutrófilos maduros, y son los primeros leucocitos que se liberarán a la sangre periférica frente a un estímulo inflamatorio. Por este motivo la neutrofilia se asocia a enfermedades agudas. En condiciones normales, la médula ósea contiene una reserva de tres días de neutrófilos maduros disponibles para su rápida liberación cuando es necesario.

A nivel de los vasos sanguíneos también diferenciamos dos *pools* de neutrófilos, el *pool* de los denominados *neutrófilos circulantes* y el *pool* de los denominados *neutrófilos marginados* que hace referencia a los neutrófilos que se encuentran en contacto con el endotelio vascular. El resto de los neutrófilos se hallan en los tejidos y forman el denominado *pool extravascular*.

El flujo de neutrófilos es unidireccional de la médula ósea al torrente sanguíneo y de éste a los tejidos pero la velocidad de formación, maduración y con la que pasa de un compartimiento al siguiente puede ser variable. En condiciones fisiológicas y en ausencia de estímulo inflamatorio el tiempo normal de granulopoyesis y de liberación de granulocitos maduros a la sangre periférica es de unos 10 días, pero puede acelerarse ante un aumento de la demanda de neutrófilos en los tejidos. En este caso el primer mecanismo que se produce es la demarginalización o paso de neutrófilos del *pool* marginal al circulante (estimulada por acción de la adrenalina), seguida de la liberación de neutrófilos del *pool* mitótico y en tercer lugar un aumento en la producción de neutrófilos. Así que la presencia de cayados o mielocitos en una extensión de sangre periférica

Tabla 2. Causas de neutrofilia

- **Infecciones:** Bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias, Rickettsias.
- **Intoxicaciones agudas:** Venenos (insectos, reptiles, medusas), mercurio, etilenglicol, histamina.
- **Fármacos:** Corticoides, clozapina, litio, adrenalina, factor estimulador de colonias de granulocitos (G - CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos - macrófagos (GM - CSF), AINES.
- **Enfermedades autoinmunes:** Artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Neoplasias:** Carcinomas (páncreas, estómago, broncogénico, pulmón, renal), melanoma, metástasis óseas, enfermedad de Hodgkin, enfermedades mielo - proliferativas (leucemia mieloide crónica, mielofibrosis idiopática, policitemia vera, trombocitosis esencial), síndromes mielodisplásicos, leucemia aguda.
- **Hemopatías no neoplásicas:** Reacción transfusional, anemia hemolítica aguda, estado post - esplenectomía, hemorragia aguda, recuperación de fallo medular.
- **Alteraciones metabólicas y endocrinas:** Síndrome de Cushing, cetoacidosis, acidosis láctica, uremia, tirotoxicosis, obesidad.
- **Traumatismos:** Hipotermia, quemaduras, fracturas, electrocución.
- **Otras:** Excitación, cualquier situación de estrés, infarto agudo de miocardio, infarto pulmonar, ejercicio vigoroso, embarazo, eclampsia, hipoxia, necrosis tisular, dermatitis exfoliativa.

(desviación a la izquierda) alerta sobre la posibilidad de patología subyacente que haya estimulado la liberación temprana de los granulocitos medulares.

En la Figura 2 se exponen los diferentes mecanismos por los que llegan a elevarse la cifra de neutrófilos en sangre periférica.

Frente una respuesta inflamatoria de los tejidos, los neutrófilos son activados, se adhieren al endotelio vascular, lo atraviesan y por quimiotaxis llegan al lugar afecto del tejido. Allí se adhieren a la superficie del tejido, a las células y a sí mismos para formar agregados que llevarán a cabo la fagocitosis y activan la reacción bioquímica que conduce a la eliminación del microorganismo, tóxico u otras sustancias de desecho. La liberación de enzimas que contienen sus gránulos favorece la destrucción microbiana, pero también genera metabolitos que pueden lesionar el tejido y provocar la formación de cavidades en forma de absceso. La combinación de neutrófilos, monocitos-macrófagos, microorganismos en diferentes fases de digestión y los restos celulares dañados, forman el exudado inflamatorio o pus.

Los neutrófilos activados adoptan unas características citológicas que nos ayudarán al diagnóstico etiológico en una extensión de sangre periférica: la presencia de cuerpos de Döhle (agregados irregulares de retículo endoplásmico rugoso) se generan en caso de infecciones u otro estado tóxico y la presencia de granulaciones tóxicas (gránulos citoplasmáticos más prominentes que otros y que corresponden a gránulos inmaduros) son indicativos de infección bacteriana grave.

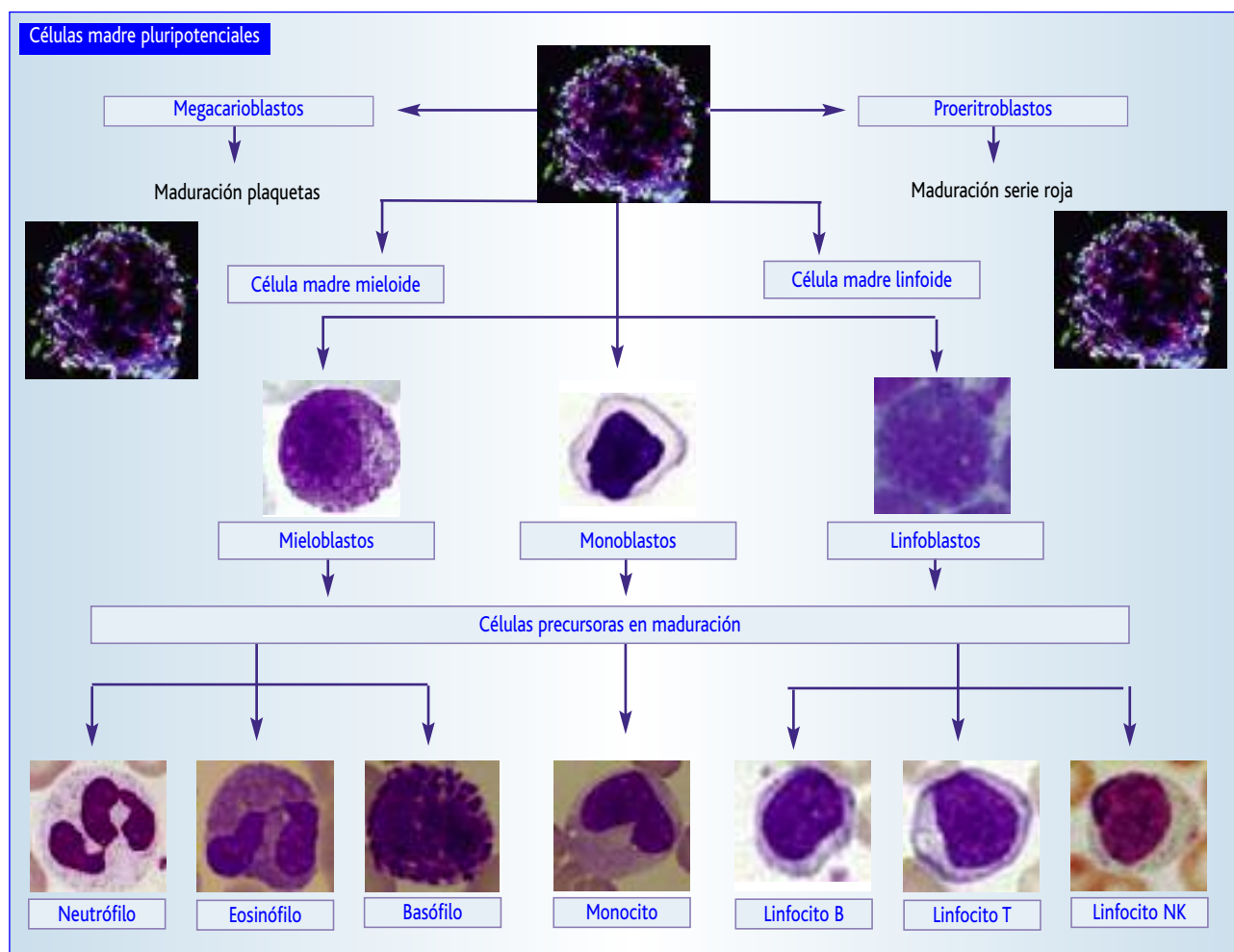


Fig. 1. Diagrama lineal simplificado del desarrollo y maduración de las células de la sangre.

Causas de neutrofilia

(Tabla 2)

Diagnóstico

La neutrofilia por sí misma no es un diagnóstico. A raíz de su detección en un hemograma tenemos que investigar la causa subyacente y valorar si la neutrofilia es primaria o secundaria (reactiva).

En el caso de detectar alguna de las causas descritas (clínica infecciosa aguda o subaguda, inflamación por traumatismo, intoxicaciones agudas,...), consideraremos, de entrada, que se trata de neutrofilia reactiva y valoraremos evolutivamente la corrección de la neutrofilia una vez tratado o resuelto el proceso asociado.

Si una vez controlada la posible causa persiste la neutrofilia, nos veremos obligados a descartar la posibilidad de leucemia u otros procesos crónicos asociados a una invasión medular. Para ello, nos será de ayuda la determinación de la *Fosfatasa alcalina leucocitaria* (FAL), la presencia o no de esplenomegalia y la evidencia de granulación tóxica y vacuolas o cuerpos de Döhle en los neutrófilos en la extensión de sangre periférica.

Si la FAL es normal o alta y no hay esplenomegalia, podemos demorar la realización de biopsia medular e investigar la posibilidad de neoplasia oculta no hematológica, neutrofilia cíclica (si se demuestra un patrón cíclico) o valorar si existe historia familiar de neutrofilia (neutrofilia familiar). En los casos que la neutrofilia se acompaña de eritrocitosis o trombocitosis, tenemos que considerar la posibilidad de policitemia vera o trombocitosis esencial. Si descartamos estas posibilidades, es preciso realizar una biopsia medular (Fig. 3 y Tabla 3).

Tratamiento: El del proceso asociado: retirada a la exposición de tóxicos, fármacos, tratamiento de la infección,...

Linfocitosis

Se define como el incremento de la cifra absoluta de linfocitos por encima de $4,0 \times 10^9$ células/l. En condiciones fisiológicas el 60 - 80% son linfocitos T, el 10 - 20% linfocitos B y el 5 - 10% linfocitos NK.

A partir de las células madre de la médula ósea se generan células precursoras de los linfocitos que posteriormente se procesan en los *tejidos linfoides centrales* donde adoptarán las características necesarias para hacerse células inmunocompetentes. Este proceso se realiza en la misma médula ósea en el caso de las

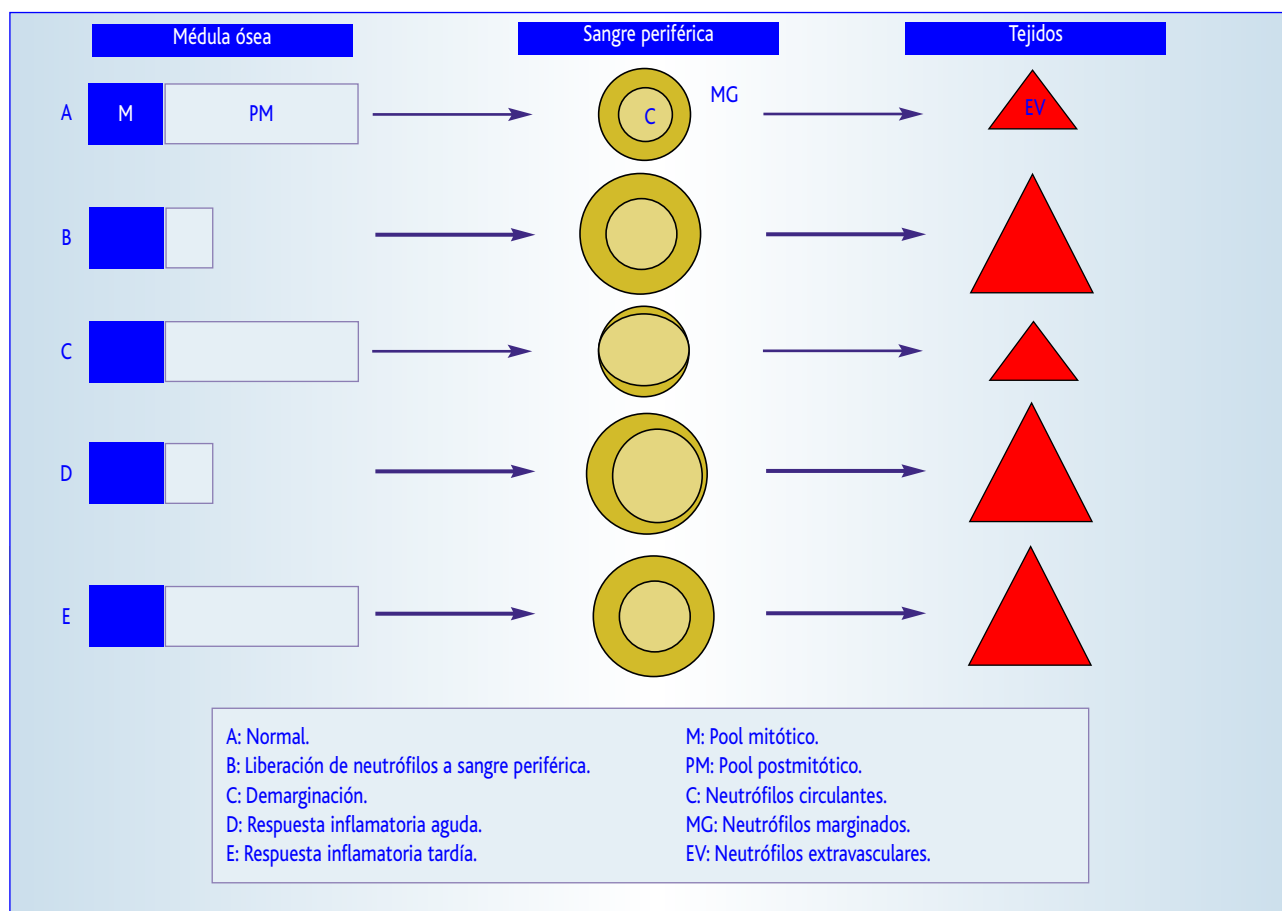


Fig. 2. Fisiología de los mecanismos de neutrofilia.

células B y en el timo en el caso de las células T. Una vez procesadas, las células B y T se distribuyen por los *tejidos linfoides periféricos* formados por los ganglios linfáticos, el bazo, el tejido linfode asociado a mucosas (MALT), el anillo de Waldeyer en la faringe y una pequeña porción de linfocitos que persiste en la médula ósea. Sin un estímulo antigénico, los linfocitos permanecen en estado latente. Cuando se exponen al antígeno, se transforman en células activadas de mayor tamaño y se inicia una proliferación clonal de diferentes linfocitos B y T, cada uno con capacidad de reconocer un único determinante antigénico de los muchos que puede tener un antígeno concreto de un microorganismo. Por este motivo el tejido linfode local aumenta de tamaño (adenopatías, esplenomegalia,...). Los linfocitos T y los NK actúan mediante un mecanismo citotóxico, y los linfocitos B mediante la generación de anticuerpos. En la primera exposición a un determinado antígeno, el linfocito B genera anticuerpos del tipo IgM. Los linfocitos maduros tienen capacidad de recircular de los tejidos a la sangre y a la linfa y viceversa. Tanto las células T como B tienen capacidad de memoria, breve en el caso de los linfocitos B, pero de muchos años la de los linfocitos T. Esta capacidad les confiere la capacidad de responder rápidamente frente a la exposición ulterior al mismo antígeno, y en el caso de los linfocitos B, originan las células plasmáticas que producirán anticuerpos de gran afinidad del tipo IgG.

Causas de linfocitosis

(Tabla 4)

Diagnóstico

La extensión de sangre periférica nos puede ofrecer una aproximación diagnóstica al aportar información sobre la morfología linfocitaria. La presencia de linfocitosis atípica, que se caracteriza porque los linfocitos tienen un borde realzado en su citoplasma y suponen más del 20% de la población total de linfocitos en sangre periférica, debe sugerirnos una mononucleosis infecciosa. En el caso de observar la presencia de linfoblastos o la presencia de leucoeritroblastosis se debe realizar una biopsia de médula. Debe realizarse un estudio inmunofenotípico con citometría de flujo con anticuerpos monoclonales para valorar qué tipo de célula linfocitaria predomina y analizar las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas para determinar la monoclonalidad o policlonalidad de las células estudiadas.

También está indicada la realización de una biopsia medular en caso de linfocitosis persistente sin evidencia de infección aguda ni subaguda.

Tratamiento: El del proceso patológico asociado.

Monocitosis

Se define como un aumento de la cifra absoluta de monolitos por encima de $0,80 \times 10^9$ células/l. Se forman a partir de las células

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre reacción leucemoide y leucemia mieloide crónica (LMC)

Proceso	Neutrofilia reactiva	LMC
Recuento	< 50 x 10 ⁹ /l	> 50 x 10 ⁹ /L
Desviación a la izquierda	Incluye mielocitos	Incluye blastos
Granulaciones tóxicas	Sí	No
Basofilia	No	Sí
Plaquetas	Variable	Elevadas
Morfología plaquetar	Normal	Alterada
Esplenomegalia	No	Sí
Normoblastos	No	Sí
Anomalías citogenéticas	No	Sí (t 9:21)
Alteraciones moleculares	No	Abl/bcr. Crom. Philadelphia +
FAL	Normal o elevada	Ausente
Fiebre	Sí	No
Hiperuricemia	No	Sí

madre y maduran en la médula ósea. Se liberan a la sangre periférica en forma de monocitos pero al llegar a los tejidos se transforman en macrófagos. Como su nombre indica, en este estado se caracterizan por ser "grandes comedores" y tienen la función de eliminar microorganismos y detritus celulares. Llegan más tarde y realizan una fagocitosis más lenta que los neutrófilos, pero resultan mucho más eficaces contra los microorganismos intracelulares. Participan en todos los tipos de inflamación granulomatosa. Además, tienen la función de procesar el antígeno y presentarlo a los linfocitos, mediar la citotoxicidad celular y secretar varias citoquinas y mediadores (IL - 1, IL - 6, interferones, factor de necrosis tumoral alfa, G - CSF) que intervendrán en la regulación inmune y la proliferación de neutrófilos.

Causas de monocitosis

(Tabla 5)

Diagnóstico

Valorar las posibles causas y valorar la morfología en la extensión de sangre periférica. En el caso de monocitosis persistente sin causa clara o la presencia de células inmaduras está indicada la práctica de una biopsia medular.

Tratamiento El del proceso asociado.

Eosinofilia

Se define como el aumento de la cifra absoluta de eosinófilos en sangre periférica por encima de 0,6 x 10⁹ células/L.

Se forman a partir de la célula madre mieloide en la médula ósea y en su proceso de maduración adquieren la presencia de gránulos citoplasmáticos que, como en el caso de los neutrófilos, contienen enzimas. Estos gránulos se tiñen de color rojo por la eosina en la Tinción de Wright. Una vez en la sangre periférica permanecen en estado latente pero migran hacia los tejidos cuando reciben el estímulo de una citoquina específica denominada *eotaxina*. Intervienen en la modulación de las reacciones de hipersensibilidad mediante la estimulación de los mastocitos y desempeñan un papel predominante en la destrucción de parásitos.

Causas de eosinofilia

(Tabla 6)

Diagnóstico y tratamiento: Ligado al proceso asociado.

Basofilia

Se define como un aumento de la cifra absoluta de basófilos por encima de 0,2 x 10⁹ células/l. Comparte con los neutrófilos y eosinófilos un origen común de la célula madre mieloide en la médula ósea y la adquisición de gránulos citoplasmáticos en el proceso de maduración, que en el caso de los basófilos se tiñen de color azul en la Tinción de Wright y contienen histamina. Los basófilos tienen receptores para las IgE y su función está muy ligada a la de los mastocitos, por lo que se considera que tienen un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Causas de basofilia

(Tabla 7)

Diagnóstico y tratamiento: Ligado al proceso asociado.

Leucopenia

La leucopenia se define como la presencia de una cifra total de leucocitos inferior a 4,0 x 10⁹ células/l. Cuando detectamos una leucopenia es importante determinar, en primer lugar, qué tipo concreto de leucocitos está en un rango inferior a la normalidad. Los diferentes tipos de células leucocitarias representan una determinada fracción de la cifra total de leucocitos y todas ellas juegan un papel específico en la respuesta inflamatoria y de defensa. En ocasiones, puede existir una disminución importante de un tipo leucocitario determinado sin que se modifique la cifra global de leucocitos.

Neutropenia

La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos inferior a 1,5 x 10⁹ células/l. El recuento de neutrófilos se calcula

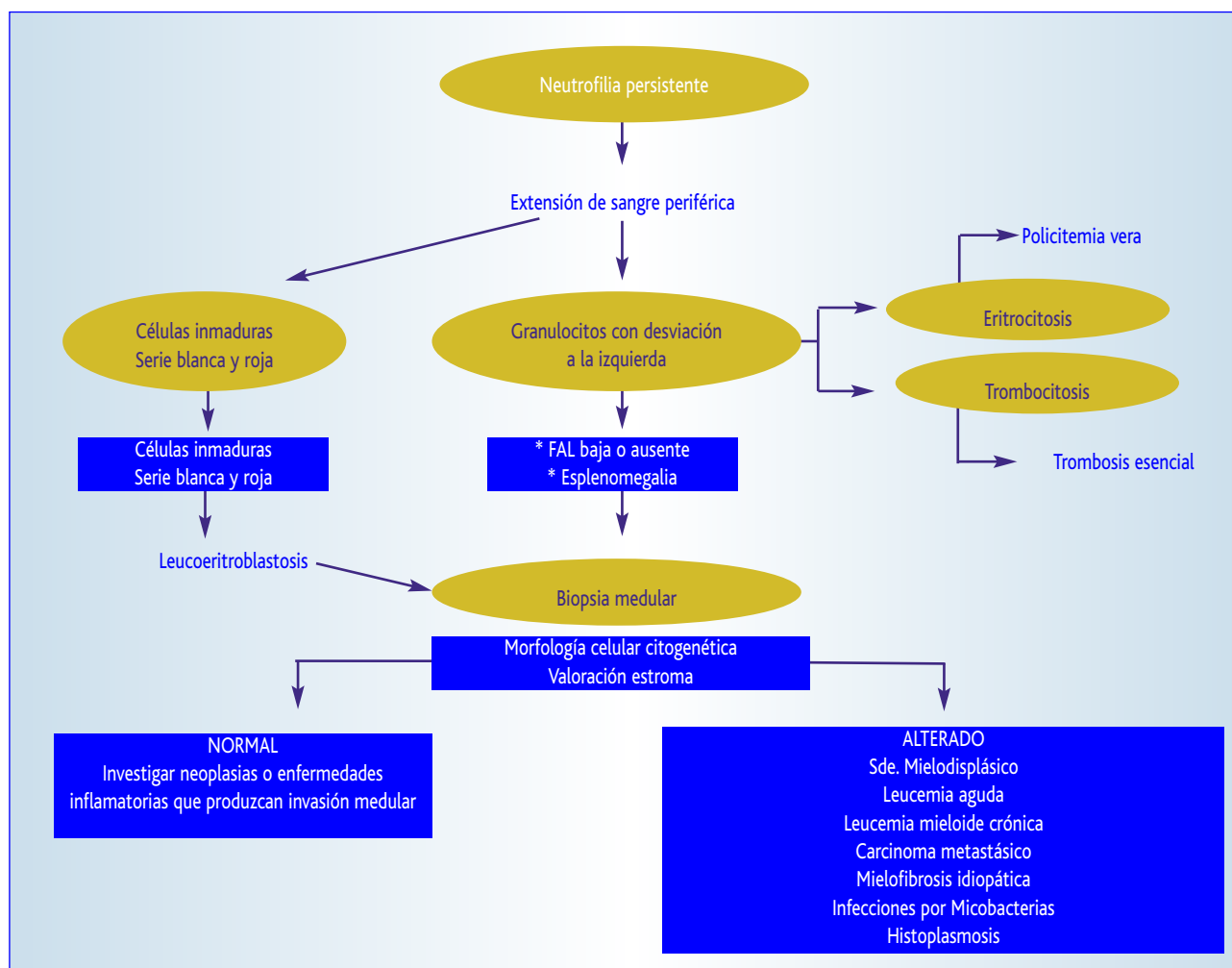


Fig. 3. Evaluación de pacientes con neutrófilia persistente.

multiplicando la cifra total de leucocitos (células/ μ l) por el porcentaje de granulocitos neutrófilos (cayados y segmentados).

La neutropenia es un factor predisponente para el desarrollo de infecciones, generalmente por microorganismos que se encuentran en condiciones normales en la piel, nasofaringe o como parte de la flora intestinal. El riesgo de infección es inversamente proporcional a la intensidad de la neutropenia. Por ello, se ha clasificado la gravedad de la neutropenia en función del recuento de neutrófilos. Así, una neutropenia se considera leve cuando existe un recuento de neutrófilos entre 1.000 – 1.500 células/ μ l, moderada entre 500 – 1.000 células/ μ l y grave con recuentos inferiores a 500 células/ μ l. Las infecciones graves se suelen limitar a los pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/ μ l y sobre todo en aquellos con menos de 100 células/ μ l. Sin embargo, el riesgo de infección y su gravedad se han relacionado también con la causa, el tiempo de instauración y la duración de la neutropenia. Existen otros factores que influyen en el riesgo de infecciones, como la integridad cutánea y de membranas mucosas, la vascularización de los tejidos y el estado nutricional.

Mecanismos fisiopatológicos

Como se ha comentado antes, los neutrófilos se forman a partir de células precursoras en la médula ósea que integran el

pool mitótico y postmitótico. En la sangre, aproximadamente la mitad de los neutrófilos circulan libremente (*pool* circulante) y la mitad de los neutrófilos están en contacto con las células endoteliales (*pool* marginal). El recuento de neutrófilos en sangre periférica incluye sólo aquellos que integran el *pool* circulante. Finalmente, los neutrófilos se dirigen al espacio extravascular donde realizan sus funciones de defensa.

La neutropenia puede originarse por una alteración en la producción, la maduración, la distribución entre los distintos compartimientos (circulante y marginal), por incremento de la destrucción periférica o por una combinación de estos mecanismos.

Causas de neutropenia

El diagnóstico diferencial de las causas de neutropenia incluye formas congénitas o crónicas y formas secundarias o adquiridas. Desde el punto de vista fisiopatológico, las neutropenias se clasifican en alteraciones de la producción, distribución o recambio de neutrófilos (Tabla 8).

Neutropenia postinfecciosa

Se consideran la causa más frecuente de neutropenia en nuestro medio.

La aparición de neutropenia después de una infección vírica es relativamente frecuente, sobre todo en la infancia, y suele resolverse en pocos días o semanas. Se atribuye a una disminución en la producción y distribución, o por destrucción aumentada de neutrófilos. Se han descrito en pacientes afectados de sarampión, rubéola, varicela, hepatitis A y B, mononucleosis infecciosa, gripe, enfermedad de Kawasaki e infección por VIH.

Se ha observado neutropenia moderada en algunas infecciones bacterianas (estafilocócicas, estreptocócicas, salmonelosis, brucelosis, tuberculosis) e infecciones causadas por protozoos (paludismo, leishmaniosis). Se han descrito neutropenias graves en relación a sepsis sobre todo por bacterias gramnegativas.

Neutropenia por fármacos

Los fármacos citotóxicos utilizados para el tratamiento quimioterápico del cáncer y como inmunosupresores provocan con frecuencia neutropenia por disminución de la producción celular por toxicidad hematopoyética, aunque generalmente no producen una neutropenia aislada, sino que se asocian a pancitopenia. Estos fármacos son una de las causas más frecuentes de neutropenia en nuestro medio en la actualidad.

Numerosos fármacos y diferentes productos químicos se han implicado en el desarrollo de neutropenia aislada por reacciones no predecibles o idiosincrásicas (Tabla 9).

Se han descrito dos mecanismos principales de neutropenia inducida por fármacos. El primero se basa en un efecto tóxico dosis dependiente sobre las células hematopoyéticas por interferencia con la síntesis proteica o la replicación celular. Algunos fármacos prototipo de este mecanismo serían las fenotiacinas, antitiroideos, cloranfenicol y clozapina. El segundo mecanismo se basa en reacciones de tipo alérgico o inmunológico, que no es dosisdependiente, y está mediado por anticuerpos o por inmunocomplejos. La penicilina, sales de oro o quinidina serían representantes de este mecanismo.

Neutropenia autoinmune

La presencia de anticuerpos antineutrófilo, autoanticuerpos e inmunocomplejos son la base fisiopatológica de las neutropenias autoinmunes. Producen una alteración de la distribución y un recambio celular acelerado.

Neutropenia neonatal aloinmune. Se observa en neonatos por el paso transplacentario de anticuerpos maternos.

Neutropenia autoinmune. Se produce por la presencia de anticuerpos contra antígenos de superficie de los neutrófilos. El diagnóstico se basa en la detección de estos anticuerpos por diferentes técnicas (aglutinación, inmunofluorescencia, etc.), aunque en ocasiones su detección es difícil.

Lupus eritematoso sistémico. Un 60% de los pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico tiene leucopenia. Es frecuente la presencia de neutropenia moderada, acompañada de linfopenia, monocitopenia, anemia, trombocitopenia y ligera esplenomegalia. Existe un aumento de inmunoglobulinas en la superficie de los neutrófilos y formación de inmunocomplejos. Generalmente no se asocia a un aumento del riesgo de infecciones excepto en pacientes en tratamiento inmunosupresor.

Tabla 4. Causas de linfocitosis

Infecciones:

- Mononucleosis infecciosa.
- Otras infecciones virales: citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela - zóster, virus Coxsackie, virus herpes 6, adenovirus, rubéola, sarampión, hepatitis, parotiditis.
- Tosferina.
- Toxoplasmosis.
- Brucelosis.
- Tuberculosis.
- Fiebre tifoidea.
- Sífilis secundaria.

Inflamación crónica.

Linfocitosis transitoria por estrés.

Colagenosis y enfermedades autoinmunes.

Tóxicos: Tabaquismo, consumo de drogas, exposición crónica a tóxicos.

Fármacos: Tetraciclinas.

Neoplasias: Carcinomas y linfomas (principalmente la enfermedad de Hodgkin). Leucemia linfocítica aguda y crónica. Timoma.

Linfocitosis policlonal persistente idiopática.

Artritis reumatoide. Síndrome de Sjögren. Síndrome de Felty. La leucopenia es un hallazgo inusual en la artritis reumatoide (3%). Aproximadamente un 1% de los pacientes asocian artritis deformante, esplenomegalia y leucopenia, hallazgos que caracterizan el Síndrome de Felty. El riesgo de infección es bajo. Hasta un 30% de los pacientes con Síndrome de Sjögren tienen leucopenias moderadas con recuento diferencial normal y es infrecuente el desarrollo de neutropenia grave.

Las opciones de tratamiento en estas entidades incluyen inmunosupresores, corticoides, factores estimuladores de colonias granulocíticas y esplenectomía, aunque la respuesta a estas medidas es variable y poco predecible.

Neutropenia por déficit nutritivo

En los estados carenciales y patologías con déficit de vitamina B₁₂, folatos o cobre se puede observar neutropenia por mielopoyesis ineficaz.

Neutropenia por marginación aumentada (activación de complemento)

Se produce por una activación del complemento (C5a) que aumenta la adherencia y agregación de neutrófilos y provoca una redistribución del compartimiento circulante al marginal. Los neutrófilos atrapados en la circulación pulmonar pueden provo-

Tabla 5. Causas de monocitosis

Infecciones:

- Infecciones crónicas, tuberculosis, brucelosis, infecciones fúngicas, endocarditis, sífilis, leishmaniasis, malaria, fiebre tifoidea y paratifoidea, virus (varicela, dengue). Recuperación de infecciones agudas.

Neutropenia crónica:

- Fases de recuperación de las agranulocitosis, neutropenia cíclica familiar.

Inflamatorias:

- Enfermedad inflamatoria intestinal, esprue, colitis granulomatosa, sarcoidosis.

Cirrosis hepática.**Neoplasias:**

- Linfomas, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, carcinomas, síndromes mielodisplásicos, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mielomonocítica crónica.

Otras:

- Postesplenectomía, anemias hemolíticas, púrpura trombocitopénica.

car infiltrados pulmonares. Se ha descrito en pacientes hemodializados, quemados y después de reacciones transfusionales.

Neutropenia por hiperesplenismo

Cualquier causa de crecimiento del bazo puede determinar una neutropenia aislada, aunque generalmente se asocia a anemia y trombopenia. Se produce por un atrapamiento y secuestro mecánico de las células sanguíneas en el bazo. Se mantiene la distribución porcentual normal del recuento celular leucocitario porque la barrera mecánica esplénica secuestra las diferentes poblaciones leucocitarias en la misma proporción.

Neutropenias congénitas o crónicas

Son un grupo de entidades infrecuentes, asociadas a defectos congénitos, que debutan en etapas precoces de la vida.

Algunas de estas formas se pueden detectar en la edad adulta como la neutropenia cíclica. Es una enfermedad de herencia autosómica dominante o esporádica caracterizada por episodios recurrentes de neutropenia grave normalmente en ciclos de 21 días. Se suele diagnosticar en la infancia. Los períodos de neutropenia duran de 3 a 6 días y se acompañan de malestar, anorexia, fiebre, adenopatías y ulceraciones de mucosas. El tratamiento con factores estimuladores de colonias granulocíticas es efectivo.

La neutropenia crónica idiopática se ha considerado una enfermedad adquirida por su debut en la edad adulta, aunque algunos casos podrían haber pasado desapercibidos desde la infancia. Los pacientes tienen una alteración aislada del recuento de neutrófilos y no se observa esplenomegalia, anticuerpos antineutrófilo, alteraciones cromosómicas o rasgos mielodisplásicos. El examen de la médula ósea puede ser normal o mostrar alteraciones en el número de células precursoras granulocíticas o en diferentes etapas de la maduración, lo que sugeriría una granulopoyesis ineficaz. La gravedad de esta entidad está relacionada con la severi-

Tabla 6. Causas de eosinofilia

Reacciones alérgicas a fármacos:

- AAS, yoduros, penicilina, cefalosporinas, sulfamidas, nitrofurantoína.

Otros cuadros alérgicos:

- Asma, enfermedad del suero, vasculitis alérgica, fiebre del heno, edema angioneurótico, alergias alimentarias, rinitis extrínseca.

Terapias con interleuquinas (IL 1, IL 2, IL 3 e IL 5).**Parasitosis:**

- Sobre todo las infestaciones por Helmintos.

Dermopatías:

- Pénfigo, penfigoide, eccemas, atopia, dermatitis herpetiforme.

Inflamatorias:

- Enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria Intestinal, enfermedad celíaca, sarcoidosis, Churg-Strauss.

Neoplasias:

- Linfomas T, enfermedad de Hodgkin, histiocitosis de células de Langerhans, carcinomas (pulmón, estómago, páncreas, ovario o útero), síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide crónica, leucemia aguda linfoblástica.

Síndromes hipereosinófilos:

- Síndrome de Loeffler, eosinofilia pulmonar tropical, endocarditis de Loeffler, leucemia eosinófila, síndrome eosinofílico idiopático.

Otras:

- Rechazo de trasplantes, diálisis, algunas infecciones virales (HIV, HTLV - II), picaduras de insectos y serpientes, anemia perniciosa.

Infrecuentes:

- Síndrome de Job, enfermedad granulomatosa crónica, eosinofilia familiar de herencia recesiva.

dad de la neutropenia y las alteraciones del examen medular. El tratamiento con factores estimuladores de colonias granulocíticas es efectivo en los pacientes con infecciones recurrentes.

Diagnóstico y aproximación clínica al paciente con neutropenia

Los pacientes con neutropenia grave se presentan con fiebre y malestar general, odinofagia y signos inflamatorios mucocutáneos. Es una urgencia clínica y requiere la obtención de muestras para cultivo microbiológico, instauración de medidas de soporte y antibioticoterapia precoz.

La historia clínica debe incidir en el antecedente de exposición a fármacos o tóxicos, la presencia de infecciones previas de repetición y el uso previo de antibióticos, así como intentar establecer el tiempo de evolución de la neutropenia (cronicidad). En la exploración física debe prestarse especial atención a la presencia de adenopatías, esplenomegalia o dolor a la palpación ósea y examinar cuidadosamente piel y mucosas para descartar lesiones ulceradas o abscesos. Los signos y síntomas habituales de las infecciones pueden estar disminuidos o ausentes en los pacientes neutropénicos como resultado de

Tabla 7. Causas de basofilia

Alérgicas:

- Urticaria, alergias alimentarias, medicamentosas

Fármacos:

- Estrógenos, antitiroideos

Endocrinopatías:

- Diabetes mellitus, hipotiroidismo

Inflamatorias:

- Autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal

Neoplásicas:

- Carcinoma de pulmón, leucemia mieloide crónica

Infecciones víricas:

- Influenza, Viruela, Varicela

Otras:

- Insuficiencia renal crónica, irradiación, policitemia vera

una disminución de la respuesta inflamatoria, por lo que la exploración y la interpretación de las exploraciones complementarias deben ser especialmente cuidadosas. Las infecciones en estos pacientes tienen una mayor facilidad para diseminarse y conferir una mayor gravedad.

El examen de laboratorio debe incluir un hemograma completo y un recuento manual de la fórmula leucocitaria. El examen de la extensión de sangre periférica y el examen de médula ósea debe valorar la presencia de células anormales, linfocitos atípicos o rasgos mielodisplásicos. El examen medular es una ayuda incuestionable para establecer el mecanismo fisiopatológico de la neutropenia al valorar la celularidad, distribución, diferenciación y alteraciones morfológicas de los diferentes compartimientos medulares.

Otros estudios a tener en cuenta serían la determinación de anticuerpos antineutrófilo y, en casos de neutropenia crónica, la determinación de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide u otros marcadores serológicos de enfermedades autoinmunes, así como factores implicados en neutropenias carenciales (vitamina B₁₂, folatos, cobre,...).

Principios generales de tratamiento de la neutropenia

El manejo de la neutropenia se basa en el tratamiento de la patología de base si se conoce y en la aproximación de la cronicidad y gravedad de la neutropenia.

En términos generales, el abordaje inicial de la neutropenia se basa en una serie de medidas orientadas a disminuir el riesgo de infección y en la detección y tratamiento de las infecciones cuando éstas ocurren. Las medidas preventivas incluyen una correcta higiene dental y de la cavidad oral, una correcta higiene de la región perianal y métodos para evitar la constipación, y el cuidado de la piel para evitar erosiones o heridas. A pesar de estas precauciones, el desarrollo de infecciones es prácticamente inevitable en pacientes con neutropenias crónicas y/o graves. La rápida sospecha clínica y el inicio de medidas de soporte y tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma precoz, son las bases del tratamiento de estos pacientes.

Tabla 8. Causas de neutropenia

Neutropenias secundarias o adquiridas:

- Infecciones
- Fármacos, sustancias químicas, radiación
- Neutropenia inmune
- Nutricional
- Asociada a activación del complemento
- Secuestro esplénico
- Enfermedades infiltrativas: Neoplasias (pulmón, mama, próstata, estómago, linfomas, leucemia). Fibrosis. Metaplasia mieloide agnógena. Policitemia vera. Leucemia mieloide crónica

Tabla 9. Fármacos asociados a neutropenia

Analgésicos y antiinflamatorios:

- Indometacina*, pentazocina, paracetamol, pirazolonas (dipirone, fenilbutazona)

Antibióticos:

- Cefalosporinas, cloranfenicol, clindamicina, estreptomycin, gentamicina, isoniazida, penicilina y penicilinas semisintéticas, rifampicina, sulfonamidas, tetraciclinas, trimetoprim - sulfametoxazol, vancomicina

Anticonvulsivantes:

- Carbamacepina, fenitoína

Antidepresivos:

- Amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina

Antagonistas H₂:

- Cimetidina, ranitidina

Antipalúdicos

- Cloroquina, dapsona, pirimetamina, quinina

El desarrollo de factores recombinantes estimuladores de colonias granulocíticas ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con neutropenia congénita o crónica. Actúan estimulando la proliferación y diferenciación de los precursores de neutrófilos (G - CSF) o de granulocitos y monocitos (GM - CSF). Están indicados en las siguientes situaciones: en el trasplante de médula ósea; en la preparación del trasplante para movilizar las células madre de la médula ósea a la sangre periférica; en neutropenias congénitas o crónicas; en pacientes seleccionados con síndromes mielodisplásicos, combinados con eritropoyetina.

En los casos de neutropenia inducida por fármacos quimioterápicos, la recuperación de la neutropenia es más rápida con el uso de estos factores, pero el tratamiento no reduce la probabilidad de ingreso por episodios febriles ni aumenta la supervivencia. Por ello, se recomienda el uso de factores estimuladores sólo en aquellas circunstancias en las que la intensidad de la dosis de la quimioterapia tiene un impacto en la supervivencia además de alguna de las siguientes situaciones: antecedente de neutropenia grave en ciclos previos de tratamiento; probabilidad alta de mielosupresión prolongada; cuando la presencia de neutropenia persistente interfiere en el esquema de quimioterapia.

Leucopenias no neutropénicas

Son aquellas leucopenias causadas por un descenso en el número de linfocitos, monocitos, basófilos o eosinófilos y son mucho menos frecuentes que las leucopenias neutropénicas.

Linfopenia

Se define cuando la cifra de linfocitos es menor a $1,0 - 1,5 \times 10^9$ células/l o menos de un 15% del recuento diferencial leucocitario y se considera que es grave si es inferior a $0,7 \times 10^9$ células/l. Se asocia a la mayoría de infecciones incluyendo la tuberculosis y malaria, y a procesos agudos como la insuficiencia cardíaca, neumonía o pancreatitis. Su aparición en relación a procesos agudos se explicaría por la elevación secundaria de los niveles de cortisol en plasma y esto mismo explicaría también la aparición de linfopenia en los pacientes tratados con glucocorticoides. Se ha observado en infecciones crónicas como la infección por VIH, procesos inflamatorios como el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo, la enteropatía pierde proteínas, síndromes de inmunodeficiencia y en procesos neoplásicos como linfomas y carcinomas. También se ha descrito en relación a la exposición a la quimioterapia, el tratamiento con globulinas antilinfocíticas, a la radioterapia o a determinados procedimientos como la colocación de un drenaje torácico. La linfopenia en sí misma no se asocia a un cuadro clínico específico y su forma de presentación variará en función de la fisiopatología de la enfermedad que la provoque. Dado que la linfopenia habitualmente aparece como consecuencia de una enfermedad subyacente, será primordial el diagnóstico y tratamiento de dicha patología para poder resolverla.

Eosinopenia

La eosinopenia (y la basofilopenia) se asocia a situaciones de estrés como infecciones agudas, heridas graves o neoplasias diseminadas. En dichos procesos se liberarían sustancias como las prostaglandinas, la adrenalina o los glucocorticoides que podrían inducir eosinopenia. Otros textos postulan la aparición, durante los procesos agudos de estrés, de una cascada de reacciones a nivel vascular y medular que llevarían a la aparición de eosinopenia. Por ello, ante la falta de eosinopenia durante una infección aguda (típicamente descrito en la fiebre tifoidea y la brucelosis) habría que plantearse la posibilidad de que coexista una insuficiencia suprarrenal o un síndrome mie-

loproliferativo primario. Asimismo el tratamiento con glucocorticoides o la administración de adrenalina podrían provocar la aparición de eosinopenia.

Basofilopenia

Su aparición se asocia al síndrome de Cushing, al hipertiroidismo o al tratamiento anticoagulante prolongado con heparina y a procesos agudos. También se ha descrito la basofilopenia hereditaria.

Monocitopenia

Es la leucopenia menos frecuente y se define cuando el número de monocitos es menor de $0,2 \times 10^9$ células/l o menor del 3% de la fórmula leucocitaria. Se puede observar en el tratamiento con glucocorticoides, en la anemia aplásica y en la tri-leucemia.

Bibliografía

- Skubitz, KM. Neutrophilic leukocytes. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th edition. Ed. Lippincot, Williams and Wilkins, 1998:300-50.
- Paraskevas F. B lymphocytes. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th edition. Ed. Lippincot, Williams and Wilkins, 1998:464-96.
- West JB. Linfocitos y respuesta inmune. En Best y Taylor (eds): Bases fisiológicas de la práctica médica, 12ª Edición. Ed. Panamericana, 1990:430-44.
- Grover C, Bagby Jr. Leukopenia and leukocytosis. In Goldman (ed.): Cecil Medicine, 23rd edition. Saunders Elsevier, 2007:1031-41.
- Dale DC. Neutropenia and neutrophilia. In Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. (eds.): Williams Hematology, 6th Edition. McGraw-Hill Publ Comp, 2001:823-834.
- Freidenberg WR. Alteraciones cualitativas y cuantitativas de los granulocitos. En Mazza J (ed.): Hematología clínica, 3ª Edición. Editorial Marban, 2004:187-200.
- Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc* 2005;80(7):923-36.
- Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, et al. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematology* 2006;76(6):516-20.
- Madhusoodanan S, Cuni L, Brenner R, et al. Chronic leukocytosis associated with clozapine: a case series. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):484-8.
- Schouten HC. Neutropenia management. *Ann Oncol* 2006;17 (suppl 10):85-89.

Evaluación de las alteraciones comunes de las plaquetas

J. Sánchez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Virgen de Camino. Pamplona.

Introducción

Las plaquetas se forman a partir de los megacariocitos de la médula ósea. La concentración normal es de $150 \times 10^9/l$. Su vida media es de 9 días, eliminándose por el bazo al cabo de ese tiempo. Mientras están circulando en el torrente circulatorio van a jugar un papel primordial en la hemostasia primaria y en la trombosis. Cuando se produce una lesión en el endotelio vascular, se van a adherir al subendotelio y, mediante una serie de pasos, se va a formar un agregado plaquetar. Esta fase, denominada hemostasia primaria, se completará con la hemostasia secundaria, en la que se activa localmente la coagulación, hasta producirse una red de fibrina con células sanguíneas, que van a sellar la lesión vascular. Cualquier alteración en el número (trombopenia o trombocitosis), o en la función de las plaquetas (trombopatía), pueden comprometer esta actividad de reparación vascular. La expresión clínica de estos trastornos será un sangrado de piel (petequias, equimosis), o de mucosas (epistaxis, gingivorragias, hemorragia intestinal), menorragias o excesiva hemorragia postparto. A veces, sin embargo, puede cursar sin manifestaciones clínicas.

Para entender los trastornos plaquetarios, debemos saber que estas células tienen tres funciones principales: a) adhesión a la superficie subendotelial de un vaso sanguíneo lesionado, fenómeno conocido como adherencia, b) unión a otras plaquetas, o agregación y, finalmente, c) apoyo de las reacciones enzimáticas de la cascada de la coagulación. Los trastornos plaquetarios cualitativos se producen cuando falla alguna de estas fases.

El anclaje del agregado plaquetar a la pared del vaso se produce gracias al factor de von Willebrand (FvW), que se liga a las plaquetas a través del complejo plaquetario GpIb/IX, presente en su superficie. Es fácil entender que cualquier fallo en el complejo plaquetario GpIb/IX o del FvW van a dar lugar a un defecto de la adhesión plaquetar. Como ya se ha dicho, además de adherirse al vaso, las plaquetas se adhieren entre sí (agregación), formando el tapón hemostático inicial. Para ello, las plaquetas se deben activar, produciéndose un cambio morfológico, con formación de pseudópodos, y una liberación del contenido de los gránulos α (FvW, factor 4 plaquetario, β -tromboglobulina, trombospondina, factor de crecimiento derivado de plaquetas) y de los gránulos δ (calcio, serotonina, ATP, ADP) y la formación del receptor del fibrinógeno. Existen una serie de activadores plaquetarios (difosfato de adenosina,

colágeno, epinefrina, trombina) que se unen a los receptores de la superficie plaquetar, induciendo aumento de calcio citosólico y activación enzimática. La fosfolipasa A2 moviliza el ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana para iniciar la vía de las prostaglandinas. La ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en el endoperoxido de prostaglandina PGH₂, y la sintetasa de tromboxano convierte al PGH₂ en tromboxano A₂ (TXA₂), un estimulante plaquetario más potente todavía. Otra vía enzimática, la proteína - cinasa C, induce a las plaquetas a liberar los gránulos que contienen productos bioactivos y proteínas vitales para el proceso de hemostasia y reparación del vaso sanguíneo. La producción de TXA₂ y la liberación del contenido granular son necesarios para la formación de agregados plaquetarios. Sin embargo, la agregación no puede ocurrir hasta que se forma el receptor del fibrinógeno. La proteína cinasa C favorece también un cambio conformacional en las glucoproteínas plaquetarias GpIIb y GpIIIa en la superficie de las plaquetas para formar el complejo plaquetario GpIIb/IIIa, que es el receptor del fibrinógeno. El fibrinógeno se une a los receptores en las plaquetas adyacentes, y este puente de fibrinógeno mantiene unidas a las plaquetas. Sin el receptor plaquetario GpIIb/IIIa y el fibrinógeno no ocurre agregación. Cualquier defecto en los pasos metabólicos mencionados dará lugar a trastornos de la agregación plaquetar. Hay que reseñar que, a veces, nosotros intervenimos en esta fase buscando un beneficio clínico.

Finalmente, las plaquetas apoyan las reacciones enzimáticas que crean el coágulo de fibrina. Contribuyen a los sitios de unión para los factores de coagulación, liberan proteínas de sus gránulos, y proporcionan una superficie de fosfolípidos apropiada para las reacciones. La actividad coagulante es parte de la hemostasia secundaria y sirve para reforzar el tapón plaquetario creado durante la hemostasia primaria.

Mientras que las plaquetas sean funcionalmente normales, no se producirán trastornos de la hemostasia primaria, siempre que el número de células sea suficiente. Por encima de $50 \times 10^9/l$ no se suelen producir fenómenos hemorrágicos. Entre 10 y $50 \times 10^9/l$ plaquetas, los fenómenos de sangrado, si los hay, son leves. Por debajo de $10 \times 10^9/l$, la incidencia de hemorragias aumenta y pueden ser potencialmente graves. Las formas de sangrado más frecuente son hemorragias mucocutáneas; sin embargo es excepcional la hemorragia articular, como ocurre a veces cuando falla la hemostasia secundaria.

En este capítulo vamos a repasar los principales trastornos plaquetarios, tanto congénitos como adquiridos. Debido al número de estos trastornos y la complejidad de su clasificación, hemos obviado algunas formas de diagnóstico en la infancia, o sin traducción clínica relevante (Tabla 1).

Trombocitosis

Cuando la cifra de plaquetas es superior a $450 \times 10^9/l$ hablamos de trombocitosis y puede ser primaria o reactiva a otro proceso.

Primarias

La cifra de plaquetas suele estar aumentada en los síndromes mieloproliferativos, fundamentalmente en la trombocitemia esencial, con cifras superiores a $1.000 \times 10^9/l$. En estas circunstancias, se pueden producir episodios trombóticos, aunque las alteraciones cualitativas plaquetarias presentes en estos cuadros (defectos de gránulos plaquetarios o de procesos de liberación tras activación; consumo de FvW), pueden ocasionar también complicaciones hemorrágicas.

Reactivas

La trombocitosis reactiva generalmente es inferior a $800 \times 10^9/l$, y se asocia a esplenectomía, tumores, hemorragias, cuadros inflamatorios o ferropenia. No suele tener consecuencias clínicas relevantes.

Trastornos congénitos de la función plaquetaria

Los trastornos congénitos de la función plaquetaria pueden dividirse en tres categorías: a) anomalías de las glucoproteínas, b) trastornos de la transducción de la señal y secreción (liberación), y c) actividad coagulante anormal. Todos estos trastornos plaquetarios se presentan con hallazgos clínicos similares y una historia familiar detallada ayuda a determinar si estamos ante un trastorno plaquetario hereditario. No obstante, la ausencia de dicha historia no lo excluye.

Anomalías de la adhesión y de la agregación plaquetaria

Los trastornos de las glucoproteínas implicadas en la adhesión y agregación plaquetar son raros. Los más frecuentes son el síndrome de Bernard - Soulier (SBS) y la trombostenia de Glanzmann (TG). En el síndrome de Bernard - Soulier, enfermedad autosómica recesiva, se produce un defecto del complejo glucoproteico de la membrana plaquetaria GPIb/IX/V, receptor que interviene en la adhesión de la plaqueta al endotelio a través de su unión al FvW. En general, los enfermos homocigotos presentan un cuadro clínico de sangrado mucoso grave, mientras que los heterocigotos son asintomáticos, pero presentan niveles reducidos de GPIb/IX/V y moderada trombopenia, con una doble población de plaquetas, una de ellas gigante. Por el contrario, en la trombostenia de Glanzmann la población plaquetaria es normal, pero se objetiva una alteración en la agregación plaquetar, debido a un defecto en la formación de puentes de fibrinógeno entre complejos IIb/IIIa. También se transmite de forma autosómica recesiva, y se manifiesta clínicamente en los sujetos homocigotos, de forma

similar al síndrome de Bernard - Soulier. En ambos casos, la presentación clínica es parecida, con hemorragia quirúrgica, epistaxis, equimosis, menorragia, hemorragia gingival, y menos frecuentemente, hemorragia gastrointestinal. Las hemartrosis y las hemorragias en el sistema nervioso central son raras, a menos que sean precipitadas por traumatismos.

A nivel de laboratorio, en ambos procesos se observa un tiempo de sangrado prolongado (> 20 minutos), aunque en grado variable. En el SBS hay una deficiente aglutinación plaquetaria inducida con ristocetina, pero la agregación plaquetaria inducida por otros agentes (ADP, adrenalina o colágeno) es normal o está mínimamente alterada. El análisis de la expresión de GP de membrana (mediante ensayos de unión con anticuerpos específicos marcados radiactivamente, por citometría de flujo, o por electroforesis) confirman la disminución o ausencia de GPIb/IX/V. En la TG se puede demostrar también un tiempo de hemorragia prolongado, con ausencia o disminución de la retracción del coágulo, y un defecto en la agregación en presencia de diferentes agonistas plaquetarios (trombina, colágeno, ADP y ácido araquidónico).

El tratamiento de estos pacientes se basa en el riesgo traumático. El uso de fármacos antifibrinolíticos o de desmopresina puede ser útil en algunos individuos con SBS. También puede ser útil la infusión de factor VIIa para detener la hemorragia. Ante cirugía con riesgo de hemorragia, o en procesos hemorrágicos graves, el tratamiento será la transfusión de concentrados de plaquetas.

En este grupo de trombocitopatías hereditarias, mencionaremos también a la enfermedad de pseudo - von Willebrand, secundaria a un trastorno funcional del complejo Ib/IX/V. Este complejo presenta una gran capacidad de unión al FvW plasmático, lo que conduce a su aclaramiento plasmático, y a la agregación plaquetaria espontánea.

La presentación clínica suele ser en forma de episodios hemorrágicos de suave a moderada intensidad, generalmente mucocutáneos

El hallazgo de laboratorio es una hiperagregabilidad plaquetar en respuesta a dosis bajas de ristocetina, trombopenia leve, un tiempo de sangrado alargado, y niveles disminuidos de FvW.

El abordaje terapéutico es similar al SBS y a la TG.

Trastornos de la secreción de las plaquetas y la transducción de la señal

Los pacientes con anomalías de secreción de las plaquetas y de la transducción de la señal son un grupo heterogéneo de pacientes con respuestas alteradas de agregación y secreción del contenido de los gránulos.

Estos trastornos pueden ser por defectos de almacenamiento en los gránulos α (síndrome de la plaqueta gris), en los gránulos δ (gránulos densos), o en los gránulos α y δ , o defectos de transducción de la señal, por trastornos de la vía de las prostaglandinas, o trastornos de liberación y secreción. El 80% de los casos pertenecen a este último grupo. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas para la TG y el SBS, pero más leves.

Tabla 1. Principales alteraciones plaquetarias

Trombopatías congénitas	Trombopenias adquiridas	Trombopatías adquiridas
a) Anormalidades de las glucoproteínas (Gp) Trombastenia de Glanzmann - GpIIb/IIIa Síndrome de Bernard - Soulier - GpIb/IX/V Enfermedad de pseudo - von Willebrand - GpIb Defecto en la unión de colágena - GpIa/IIa, GpIV, GpVI Defecto en la unión de fibronectina - GpIc/IIa (VLA - 5)	Por defectos de producción <i>Ocupación medular</i> Linfomas Leucemias Mieloma múltiple Metástasis Mieloma múltiple Mielofibrosis	Insuficiencia renal crónica Insuficiencia hepática crónica Enfermedades hematológicas: síndromes mieloproliferativos, mielodisplasia Fármacos: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, betalactámicos Daño mecánico: hemodiálisis, circulación extracorpórea
b) Defectos de la secreción de las plaquetas y la transducción de la señal <i>Defectos de almacenamiento</i> Deficiencia de gránulos densos (δ) Deficiencia de gránulos α (síndrome de la plaqueta gris) Deficiencia combinada de gránulos δ y α Defectos de liberación o secreción (defectos de transducción de la señal) Defectos en los receptores de los agonistas (difosfato de adenosina, trombina, epinefrina) Defectos en la movilización de calcio Defectos en la activación de la proteína G Defectos en el metabolismo del fosfatidilinositol Defectos en la fosforilación de las proteínas	<i>Daño medular</i> Radioterapia Quimioterapia Insuficiencia medular Anemia de Fanconi	
<i>Anormalidades de la vía de las prostaglandinas</i> Defectos en la producción de ácido araquidónico (defecto de fosfolipasa A2) Deficiencia de ciclooxigenasa Deficiencia de tromboxano sintetasa Falta de respuesta al tromboxano A2	<i>Alteración en la maduración de los megacariocitos</i> Síndromes mielodisplásicos Infecciones (parvovirus, VIH, sarampión, citomegalovirus, Epstein - Bar, dengue) Cuadros carenciales: hierro, folatos o vit B12 Tóxicos: alcohol Fármacos: hidroclorotiazida, estrógenos, fenilbutazona, cloranfenicol	
c) Trastornos de la actividad coagulante Síndrome de Scott - unión defectuosa del factor Va - Xa a la superficie de la plaqueta Defectos en la interacción entre las plaquetas y la coagulación	Por aumento de destrucción <i>Trombopenias inmunes</i> Púrpura trombopénica idiopática (PTI)	
	<i>Trombopenias aloinmunes</i> Púrpura postransfusional Púrpura neonatal aloinmune	
	<i>Trombopenias inmunes secundarias</i> Enfermedades autoinmunes: LES, síndrome de Evans Fármacos: heparina, sales de oro, quinina, quinidina, penicilinas, fenitoína, cimetidina, digoxina, ácido valproico, α - interferón, etc. Síndromes linfoproliferativos Infecciones: virus, bacterias, protozoos	
	<i>Trombopenias no inmunes</i> Microangiopáticas: CID, PTT, SHU Síndrome de HELLP Infecciones Hiperesplenismo Destrucción en grandes vasos/corazón Síndrome Kasabach - Merrit Cardiopatías congénitas o adquiridas By - pass cardiopulmonar, catéteres, prótesis	

LES = Lupus eritematoso sistémico; PTT = Púrpura trombótica trombopénica; SHU = Síndrome hemolítico urémico

Los defectos de secreción pueden deberse a múltiples anormalidades de los receptores de superficie, las vías de segundos mensajeros, o las vías de enzimas internas. Se han descrito defectos en los receptores para colágeno, ADP, epinefrina y TXA2. Los defectos en la activación plaquetaria temprana pue-

den estar presentes en este grupo de pacientes. En algunos pacientes se ha sugerido un defecto en la movilización del calcio, pero esto es difícil de confirmar. Los estudios de agregación plaquetaria pueden ser normales o mostrar alteraciones dependiendo del defecto.

El tiempo de sangrado por lo general está aumentado y, sobre todo, se incrementa de forma marcada tras la ingesta de AAS. Generalmente, se observa ausencia de la segunda onda de agregación tras activación con ADP o epinefrina, y una disminución de la agregación al colágeno o trombina. El diagnóstico se realiza demostrando la deficiencia de gránulos por medio de microscopía electrónica.

Actividad coagulante plaquetaria anormal

La actividad coagulante plaquetaria anormal produce defectos en la formación del coágulo de fibrina. Cuando las plaquetas se activan, se externalizan los fosfolípidos de carga negativa, que permiten el ensamblaje de los complejos procoagulantes y, finalmente, la generación local de trombina, y subsiguientemente de la fibrina, que da lugar al trombo rojo. En el síndrome de Scott, trastorno autosómico recesivo, se ha podido demostrar un déficit de algunas de las enzimas involucradas en la externalización de los fosfolípidos de carga negativa. Estos trastornos son muy difíciles de estudiar y probablemente son responsables de muchos de los trastornos hemorrágicos que no pueden explicarse por los estudios rutinarios de agregación plaquetaria o los cribados de la coagulación.

En estos pacientes, la capacidad de formar trombos estables está disminuida, lo que favorece una sintomatología hemorrágica que incluye el sangrado excesivo tras extracciones dentarias, traumatismos, o cirugía, epistaxis y hematomas. El tratamiento se basa en la transfusión de plaquetas o sangre.

Trastornos adquiridos

Trastornos cuantitativos

Trombopenias

Hablamos de trombopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a $150 \times 10^9/l$, y cuando aparece en la edad adulta, sospecharemos inicialmente un trastorno adquirido, más que un proceso congénito. En recién nacidos, sospecharemos una trombopenia neonatal aloinmune o púrpura trombopénica idiopática (PTI), debido a la supresión medular por un proceso infeccioso, o al paso de anticuerpos antiplaquetarios maternos a través de la placenta. En niños, las causas más frecuentes son las infecciones víricas o el aumento de la destrucción plaquetaria. Por el contrario, en los ancianos debemos pensar, en primer lugar, en un defecto en la producción medular.

Trombopenias por defectos de producción

Existen diversos mecanismos, pero el resultado final común a todos ellos es una disminución en la salida de plaquetas al torrente circulatorio. Este déficit productivo puede deberse a una ocupación medular por otros grupos celulares, como puede ocurrir en los linfomas, leucemias, mieloma, metástasis de órgano sólido, o en la mielofibrosis. Otras veces se debe a lesión medular, como ocurre con la radioterapia y la quimioterapia, en la insuficiencia medular o en la anemia de Fanconi. Las alteraciones en la maduración de los megacariocitos también inducirán trombopenia. Este grupo de causas es heterogéneo, pues incluye síndromes mielodisplásicos, procesos infecciosos (VIH, parvovirus, sarampión, citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, dengue), cuadros carenciales (hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico), fármacos (hidroclorotiazida, estrógenos, cloranfenicol, fenilbutazona) y tóxicos, como el

Tabla 2. Historia clínica en un paciente con un trastorno de las plaquetas

Antecedentes familiares de hemorragias

Antecedentes personales

¿Cuándo?

¿Cuánto?

¿Cómo?

Localización y tipo de sangrado

¿Siempre en el mismo sitio?

¿En las mucosas o en los músculos o articulaciones?

¿Fluye constantemente?; ¿sangrado tardío?

Indagar enfermedades coexistentes

Enfermedad renal

Enfermedad hepática

Coagulopatía/coagulación intravascular diseminada

Infecciones (agudas y crónicas)

Indagar tratamientos concomitantes

AAS y otros antiagregantes plaquetarios

Antiinflamatorios no esteroideos

Anticoagulantes

Tabla 3. Alteraciones en el recuento y morfología plaquetar

Más de $1.000 \times 10^9/l$: Trombocitosis esencial

Gigantes: síndrome de Bernard - Soulier o anomalía de May - Hegglin

Grandes: pseudoenfermedad de von Willebrand o síndromes mielodisplásicos

Pequeñas: síndrome de Wiskott - Aldrich

Aglutinadas: paraproteinemias

Grises: deficiencia de gránulos - α

alcohol. Ocasionalmente puede deberse también a la disminución de megacariocitos, como ocurre en la amegacariocitosis primaria y en la trombopenia cíclica.

El tratamiento general de estas trombopenias es el de la enfermedad de base, del cuadro carencial o de la eliminación del tóxico sospechoso y el suplemento de los factores deficitarios. La presencia de hemorragias significativas debe ser tratada con concentrados de plaquetas.

Trombopenias por aumento de destrucción inmunomediada y no inmunomediada

Trombopenias inmunes

La destrucción acelerada de plaquetas puede producirse por un mecanismo inmunológico, mediado por autoanticuerpos o por aloanticuerpos.

Trombopenias autoinmunes. Las plaquetas son destruidas en el torrente circulatorio mediante la fijación de complemento, o son retiradas prematuramente por el sistema monocito-macrofágico, debido a la intervención de anticuerpos específicos antiplaquetarios (trombopenias inmunes primarias), o en el contexto de otros procesos (trombopenias inmunes secundarias). Entre las primarias hay que destacar la púrpura trombopénica idiopática (PTI), la púrpura postransfusional y la púrpura neonatal isoimmune. Entre las secundarias hay que

Tabla 4. Pruebas de coagulación y funcionales plaquetarias

Tiempo de protrombina: disminuido en los defectos de coagulación plaquetaria
Tiempo de tromboplastina parcial activado: prolongado en algunas formas de enfermedad de von Willebrand
Tiempo de trombina: prolongado en las paraproteinemias
Tiempo de sangrado: valora la hemostasia primaria. Es inespecífico
Fibrinógeno sérico: Disminuido en CID, enfermedad hepática, disfibrinogenemia
Productos de degradación del fibrinógeno: aumentados en la CID
Dímero D: Explora la degradación de la fibrina
Antitrombina III (ATIII): Consumo en CID temprana, trombosis venosa profunda/embolia pulmonar, evaluar tratamiento con heparina de bajo peso molecular
Estudios de agregación plaquetaria: se añade un agonista (difosfato de adenosina, epinefrina, ácido araquidónico, TXA2, colágeno, trombina) en sangre total o en plasma rico en plaquetas y se mide la formación de agregados plaquetarios. Son complejos y de difícil interpretación.
Estudios con ristocetina: la ristocetina favorece la agregación de las plaquetas no activadas. Dos tipos de estudio:
1. Aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina: comprueba si el FvW del paciente es capaz de unirse al receptor GpIb/IX en sus propias plaquetas
2. Actividad del FvW: se usan plaquetas ajenas al paciente, por lo que solo se prueba la actividad del FvW

CID = Coagulación intravascular diseminada; TXA2 = Tromboxano A2; FvW = Factor de von Willebrand

pensar en las inducidas por fármacos, las que aparecen en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas y las provocadas por infecciones.

La púrpura trombopénica idiopática (PTI) se caracteriza por una trombopenia asociada a anticuerpos antiplaqueta, en ausencia de otra enfermedad. La médula de estos pacientes es rica en megacariocitos. Se puede presentar de una forma aguda, habitualmente en niños menores de 10 años, después de un proceso infeccioso o una vacunación, con aparición de hematomas, petequias y sangrado de mucosas durante 2 a 8 semanas, o de una forma crónica, en persona de cualquier edad, sin desencadenante aparente y con curso evolutivo fluctuante durante años. La PTI se considera crónica cuando se prolonga más de seis meses. El blanco antigénico mayor de los anticuerpos es la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). Algunos pacientes pueden tener anemia hemolítica autoinmune concomitante.

El diagnóstico es de exclusión; son pacientes con trombopenia adquirida, con un frotis de sangre normal, salvo trombopenia, a veces con plaquetas gigantes, y exploración física sin adenomegalias ni visceromegalias.

Inicialmente el tratamiento debe ser expectante, siempre que el recuento plaquetario sea superior a $20 \times 10^9/l$. Cuando desciende por debajo de ese límite, o son sintomáticas, se emplea prednisona en dosis de 1 - 2 mg/kg/día oral durante 3 semanas en pauta descendente posterior, con una tasa de respuesta completa del 50%. Otra alternativa es la dexametasona, realizando 6 ciclos de 40 mg diarios durante cuatro días cada 28 días. En caso de riesgo vital, o si la cifra de plaquetas es inferior a $10 \times 10^9/l$, se puede usar inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg, 1 día). Las inmunoglobulinas parecen inhibir la depuración fagocítica de las plaquetas cubiertas con anticuerpos. Hay que recordar que el efecto es transitorio. Si el proceso se cronifica y la respuesta a los esteroides es deficiente, se puede plantear la esplenectomía, que es resolutoria en un 70% de los casos. En el 30% restante habrá que valorar tratamiento inmunosupresor con azatioprina, 6 - mercaptopurina o ciclofosfamida; o bien tratamiento periódico con inmunoglobulinas, consiguiéndose una remisión añadida del 50% de estos pacientes. También se ha empleado quimioterapia con vincristina.

En caso de hemorragia importante, se usará transfusión de plaquetas o inmunoglobulinas. En pacientes con alto riesgo hemorrágico se pueden emplear antifibrinolíticos y, en pacientes Rh (+), inmunoglobulina específica anti - D.

Trombopenias aloinmunes. Están desencadenadas por aloanticuerpos que reconocen antígenos específicos sobre la membrana de las plaquetas. Los dos cuadros más conocidos en relación a este mecanismo son la púrpura neonatal aloinmune y la púrpura postransfusional.

La púrpura neonatal aloinmune, se produce cuando existe incompatibilidad de antígenos del sistema plaquetario (HPA) materno - fetal. Al pasar plaquetas del feto a la madre, se producen anticuerpos antiplaquetarios, que atraviesan la placenta y se adhieren a las plaquetas del feto, induciendo una trombopenia neonatal, que se resuelve espontáneamente en 15 - 30 días. Ocasionalmente, las trombopenias neonatales se producen en madres afectas de PTI, por transferencia transplacentaria de anticuerpos antiplaquetarios.

La púrpura postransfusional se caracteriza por la aparición de una trombopenia aguda y grave, aproximadamente 5 - 10 días después de una transfusión sanguínea. La mayoría de los casos son mujeres multíparas a las que se les transfunde por primera vez. Estas pacientes tienen genotipo HPA - 1b/b y se especula que un aloanticuerpo plaquetario anti - HPA - 1a (detectado en la mayoría de los casos), se une a antígenos HPA - 1a de las plaquetas propias, con la consiguiente destrucción de éstas. El cuadro se suele resolver espontáneamente en dos semanas, pero en casos de trombopenia grave, o hemorragias con riesgo vital, se ha demostrado una buena respuesta a la plasmáferesis o al tratamiento con inmunoglobulinas.

Trombopenias no inmunes

Microangiopáticas. En este apartado debemos incluir la púrpura trombótica trombopénica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU) y la coagulación intravascular diseminada (CID).

La púrpura trombótica trombopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU), son dos enfermedades multisistémicas, muy parecidas en sus manifestaciones clínicas. En ambas

Tabla 5. Fármacos hemostáticos

Desmopresina, acetato (intravenosa, subcutánea):

Posología: 0,3 µg/kg en 50 - 100 ml de solución salina normal en 30 - 60 min.

Taquifilaxia después de dos o tres dosis; esperar 3 - 5 días antes de usarla de nuevo.

Restringir líquidos para evitar hiponatremia por su efecto *ADH-like*

Efectos secundarios: rubor, cefalea y náuseas.

Desmopresina en nebulización nasal (1,5 mg/ml)

Posología: una nebulización nasal para un adulto.

Restringir líquidos para evitar hiponatremia por su efecto *ADH-like*

Efectos secundarios: rubor, cefalea y náuseas.

Antifibrinolíticos**Ácido aminocaproico** (intravenoso, suspensión oral, tabletas):

Dosis inicial 4 - 5 g, mantenimiento 2 g cada 4 - 6 h (máximo 1 g/h).

Contraindicado en pacientes con cardiopatía coronaria, hemorragia renal, hemorragia en el sistema nervioso central.

Efectos secundarios: debilidad muscular (rabdomiolisis), insuficiencia renal

Ácido tranexámico (intravenoso, oral)

Posología: 0,5 - 1 g/8h (iv); 1 - 1,5 g/8h (oral)

Se puede acumular

Contraindicado en pacientes con tendencia trombótica

Efectos secundarios: náuseas, vómitos y diarreas

aparece fiebre, trombopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas, insuficiencia renal y fiebre. En los dos casos se produce una oclusión de las arteriolas en distintos territorios y una agregación plaquetaria, desencadenando disfunción orgánica isquémica. En la PTT predomina la afectación neurológica y en el SHU la afectación renal.

En ambos procesos se produce daño endotelial generalizado, con liberación de multímeros de FvW, que son incapaces de degradar por déficit de la proteasa encargada de este proceso. El SHU suele desencadenarse en el contexto de infecciones bacterianas por *Escherichia coli*, *Shigella* o neumococo.

La coagulación intravascular diseminada (CID) se produce por una activación generalizada de la cascada de la coagulación, aumentando el producto final, la fibrina, y produciéndose un consumo masivo de factores de la coagulación y de plaquetas, dando lugar a trombosis y, más frecuentemente, a hemorragias.

A nivel de laboratorio, tanto en la PTT, como en la SHU y en la CID, se puede observar una anemia microangiopática, con hematíes rotos en el frotis (esquistocitos), trombopenia, hiperbilirrubinemia indirecta y aumento de productos de degradación del fibrinógeno (PDF). En la PTT y en el SHU las pruebas de coagulación (tiempo parcial de tromboplastina activado [TTPA] y tiempo de protrombina [TP]) no suelen alterarse, y los niveles de fibrinógeno pueden incluso elevarse; en la CID suele haber un alargamiento del TP y del tiempo de trombina (TT), con disminución del nivel de fibrinógeno.

El tratamiento de elección en la PTT y en el SHU es el intercambio plasmático diario (65 - 140 ml/kg) durante una sema-

na, al menos. Como alternativa, se puede transfundir plasma fresco congelado. Las transfusiones de plaquetas están contraindicadas, salvo sangrado grave. Tres cuartas partes de los pacientes con SHU van a precisar hemodiálisis, por lo que habrá que vigilar de cerca la función renal, TA y la situación hidroelectrolítica.

En los pacientes con CID es fundamental tratar la causa desencadenante del cuadro. Entre tanto, puede valorarse la transfusión de plaquetas y de crioprecipitados con/sin plasma fresco congelado. El empleo de concentrados de proteína C activada debe ser considerado en CID relacionada con sepsis, aunque debe ser administrada con precaución en pacientes con trombopenias $< 30 \times 10^9/l$, por el incremento en el riesgo de hemorragia cerebral. Más discutido es la administración de concentrados de antitrombina III, heparina profiláctica o agentes antifibrinolíticos.

Otras causas de trombopenias microangiopáticas

Puede aparecer trombopenia en el tercer trimestre del embarazo, habitualmente sin relevancia clínica, y raramente suelen descender por debajo de 70×10^9 . La causa de esta trombopenia es desconocida, y el tratamiento debe ser conservador. Más frecuentemente aparece trombopenia en los casos de preeclampsia (15% - 20%) y sobre todo en eclampsia (40%). Algunas de estas pacientes presentarán un síndrome de HELLP, caracterizado por hemólisis microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y trombopenia, cuadro grave con una mortalidad materna del 1% - 3%. El tratamiento primario es la inducción del parto en cuanto la madurez fetal lo permita.

Las trombopenias también se pueden presentar dentro de una infección bacteriana, vírica, por hongos o por protozoos. Además de los mecanismos ya comentados de daño medular y destrucción inmune, las infecciones pueden favorecer la activación de las plaquetas por la acción de mediadores de la inflamación, el daño endotelial, o la vasculitis difusa. La recuperación del recuento plaquetario va pareja a la resolución del cuadro infeccioso. Solo se transfundirán plaquetas cuando sean inferiores a $20 \times 10^9/l$.

Las trombopenias pueden también estar ocasionadas por secuestro y destrucción en el bazo (hiperesplenismo), o en los grandes vasos (síndrome de Kasabach - Merrit o hemangioma cavernoso). Otras alteraciones anatómicas del torrente circulatorio pueden aumentar la destrucción de plaquetas, como ocurre en pacientes con cardiopatías, catéteres, prótesis vasculares o circulación extracorpórea.

Trombopenias inmunes secundarias

Las trombopenias inmunes secundarias pueden aparecer en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes, infecciosas, o por fármacos. Es bien conocida la trombopenia que acompaña a más del 30% de los pacientes con lupus, o la asociada a los infectados por el VIH. Prácticamente cualquier enfermedad autoinmune puede asociarse a una PTI crónica, así como muchas enfermedades infecciosas distintas al VIH, como pueden ser las producidas por micobacterias, leptospira, toxoplasma, citomegalovirus, virus de la hepatitis o virus de Epstein - Barr.

Tabla 6. Tratamiento en los trastornos plaquetarios más comunes

Enfermedad	Tratamiento
Trombopatías congénitas	Transfusión de plaquetas si $< 10 \times 10^9/l$ o hemorragia significativa (5 concentrados de plaquetas o una aféresis) Desmopresina 0,3 - 0,5 $\mu g/kg$ por vía intravenosa o subcutánea Ácido tranexámico 20 $mg/kg/día$ por vía oral F VIIa 90 $\mu g/kg$ por vía intravenosa
Trastornos adquiridos	
Trombopenias por defectos de producción	Tratamiento de la enfermedad de base. Transfusión de plaquetas si $< 10 \times 10^9/l$ o hemorragia significativa (5 concentrados de plaquetas o una aféresis)
Púrpura trombopénica idiopática (PTI)	Prednisona (1 - 2 $mg/kg/día$ oral 3 semanas en pauta descendente posterior) si plaquetas $< 20 \times 10^9/l$ Dexametasona (40 mg diarios, 4 días cada 28 días, 6 ciclos) si plaquetas $< 20 \times 10^9/l$ Inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg , 1 día) si plaquetas $< 10 \times 10^9/l$ Esplenectomía (formas crónicas)
Púrpura posttransfusional	Tratamiento inmunosupresor (azatioprina, 6 - mercaptopurina, ciclofosfamida), tratamiento periódico con inmunoglobulinas, o quimioterapia con vincristina en pacientes sin respuesta a la esplenectomía
Púrpura trombótica trombopénica (PTT)	Plasmaféresis (1 - 1,5 volúmenes)
Síndrome hemolítico urémico (SHU)	Inmunoglobulina intravenosa (0,4 $g/kg/día$, 5 días)
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Plasmaféresis (65 - 140 ml/kg) durante una semana/transfusión de plasma fresco congelado
Trombopenia por heparina	Hemodiálisis en el 75% de los SHU
Insuficiencia renal crónica	Tratamiento de la enfermedad de base. Transfusión de plaquetas si $< 10 \times 10^9/l$ o hemorragia significativa (5 concentrados de plaquetas o una aféresis). Transfusión de crioprecipitados con plasma fresco congelado. ¿Proteína C activada en CID por sepsis? ¿Antitrombina III, heparina, antifibrinolíticos?
Insuficiencia hepática crónica	Lepirudina (bolo de 0,4 mg/kg <i>iv</i> . Mantenimiento: 0,15 $mg/kg/hora$ <i>iv</i>)
Secundaria a fármacos	Danaparoides sódico (bolo de 1.500 - 3.000 U <i>iv</i> . Mantenimiento: 1.500 U/8 - 12 horas <i>sc</i>)
	Diálisis
	Eritropoyetina
	Desmopresina (0,3 $\mu g/kg$) en profilaxis o tratamiento inmediato
	Estrógenos conjugados (0,6 mg/kg <i>iv</i> /24 h, o 50 mg/kg <i>vo</i> /24 h durante 4 - 5 días)
	Ácido tranexámico (20 - 25 $mg/kg/día$ <i>iv</i>)

Los fármacos también pueden inducir una trombopenia autoinmune, al actuar como haptenos unidos a la superficie plaquetaria, provocando una respuesta inmune, o bien formando un complejo droga - anticuerpo en la superficie plaquetaria. El resultado final en ambos casos es la eliminación de la plaqueta por el sistema monocito - macrófago. En todos los casos es necesaria un tiempo de exposición suficiente al fármaco para que se produzcan anticuerpos.

La historia clínica nos puede poner sobre la pista de una trombopenia inducida por drogas. Muchos fármacos se han visto involucrados en este cuadro: sales de oro, penicilina, fenitoína, quinina, quinidina, cimetidina, digoxina, ácido valproico, α -interferón y otros muchos. Merece comentario la trombopenia inducida por heparina, en la que se forman anticuerpos contra el complejo heparina - factor 4 plaquetario, induciendo activación y posterior destrucción intravascular plaquetaria. En el 5% al 10% de los casos los anticuerpos contra el complejo heparina - factor 4 plaquetario están ausentes, lo que obliga a pensar en la existencia de otros antígenos. Esta destrucción puede inducir trombosis. Por este motivo, ante la sospecha de una trombopenia por heparina están contraindicadas las transfusiones de plaquetas, pues aumentan el riesgo de trombosis. Sí está indicado, además de la retirada de la heparina, el tra-

tamiento con hirudina (lepirudina, bolo de 0,4 mg/kg seguido de 0,15 $mg/kg/hora$ por vía intravenosa) o con danaparoides sódico (bolo de 1.500 - 3.000 U por vía intravenosa seguido de 1.500 U/8-12 horas por vía subcutánea).

Trombopatías adquiridas

La anomalía plaquetaria funcional se asocia a muchos procesos, frecuentemente sin traducción clínica. En otras ocasiones, por el contrario, puede ser relevante, como veremos a continuación. Además de la alteración funcional, en muchos casos se asocia a trombopenia.

Enfermedades sistémicas

Insuficiencia renal crónica. La insuficiencia renal crónica (IRC) cursa de forma similar a la CID, con un proceso inflamatorio sistémico, con aumento de citocinas inflamatorias, disfunción endotelial y activación de la coagulación y fibrinólisis. En función del proceso que prevalezca, se producirá hemorragia o trombosis.

Los alteración de la función plaquetaria es multifactorial: acumulación de urea y otros tóxicos, disminución de los hematíes,

disminución de las plaquetas, disminución de la adhesión plaquetaria por anomalías en los multímeros de alto peso molecular de FvW, alteración en la activación y agregación plaquetaria, incremento de producción de factores vasodilatadores por el endotelio, y activación sistémica de la coagulación y fibrinólisis.

En los pacientes urémicos generalmente se observa una prolongación del tiempo de hemorragia. Aunque la hemorragia espontánea es rara, procedimientos invasivos como cirugía, traumatismos o lesiones del tubo digestivo pueden ocasionar un sangrado grave. El tratamiento en pacientes con problemas hemorrágicos y uremia se basa en la diálisis y en el aumento de hematocrito con administración de eritropoyetina. Como prevención o tratamiento inmediato se usa la desmopresina, en dosis de 0,3 µg/kg. Como tratamiento de fondo se pueden emplear estrógenos conjugados (administrados por vía intravenosa [0,6 mg/kg al día] o por vía oral [50 mg/kg al día durante cuatro a cinco días]). Los estrógenos pueden acortar el tiempo de sangrado y disminuir la hemorragia durante cinco a diez días. También se puede usar ácido tranexámico, en dosis de 20 - 25 mg/kg/día.

Insuficiencia hepática crónica. El riesgo de sangrado en pacientes con insuficiencia hepática crónica está aumentado por la hipertensión portal, por la esplenomegalia y trombopenia que frecuentemente presentan y por la activación intravascular de los sistemas de coagulación y fibrinólisis. También presentan disfibrinogenemia, con formación de puentes interplaquetarios ineficientes, y CID subclínica. Adicionalmente, un alto porcentaje de estos pacientes presentan defectos de agregación plaquetaria. Como tratamiento de base en caso de hemorragia, se usa desmopresina subcutánea o intravenosa, y si no es eficaz, crioprecipitados. La transfusión de plaquetas no acorta el tiempo de sangrado.

Enfermedades hematológicas. En los **síndromes mieloproliferativos** la trombocitosis puede inducir trombosis arterial o venosa, pero también puede haber hemorragias por trombopatía en relación a defectos funcionales en distintos niveles: almacenamiento de gránulos, agregación plaquetar, anomalías en los receptores a agonistas, a veces mediado por inmunoglobulinas, como ocurre en pacientes con mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. El tratamiento será el de la enfermedad de base. La plasmaféresis, para disminuir los niveles de la proteína anormal, es un tratamiento eficaz. Se puede emplear desmopresina, pero con precaución, por el riesgo de trombosis.

En la **mielodisplasia** puede haber sangrados por trombopenia o por trombopatía. En el manejo de estas hemorragias se usa la transfusión de plaquetas y la terapia antifibrinolítica local para el sangrado mucoso.

Secundaria a fármacos

Es la causa más frecuente de trombopatía adquirida. Normalmente se requiere una situación coadyuvante para que se produzca la hemorragia: cirugía, infecciones, tratamiento anticoagulante, enfermedad de von Willebrand.

Con algunos fármacos buscamos precisamente esa alteración funcional, para prevenir o tratar las trombosis arteriales. Es el

caso de la **ticlopidina** y **clopidogrel**, cuya diana terapéutica es el receptor P2Y₁₂ del ADP en las plaquetas y de ciertos antagonistas del complejo glucoproteico I**IIb**/IIIa. Hay que decir que con ambos fármacos se han descrito casos de púrpura trombocitopénica trombótica.

El **abciximab**, anticuerpo monoclonal que se liga al receptor de glicoproteína I**IIb**/IIIa, el **tirofiban**, inhibidor de la glicoproteína I**IIb**/IIIa, y la **eptifibatida**, que inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otros ligandos de adherencia a los receptores de la glicoproteína I**IIb**/IIIa, son tres fármacos en los que se busca precisamente su efecto antitrombótico.

El **ácido acetilsalicílico (AAS)** inhibe también la función plaquetaria acetilando de forma irreversible un residuo serina en el sitio activo de la ciclooxigenasa 1 y 2, con lo que bloquea la síntesis y liberación de tromboxano A₂, efecto que se prolonga durante toda la vida de la plaqueta (7 - 10 días). Los **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** son inhibidores reversibles de la ciclooxigenasa, por lo que su efecto dura la semivida del fármaco.

Los **antibióticos β - lactámicos** requieren dosis altas y durante más de 48 horas para tener un efecto antiagregante, que se puede prolongar más de una semana. El sangrado asociado a estos fármacos (hematomas, epistaxis, sangrado postquirúrgico) generalmente tan sólo se observa en pacientes con una tendencia hemorrágica (enfermos graves y con otras alteraciones hemostáticas).

Ante la sospecha de hemorragia asociada a fármacos el tratamiento se basa en la retirada del fármaco sospechoso, y en caso de sangrados importantes se debe valorar la transfusión con concentrados de plaquetas.

Daño mecánico a las plaquetas

El daño mecánico a las plaquetas se debe principalmente a la hemodiálisis o a la circulación extracorpórea. La disfunción plaquetaria puede ser transitoria o permanente. La aprotinina puede mejorar la supervivencia y la función de las plaquetas, inactivando la plasmina y limitando la activación del complemento y sus efectos sobre la activación de las plaquetas. El ácido aminocaproico puede mejorar también la función de las plaquetas disminuyendo la producción de plasmina.

Abordaje del paciente con una alteración plaquetaria

Anamnesis

En el diagnóstico de un trastorno plaquetario es esencial una correcta anamnesis (Tabla 2). Debemos indagar antecedentes familiares de sangrado fácil, lo que nos puede orientar hacia una forma hereditaria. No obstante, la ausencia de familiares afectados no excluye la existencia de un trastorno congénito. Los antecedentes personales también nos pueden orientar si los sangrados comenzaron precozmente. En los antecedentes personales debemos indagar por la existencia de enfermedad renal, hepática, o cirugía valvular o de colocación de otro tipo de prótesis endovasculares. En la anamnesis se debe preguntar sobre la frecuencia, la duración, la abundancia del sangra-

do y antecedentes de transfusiones. El sangrado repetido en un sólo sitio orienta más a un problema estructural. Por el contrario, el sangrado de varios sitios indica una coagulopatía sistémica. La afectación de la hemostasia primaria produce fundamentalmente un sangrado mucocutáneo, con rezumamiento persistente y, a veces, con sangrado tardío. Las manifestaciones más frecuentes son la epistaxis, el sangrado gingival, las equimosis fáciles y la menorragia. Es importante indagar síntomas de infección concomitante, y se debe registrar minuciosamente la toma de fármacos.

Exploración Física

Se buscarán lesiones de sangrado en piel y mucosas, y se rastreará la presencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

Laboratorio

Las alteraciones cuantitativas se identificarán mediante recuento plaquetario. Los trastornos cualitativos precisarán de la realización de estudios funcionales. En cualquier caso, todos los pacientes con sospecha de anomalías plaquetarias se les debe realizar un hemograma completo, frotis de sangre periférica (Tabla 3), estudio de coagulación (Tabla 4) y bioquímica. Si estas determinaciones son insuficientes para llegar a un diagnóstico, el estudio analítico se debería completar con Coombs directo, determinación de inmunoglobulinas, marcadores de autoinmunidad, con anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico, anticuerpos antiplaquetas y serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis.

Si seguimos sin diagnóstico y el cuadro clínico lo justifica, recurriremos a la realización de estudios funcionales (Tabla 4), un medulograma, biopsia ósea o análisis citogenético medular.

Tratamiento

El tratamiento de las alteraciones plaquetarias viene determinado por la presencia de manifestaciones hemorrágicas significativas.

Desde el punto de vista preventivo es importante evitar las situaciones que expongan a traumatismos, como pueden ser los deportes de riesgo, las inyecciones intramusculares, maniobras de Valsalva y los procedimientos quirúrgicos prescindibles. Igualmente, se evitarán los fármacos antiagregantes o trombopenizantes.

Desde el punto de vista terapéutico disponemos de fármacos hemostáticos y de hemoderivados. Cuando la alteración de las plaquetas es inmunomediada, usaremos inmunosupresores, como ya se ha comentado en algunos cuadros concretos.

Como norma general, siempre que sea posible, usaremos agentes hemostáticos inespecíficos (Tabla 5) y evitaremos la exposición a los productos de la sangre. Los selladores de fibrina son útiles en algunas indicaciones, pero contienen componentes derivados de la sangre.

Los hemoderivados deben utilizarse solo cuando sea imprescindible, por el riesgos biológicos que conllevan. Raras veces son eficaces para las anormalidades de los vasos sanguíneos.

En la tabla 6 se muestra el tratamiento indicado para los trastornos plaquetarios mas comunes.

Bibliografía

- Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:133-46.
- Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390-8.
- Schafer AI. Trombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211-9.
- Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev* 2007;21:21-36.
- Prechel M and Walenga JM. The laboratory diagnosis and clinical management of patients with heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:86-96.
- Kawano H, Toyoda K, Miyata S, Yamamoto H, Okamoto A, Kakutani I, Walenga JM, Naritomi H, and Minematsu K. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Serious Complication of Heparin Therapy for Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:641-649.
- Salles II, Feys HB, Iserbyt BF, et al. Inherited traits affecting platelet function. *Blood Rev* 2008;22:155-172.
- Kiefer TL, Becker RC. Inhibitors of platelet adhesion. *Circulation* 2009;120:2488-95.
- Di Minno G, Coppola A, Di Minno MN, Poon MC. Glanzmann's thrombasthenia (defective platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$): proposals for management between evidence and open issues. *Thromb Haemost* 2009;102:1157-64.
- Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1317-27.
- Chronic Immune Thrombocytopenia. Edited by Howard A. Liebman. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2009;23:1155-1350.
- Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *Eur J Haematol Suppl* 2009;71:13-9.
- New Therapy Options for Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: a Breath of Fresh Air. Special Issue. *European Journal of Haematology* 2009;82:1-25.
- Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Glanzmann thrombasthenia: an update. *Clin Chim Acta* 2010;411:1-6.
- Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009;124:e6-e12. Epub 2009.
- Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, et al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg* 2010;110:354-64.
- Clemetson KJ. Platelets and pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:495-8.

Estudio inicial del paciente con adenopatías y esplenomegalia

M. de Guzmán

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

Introducción

Tanto el bazo como los ganglios linfáticos participan en la respuesta inmune, mediante células linfoides B y T y macrófagos. Esto hace que gran parte de las causas potenciales de crecimiento esplénico lo sean también de adenopatías.

Existe esplenomegalia aislada en las siguientes situaciones: cuando se exige mayor demanda funcional del sistema mononuclear fagocítico únicamente (ej., anemias hemolíticas), cuando hay hipertensión portal (esplenomegalia congestiva) o si se desarrollan en el bazo focos de hematopoyesis (como en la mielofibrosis idiopática).

Por otro lado, se pueden encontrar adenopatías localizadas y también generalizadas sin la presencia de esplenomegalia, por diferentes causas que se exponen a continuación.

Estudio del paciente con adenopatías

El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es un motivo frecuente de consulta al médico de familia y al internista, puede ser una manifestación primaria o secundaria de múltiples enfermedades. En un estudio de 249 pacientes remitidos para evaluación por linfadenopatías, el 84% tenían un diagnóstico "benigno"; de éstos, el 63% presentaban una causa inespecífica o reactiva, sin que se encontrara agente causal, mientras en el resto sí se encontró una causa específica, con mayor frecuencia mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis y tuberculosis. En el otro 16% de los pacientes, en los que la causa fue "maligna", se encontró linfoma o adenocarcinoma metastático.

En otro trabajo sobre incidencia de malignidad en estudio de adenopatías por médicos de familia, se encontró que ésta era todavía más baja, en torno al 1 - 2% globalmente, y en mayores de 40 años un 4%.

¿Cuándo se considera que un ganglio es patológico?

En general, un ganglio se considera patológico cuando mide más de 1 cm de diámetro, aunque en región inguinal pueden ser normales hasta 2 cm. Los ganglios de localización profunda (intratorácicos, intraabdominales) se consideran patológicos a partir de 1,5 cm. Los niños y adultos jóvenes presentan con frecuencia ganglios linfáticos palpables menores de 1 cm, submandibulares, blandos y planos.

Hay que tener en cuenta también que hay tumoraciones que se pueden confundir con adenopatías: en el cuello pueden ser quistes branquiales, nódulos tiroideos, hipertrofia parotídea o de glándulas salivares; hernias en región inguinal; otros diagnósticos diferenciales son con lipomas, fibromas, quistes sebáceos.

Orientación diagnóstica: anamnesis y exploración

Al enfocar el estudio de un paciente con adenopatías, hay que considerar algunos aspectos clave en la anamnesis:

Edad del paciente

La edad es el factor más importante para predecir si la adenopatía se debe a una causa maligna o benigna.

En un estudio en que se evaluaron los resultados de biopsia ganglionar de 925 pacientes, se encontró que la frecuencia de carcinoma aumentaba mucho por encima de los 50 años, mientras que los trastornos linfoproliferativos no mostraban predilección por una franja de edad, y en los pacientes jóvenes concluían que había que tener siempre en cuenta el diagnóstico de mononucleosis infecciosa.

Otras características del paciente

Hay que interrogar sobre ocupación laboral, hábitos tóxicos, relaciones sexuales de riesgo, inmunosupresión, toma de fármacos y antecedentes epidemiológicos: viajes, exposición a animales, ingesta de carne poco cocinada o leche no pasteurizada, contactos infecciosos.

Síntomas

Prestar especial atención a la presencia de fiebre o síntomas consuntivos. Según la sospecha diagnóstica, interrogar de forma dirigida.

Características de las adenopatías

- Tiempo de evolución de la adenopatía.
- Tamaño del ganglio.
- Características físicas del ganglio. Aunque son sólo datos orientativos:
 - Proceso inflamatorio previo. Firmes, elásticas, móviles y no dolorosas.

- Infecciones agudas. Blandas, a veces dolorosas, en ocasiones con piel eritematosa y zona de linfangitis.
- Linfomas. Consistencia dura y elástica, no dolorosas, movilidad disminuida pero no totalmente fijas.
- Metástasis. Duras, irregulares, fijas, no dolorosas, en ocasiones la piel que las recubre está adelgazada o ulcerada.

Diagnóstico diferencial: adenopatías localizadas vs generalizadas

Al hacer el enfoque diagnóstico se distinguen inicialmente dos grupos; según las adenopatías sean localizadas (sólo afectan a una región) o generalizadas (está involucrada más de una región). Aunque hay que tener en cuenta que muchas de las causas pueden producir tanto adenopatías generalizadas como localizadas.

Causas de adenopatías localizadas

Diagnóstico diferencial según la región

Localización cervical

- Infecciones locales de cabeza o cuello (partes blandas faciales, vías respiratorias altas, dientes, oído).
- Infecciones sistémicas, como mononucleosis infecciosa por virus de Epstein Barr, citomegalovirus o toxoplasmosis.
- Tuberculosis.
- Linfoma.
- Neoplasias de cabeza o cuello, de esófago (tener en cuenta especialmente antecedentes de tabaquismo).
- Infección estafilocócica o estreptocócica, si las adenopatías cervicales tienen signos inflamatorios importantes, fluctúan. Sobre todo sospecharlo en niños.
- Enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*).
- Otras causas poco frecuentes: enfermedad de Kikuchi, enfermedad de Kawasaki.

Localización occipital

- Infecciones de cuero cabelludo.
- Tiñas.
- Picaduras de insecto.

Localización retroauricular

- Rubéola.

Localización preauricular

- Infección conjuntival o palpebral.
- Adenovirus.
- Enfermedad por arañazo de gato.

Localización supraclavicular

La presencia de adenopatías supraclaviculares se asocia a riesgo alto de malignidad. En un estudio la causa era maligna en un 34 - 50%, especialmente por encima de los 40 años.

- Lado derecho: buscar neoplasias en mediastino, pulmón, esófago.
- Lado izquierdo (nódulo de Virchow): sospechar cáncer de origen digestivo (estómago, vesícula, páncreas), riñón, testículo, próstata u ovario.

Otras causas de adenopatías supraclaviculares:

- Tuberculosis.
- Infecciones crónicas fúngicas.

Localización axilar

Los ganglios axilares reciben el drenaje del miembro superior, pared torácica y mama.

Entre las posibles causas sospechar:

- Infecciones, secundarias a lesiones cutáneas (celulitis, erisipela, linfangitis,...).
- Cáncer (fundamentalmente de mama). Tener en cuenta que los implantes mamarios de silicona pueden producir adenopatías axilares, por reacción de cuerpo extraño.

Localización epitroclear

En el diagnóstico diferencial de adenopatías epitrocleares se consideran:

- Infecciones del brazo o de la mano.
- Otras causas, poco frecuentes descritas: sarcoidosis, tularemia, linfoma, sífilis secundaria, infección por VIH, lepra lepromatosa, leishmaniasis, rubeola.

Localización inguinal

- Infecciones del miembro inferior.
- Enfermedades de transmisión sexual.
- Cáncer (por frecuencia: piel de miembros inferiores, cérvix, vulva, piel del tronco, recto y ano, ovario y pene).

Localización mediastínica

- Linfoma.
- Metástasis de carcinoma.
- Tuberculosis.
- Micosis sistémica.
- Sarcoidosis.
- Neumonía bacteriana.
- Tularemia.
- Psitacosis.
- Silicosis.

Localización intraabdominal y retroperitoneal

- Linfomas.
- Metástasis de adenocarcinoma.
- Tuberculosis.

Causas de adenopatías generalizadas

Con frecuencia se asocian a esplenomegalia.

Se dividen en seis grandes grupos: enfermedades infecciosas, neoplásicas, enfermedades del tejido conectivo, síndromes de hipersensibilidad, enfermedades por depósito de lípidos y un último grupo en el que se agrupan diversas entidades.

1. Enfermedades infecciosas

Bacterias

- Brucelosis.
- Leptospirosis.
- Linfogranuloma venéreo.
- Enfermedad de Whipple.
- Fiebre tifoidea.

Virus

- Virus de Epstein Barr.
- Citomegalovirus.
- VIH.

- Virus herpes simple.
- Virus de la hepatitis B.

Micobacterias

- *Mycobacterium tuberculosis*.
- Micobacterias atípicas.

Hongos

- Histoplasmosis.
- Coccidioidomicosis.
- Criptococosis.

Parásitos

- Toxoplasmosis.
- Leishmaniasis.
- Filariasis.
- Tripanosomiasis.

Espiroquetas

- Sífilis secundaria.
- Enfermedad de Lyme.

2. Enfermedades neoplásicas

- Linfomas.
- Leucemia linfática aguda o crónica.
- Tricoleucemia.
- Histiocitosis maligna.
- Metastásicas.

3. Enfermedades del tejido conectivo

- Artritis reumatoide.
- Artritis reumatoide juvenil.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Sd. Sjögren.
- Dermatomiositis.

4. Síndromes de hipersensibilidad

- Enfermedad del suero.
- Enfermedad de injerto contra huésped.
- Postvacunal.
- Reacción a silicona.

5. Enfermedades por depósito de lípidos

- Enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad de Niemann-Pick.
- Enfermedad de Tangier.
- Enfermedad de Fabry.

6. Otras enfermedades

- Enfermedad de Castleman.
- Sarcoidosis.
- Linfadenitis dermopática.
- Granulomatosis linfomatoide.
- Linfadenopatía angioinmunoblástica.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Enfermedad de Kikuchi.
- Histiocitosis X.
- Fiebre mediterránea familiar.
- Hipertiroidismo.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hipertrigliceridemia grave.
- Amiloidosis.
- Seudotumor inflamatorio del ganglio linfático.
- Enfermedad de Rosai - Dorfman

Pruebas complementarias en el estudio del paciente con adenopatías

Adenopatías localizadas

Si no hay otros datos que sugieran una etiología concreta, se aconseja observar al paciente durante unas 3 - 4 semanas (período considerado "seguro" para esperar incluso aunque finalmente la causa sea maligna, o tratable como tuberculosis), después valorar biopsia si no se resuelve.

No se recomienda la práctica de tratamientos empíricos, bien con antibióticos o con corticoides.

Adenopatías generalizadas

Algunas de las pruebas recomendadas para el estudio son:

- **Hemograma.** Puede proporcionar datos útiles sobre patologías hematológicas como leucemia aguda o crónica; infecciosas como mononucleosis; citopenias,...
- **Radiografía de tórax.** Valorar la presencia de infiltrados pulmonares, adenopatías mediastínicas, masas,...pueden orientar hacia el diagnóstico de tuberculosis, sarcoidosis, neoplasias,... Otros estudios radiológicos como tomografía axial computerizada (TAC), ecografía o resonancia magnética pueden dar más información sobre la localización o tamaño de los ganglios, y ser útiles para diferenciar ganglios de otras estructuras.
- **Mantoux.**
- **Serologías:** VIH; otras como CMV, Toxoplasma. RPR. Ac heterófilos.
- **Estudios de inmunidad:** ANAs.

¿A qué paciente y cuándo hacer biopsia?

Varios trabajos intentar encontrar modelos para predecir **qué pacientes van a precisar biopsia** para llegar al diagnóstico, de enfermedad maligna o granulomatosa, fundamentalmente.

- En uno de los trabajos se aconseja vigilancia durante 3 - 4 semanas si las adenopatías son localizadas y el cuadro clínico benigno; recomendándose estudio desde el primer momento si son de localización supraclavicular o generalizada⁷.
- Otro estudio plantea un modelo con seis variables para predecir la indicación de biopsia, siendo los datos que sugieren patología susceptible de biopsia: la edad por encima de 40 años, mayor tamaño de las adenopatías, sensibilidad al tacto del ganglio, prurito generalizado, adenopatía supraclavicular, textura dura de la adenopatía⁸.

Ningún modelo está validado de forma prospectiva.

En general, se debe realizar directamente biopsia cuando se sospeche enfermedad maligna. La biopsia da información sobre la presencia de células malignas, microorganismos, y la arquitectura del nódulo (lo cual es especialmente importante en los linfomas).

Se elige el ganglio de mayor tamaño, más patológico. Por orden de preferencia si hay varios del mismo tamaño: supraclaviculares, cervicales, axilares e inguinales. En axila e ingle hay mayor probabilidad de resultados inespecíficos, además de mayor frecuencia de infección y complicación del paquete neurovascular (aunque hay más estructuras vitales en el cuello, éstas se pueden identificar y evitar dañar durante la cirugía).

Se debe especificar antes de la cirugía el procesamiento de las muestras que se indica: estudios microbiológicos (especificando estudio de micobacterias) estudios inmunohistoquímicos, citogenéticos, genética molecular si se sospecha linfoma.

En general no se recomienda la punción - aspiración con aguja fina (PAAF) como primer procedimiento diagnóstico. La mayor parte de los diagnósticos requieren más tejido, y esto puede retrasar el diagnóstico; el material obtenido mediante PAAF suele ser insuficiente para el diagnóstico de linfoma, no da la información necesaria sobre la arquitectura del nódulo.

Se recomienda reservar la PAAF fundamentalmente para confirmar recidiva de cáncer en pacientes con un tumor primario maligno conocido.

Estudio del paciente con esplenomegalia

Clásicamente se creía que el bazo tenía un papel importante en la psique y las emociones, Galeno pensaba que era un órgano que secretaba la bilis negra o melancolía. El término hipocondría, hace referencia al bazo (hipocondrio, debajo de las costillas).

Las funciones del bazo son:

- El reconocimiento/procesamiento de antígenos y la producción de anticuerpos.
- La fagocitosis y eliminación tanto de eritrocitos envejecidos como de sustancias extrañas.
- El almacenamiento de hematíes, plaquetas y leucocitos.
- Hematopoyesis (normalmente sólo en la vida prenatal).

¿Cuándo se considera que hay esplenomegalia?

El bazo medio pesa unos 150 mg, generalmente no es palpable (aunque en ocasiones, en personas delgadas se puede palpar sin que sea patológico). *El bazo normal mide hasta 13 cm en su eje mayor, mediante ecografía* (la media es de 10 cm). Por técnica de TAC se considera que el bazo está agrandado si mide más de 10 cm.

El que el bazo sea palpable depende de su tamaño pero también de su textura, ya que normalmente es blando y cuando se infiltra (como en el linfoma, o en trastornos mieloproliferativos) se hace más duro y más fácil de palpar.

Orientación diagnóstica: Anamnesis y exploración

Anamnesis

Buscar específicamente datos que orienten hacia la presencia de hepatopatías; interrogar sobre el consumo de alcohol.

Tener en cuenta factores de riesgo de transmisión de VIH. Preguntar sobre antecedentes epidemiológicos como viajes, contactos con pacientes infecciosos.

Antecedentes familiares de enfermedades hematológicas.

Síntomas de esplenomegalia

La esplenomegalia en sí misma puede ser sintomática o no en función de la velocidad de instauración; así un bazo muy grande en un trastorno mieloproliferativo crónico (como en la policitemia vera) puede no dar síntomas, mientras que un crecimiento moderado en una viriasis puede ser doloroso.

Los síntomas provocados por el crecimiento del bazo, cuando están presentes, pueden ser:

- Dolor, molestia en hipocondrio izquierdo.
- Dolor referido al hombro izquierdo.
- Sensación de plenitud postprandial.

Un dolor agudo puede darse en la presencia de abscesos o periesplenitis, lo cual suele acompañarse de fiebre o en un infarto esplénico (sospecharlo si el paciente presenta fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica, o ciertas enfermedades hematológicas, como la drepanocitosis).

Síntomas generales

Investigar sobre la presencia de fiebre, pérdida de peso. Interrogatorio de síntomas dirigido según la patología que se sospeche.

Palpación

Para palpar el bazo lo más importante es la relajación, del paciente y el médico (Fig. 1).

El error más frecuente que se comete es presionar el abdomen con demasiada fuerza. Si no está muy agrandado el bazo, puede sólo palparse el polo cuando en la inspiración baja el diafragma.

Otra posición para explorar al paciente es en decúbito lateral derecho con piernas y cuello flexionados.

Percusión

Localizando la zona timpánica que corresponde a la burbuja gástrica (llamada espacio semilunar de Traube); cuando existe esplenomegalia, está desplazada hacia abajo.

Causas de esplenomegalia

Se puede abordar el estudio del paciente distinguiendo en primer lugar si la *esplenomegalia se acompaña de adenopatías o si se trata de esplenomegalia aislada*. En cuanto al primer grupo, las causas se han expuesto anteriormente en el apartado de adenopatías generalizadas.

En cuanto al estudio del paciente con esplenomegalia aislada, se distinguen tres grupos, según la etiología: esplenomegalia "de esfuerzo", esplenomegalia congestiva o esplenomegalia infiltrativa.

Esplenomegalia "de esfuerzo"

- Anemias hemolíticas hereditarias.
- Anemias hemolíticas autoinmunes.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.



Fig. 1. Maniobra exploratoria para esplenomegalia.

- Trombopenias inmunitarias.
- Neutropenias inmunitarias.
- Paludismo.

Esplenomegalia congestiva

- Cirrosis hepática.
- Trombosis portal.
- Malformaciones del área esplenoportal.
- Trombosis de la vena esplénica.
- Trombosis de las venas suprahepáticas.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Esquistosomiasis.

Esplenomegalia infiltrativa

- Sd mieloproliferativos.
- Mielofibrosis/metaplasia mieloide.
- Leucemia mieloide crónica.
- Policitemia vera.
- Trombocitosis esencial.
- Mielodisplasia.
- Tumores primitivos.
- Hemangioma.
- Fibroma.
- Linfangioma.
- Hamartoma.
- Angiosarcoma.
- Tumores metastásicos.
- Quistes esplénicos.

En un estudio de 449 pacientes con esplenomegalia, las causas más frecuentes fueron en este orden (entre paréntesis la causa más frecuente del subgrupo):

- Enfermedad hepática en el 33% (cirrosis).
- Enfermedades malignas hematológicas en el 27% (linfoma).
- Infección en el 23% (VIH, endocarditis).
- Congestión en un 8% (insuficiencia cardíaca congestiva).
- Enfermedades primarias del bazo en el 4% (trombosis de la vena esplénica).
- Otras causas, o desconocida en un 5%.

Esplenomegalia masiva. Se considera cuando el polo del bazo llega a la pelvis o cruza la línea media hacia cuadrantes derechos. Las causas que pueden ser responsables son:

- Leucemia mieloide crónica.
- Mielofibrosis, idiopática o post - policitemia.
- Enfermedad de Gaucher.
- Linfoma, incluyendo leucemia de células peludas.
- Leishmaniasis visceral (Kala - azar).
- Síndrome de esplenomegalia malarica hiperreactiva (esplenomegalia tropical).
- Talasemia mayor.
- SIDA, infección por *Mycobacterium avium complex*.

Pruebas complementarias en el estudio del paciente con esplenomegalia

Un problema difícil que tiene que afrontar el médico es el abordaje del paciente con esplenomegalia sin otros datos que orienten hacia la etiología causante.

Inicialmente el estudio debe incluir además de la anamnesis exhaustiva y la exploración física, hemograma, estudio de sangre periférica, bioquímica con enzimas hepáticas, serología de VIH, análisis de orina y radiografía de tórax.

Como pruebas de imagen, además de la ecografía (técnica de elección para la evaluación del tamaño esplénico), y el TAC (tórax - abdomen), pueden tener utilidad en el estudio de la esplenomegalia la resonancia magnética, gammagrafía Tc - 99, PET.

1. El **análisis del hemograma y el estudio de sangre periférica** dan información importante en el paciente con esplenomegalia. Algunos de los hallazgos que se pueden encontrar son:

- Neutropenia, anemia, trombocitopenia; que definen el cuadro de hiperesplenismo (para clasificarlo así, además de estas alteraciones y la esplenomegalia, la médula ósea debe ser normal o con hiperplasia compensadora, debe haber evidencia de mayor recambio celular (reticulocitos, cayados, plaquetas inmaduras) y normalización de los valores hematológicos tras esplenectomía).
- Neutrofilia, que sugiere la existencia de un proceso infeccioso.
- Visualización de microorganismos libres o dentro de eritrocitos (como en el caso de la malaria).
- Algunas infecciones se asocian a alteraciones hematológicas específicas, como son la presencia de crioaglutininas en la infección por *Mycoplasma* o linfocitos atípicos en la mononucleosis.
- Se observa la típica reacción leucoeritroblástica cuando hay invasión maligna de la médula ósea.
- En pacientes con lupus, raramente se pueden ver células lúpidas en sangre periférica.
- En enfermedades hematológicas se pueden ver células anormales en la extensión de sangre periférica.

2. El siguiente paso si no se ha llegado a un diagnóstico será la realización de TAC de tórax y abdomen, con el fin de descartar una neoplasia o ver datos de hipertensión portal.

3. En el enfoque diagnóstico considerar también realizar biopsias, según la sospecha clínica: biopsia de ganglio linfático o de médula ósea si se sospecha etiología infeccio-

sa, de hígado en sospecha de enfermedad hepática, de médula ósea para enfermedad hematológica.

Si no hay sospecha, en general se aconseja realización de aspiración - biopsia de médula ósea, con cultivos.

4. Si con todo esto no se llega a un diagnóstico, entonces hay que considerar la esplenectomía, si es posible y hay experiencia suficiente, vía laparoscópica.

En general, la punción esplénica con control de imagen es poco practicada por el riesgo de complicaciones.

En una serie de 122 casos en los que hubo que llegar a la esplenectomía diagnóstica, las entidades que se encontraron fueron:

- Linfoma o leucemia en el 57%.
- Carcinoma metastático o sarcoma en el 11%.
- Quiste o pseudoquiste en el 9%.
- Neoplasia vascular (benigna o maligna) en el 7%.

En un 5% no se encontraron alteraciones histológicas.

Conclusiones

- La edad es el factor más importante para predecir si una adenopatía es de causa "benigna" o "maligna".
- La presencia de adenopatías supraclaviculares se asocia a alto riesgo de malignidad.
- Cuando se sospeche neoplasia, la prueba de elección es directamente la biopsia de la adenopatía.
- Distinguir si una esplenomegalia se acompaña de adenopatías o se presenta de forma aislada para hacer el diagnóstico diferencial.
- La causa más frecuente de esplenomegalia es la enfermedad hepática (cirrosis).

- Si no se ha llegado a un diagnóstico en el estudio de esplenomegalia con el abordaje previo, hay que considerar la esplenectomía.

Bibliografía

- Laso FJ. Diagnóstico diferencial en medicina interna. 2ª edición. Madrid. Elsevier 2006.
- Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL editors, Harrison. Principios de medicina Interna. 16ª edición McGraw Hill interamericana. Mexico. 2006.
- Williamson HA. Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 249 patients. *J Fam Pract* 1985;20:449.
- Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract* 1988 Oct;27(4):373-6.
- Fletcher RH. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in adults. UpToDate 17.2 Junio 2009.
- Lee Y, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol* 1980;14:53-60.
- Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998 Oct 15;58(6):1313-20.
- Vassilakopoulos TP. Pangalis Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine (Baltimore)* 2000 Sep; 79(5):338-47.
- O'Reilly RA. Splenomegaly in 2.505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. *West J Med* 1998 Aug;169(2):88-97
- Landaw SA, Scher S. Approach to the adult patient with splenomegaly and other splenic disorders UpToDate 17.2 Noviembre 2008.
- Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH. The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions. *Cancer* 2001 Jun 1;91(11):2001-9.

Aproximación básica al paciente con sospecha de síndromes linfoproliferativos

P. Martínez

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

El desarrollo del sistema linfoide es un proceso estrechamente regulado, caracterizado por la expresión diferencial del número de proteínas de superficie celular o intracitoplasmáticas, así como los receptores de la célula T o el reordenamiento génico de las inmunoglobulinas (Igs) y el posterior cambio de idiotipo. La alteración en la regulación de este proceso puede originar: deficiencia humoral, autoinmunidad o neoplasias.

Las células del sistema linfoide se localizan en órganos especializados (ganglios), pero pueden distribuirse prácticamente por todo el cuerpo a excepción del SNC y el estómago. Son tres tipos de células los que pueden sufrir expansión clonal en cualquier momento de la maduración: células B, células T y células natural - killer (NK).

A pesar de la extrema variabilidad en el origen de la célula y en la presentación clínica, hay algunos rasgos clínicos y patológicos comunes a prácticamente todos los linfomas. Por ejemplo, la localización frecuente en los principales órganos linfoides, ganglios linfáticos, médula ósea y sangre. Aunque los linfomas no se originen en estos órganos, casi de forma invariable se ven afectados en algún momento durante el curso de la enfermedad.

No es sorprendente que los linfomas engloben muchos subtipos con diferente comportamiento y que se puedan localizar en cualquier órgano. Hay formas difíciles de clasificar dentro de una u otra categoría, por ej., el linfoma de Burkitt es la forma más madura de la leucemia linfoblástica B (LLA - B) y el linfoma linfoblástico T es la forma más madura de la LLA - T. Hay entidades muy similares y que pueden ser intercambiables: leucemia linfática crónica (LLC)/linfoma linfocítico y enfermedad de Waldenström/inmunocitoma. Algunos casos son difíciles de distinguir entre enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

Finalmente, hay alteraciones que se encuentran en el borde entre la malignidad y las enfermedades inflamatorias: Ej.: en proliferaciones indolentes de células NK y en la enteropatía grave por gluten pueden encontrarse proliferación clonal de células T y en el Sdr. de Sjögren puede detectarse población clonal B.

El término Síndrome Linfoproliferativo (SLP) engloba dos grandes grupos de enfermedades, los SLP crónicos y los linfomas (Tabla 1). Dada la extensión del tema, se tratarán conceptos generales haciendo más hincapié en el grupo de los linfomas.

Epidemiología

Los linfomas no Hodgkin (LNH) suponen un 5% de todos los cánceres y representan el quinto lugar en frecuencia entre los tumores en los EEUU. Para todos los subtipos de linfoma la incidencia es mayor en hombres que mujeres y más alta en blancos que en negros. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han comunicado algunos casos familiares (más frecuente en LLC). Aunque hay estudios que demuestran un incremento del riesgo de linfoma no Hodgkin en familias con historia de enfermedad de Hodgkin (EH), otras neoplasias hematológicas, así como linfomas no Hodgkin, la diferenciación entre factores realmente heredados y exposiciones a factores ambientales comunes es con frecuencia difícil.

Se han observado diferencias raciales en algunos subtipos en linfomas:

- El linfoma folicular es frecuente en países occidentales pero es bastante raro en países en desarrollo; es dos veces más frecuente en blancos y afecta por igual ambos sexos
- El linfoma difuso es más frecuente en hombres y en blancos.
- Los subtipos de linfoma indolente son dos veces más frecuentes en varones
- La leucemia linfática crónica es prácticamente inexistente en poblaciones asiáticas
- La incidencia de mieloma múltiple es mayor en americanos de origen africano.

Algunas entidades son particularmente comunes en algunos países y parece estar relacionado con infecciones virales específicas:

- *Virus Epstein - Barr* (VEB): Linfoma de células NK en Sudamérica y Asia. Linfoma de Burkitt en África.
- *Virus HTLV - 1*: Leucemia/linfoma de célula T en algunos países del Caribe y Asia.
- *Virus de hepatitis C*: Linfoma de célula B, sobre todo inmunocitoma, en el Norte de Italia y Japón.

La incidencia de enfermedad de Hodgkin es de 7.000 casos nuevos al año en EEUU (2,7/100.000/año).

La EH clásica tiene dos picos de incidencia, el primero entre los 15 y los 30 años y el segundo en la sexta década de la vida. El primer pico se debe a la alta incidencia del subtipo esclerosis nodular en la población joven y se ha asociado, paradójicamente, a un nivel socio - económico alto.

Tabla 1. Síndromes linfoproliferativos

SLP crónicos con expresión hemoperiférica	Linfomas
Leucemia linfática crónica (LLC)	
Leucemia prolinfocítica	Linfoma no Hodgkin
Tricoleucemia	- Indolente
Linfoma esplénico con células vellosas	- Agresivo
Linfomas periféricos T leucemizados	Enfermedad de Hodgkin
Leucemia de linfocitos granulares	

Dentro de las neoplasias linfoides, la frecuencia relativa de los cinco grandes grupos es la siguiente: LNH 62,4%, trastornos de las células plasmáticas 16%, LLC 9%, EH 8,2% y LLA 3,8%.

Etiología

Para la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin los factores etiológicos no están bien definidos, aunque sí se han descrito importantes factores de riesgo.

Inmunosupresión

Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas tienen un riesgo incrementado de desarrollar linfomas: inmunodeficiencia congénita ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia severa combinada, ataxia - telangiectasia, síndrome de Wiscott - Aldrich.

Los tratamientos inmunosupresores también aumentan el riesgo de padecer SLP. Así los pacientes con trasplante renal tienen un riesgo incrementado en 35 - 59 veces de desarrollar linfoma; el riesgo es significativamente mayor después de trasplante cardíaco y trasplante hematopoyético. Los trastornos linfoproliferativos postrasplante ocurren en los primeros años después del mismo y con frecuencia se asocian con infección por VEB.

Enfermedades autoinmunes

Hay muchas alteraciones autoinmunes que se han relacionado con linfomas no Hodgkin: Enfermedad de Sjögren, lupus, artritis reumatoide. Dado que muchos de estos paciente se tratan con inmunosupresión, es difícil determinar si el agente etiológico es el tratamiento o la enfermedad subyacente. La enfermedad celíaca se asocia con un linfoma muy poco frecuente, el linfoma enteropático de células T.

Infecciones virales

Los pacientes HIV positivo tienen un riesgo incrementado en 59 - 104 veces, presentando típicamente linfomas de alto grado. Los virus HTLV - 1 y HTLV - 2 se asocian a leucemia/linfoma del adulto, siendo endémicos en partes del Caribe y Japón. El VEB se asocia al linfoma de Burkitt endémico en regiones de África. El virus de hepatitis C está relacionado con el linfoma esplénico con linfocitos vellosos; este linfoma con frecuencia regresa si se trata la infección viral.

Las transfusiones sanguíneas se han asociado a un incremento del riesgo en 1,5 - 2,5 veces, relacionado este riesgo con la transmisión de infecciones, aunque también puede resultar de la inmunosupresión.

Otras infecciones: *Helicobacter Piloni* asociado al linfoma MALT. *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) asociada a ciertas formas de linfoma cutáneo.

Factores ambientales

Los linfomas tienen mayor incidencia en medios rurales. Se han asociado también al empleo de pesticidas y herbicidas. Algunas profesiones con exposición a productos químicos (productos farmacéuticos, maderas, imprentas, cosméticos...) pueden estar más expuestas. Se han relacionado con la exposición a ácido fenoxiacético, clorfenol y benceno. Por último, se han descrito algunos factores dietéticos (carne roja) e incluso tintes del pelo (colores oscuros). La exposición previa a quimioterapia es un factor conocido, aunque quizá secundario a la inmunosupresión que produce.

Clasificación

La clasificación de los síndromes linfoproliferativos ha sido un tema complejo durante muchas décadas. La primera clasificación conocida se atribuye a Rappaport, inicialmente publicada en 1956 y posteriormente desarrollada hasta 1966, que estaba primariamente enfocada en el linfoma folicular. Posteriormente se observó que la mayoría de los tipos citológicos de linfoma podían exhibir un patrón "nodular" o un patrón "difuso". Dentro de cada tipo de tumor, los que mostraban un patrón nodular tenía un mejor pronóstico.

En los años 70 varios grupos europeos y americanos publicaron propuestas para la clasificación de los linfomas. El primero y más significativo de estos esfuerzos corresponde a Karl Lennert, en Kiel, Alemania. Fue el primero en reconocer que muchos linfomas recordaban a las células del centro germinal. La clasificación se publicó en 1.974. Los linfomas se clasificaron de acuerdo a un esquema hipotético de maduración del linfocito. Las neoplasias se agruparon de acuerdo a los rasgos histológicos en "bajo grado" (predominio de células pequeñas) y "alto grado" (predominio de células grandes o blastos). Esta clasificación obtuvo gran popularidad en Europa, pero nunca suplantó a la clasificación de Rappaport en EEUU. Durante la década de los 70, los clínicos aprendieron más sobre el comportamiento de los linfomas, los tratamientos mejoraron y la heterogeneidad entre las distintas clases de linfomas se puso más de manifiesto. Había mucha variedad en las clasificaciones empleadas en las publicaciones, lo que impedía comparar los resultados de los distintos trabajos.

Por todo ello, en un intento de salvar todas estas diferencias se desarrolló la *Working Formulation* (WF). La WF estratifica-

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias linfoides. WHO 2008**Neoplasias de células B****Neoplasias de precursores B**

LLA - B
Leucemia/Linfoma linfoblástico B

Neoplasias de células B maduras (periféricas)

Linfocítico de células pequeñas/LLC (6,7%)
Leucemia prolinfocítica
Linfoma linfoplasmocitoide (1,2%)
Linfoma marginal esplénico
Tricoleucemia
Mieloma/plasmocitoma
Linfoma de la zona marginal extraganglionar tipo MALT (8%)
Linfoma de la zona marginal ganglionar (1,8%)
Linfoma folicular (22%)
Linfoma de células del manto (6%)
Linfoma difuso de células grandes (31%)
Linfoma primario de mediastino
Linfoma primario de cavidades
Linfoma de Burkitt (2,5%)

Enfermedad de Hodgkin**E. de Hodgkin nodular de predominio linfocítico****E. de Hodgkin clásica**

Esclerosis nodular
Rica en linfocitos
Celularidad mixta
Depleción linfocítica

Neoplasias de células T**Neoplasias de precursores T**

LLA - T
Leucemia/Linfoma linfoblástico T

Neoplasias de células T maduras (periféricas) y NK

Leucemia prolinfocítica T
Leucemia T de linfocitos grandes granulares
Leucemia agresiva de célula NK
Leucemia/linfoma de célula T del adulto (HTLV 1+)
Linfoma de células T/NK extraganglionar de "tipo nasal"
Linfoma T intestinal
Linfoma T hepatoesplénico gamma-delta
Linfoma T panículo subcutáneo
Micosis fungoide y síndrome de Sézary
Linfoma anaplásico de células grandes - cutáneo primario
Linfoma anaplásico de células grandes (T/null) - sistémico
Linfoma T periférico no específico
Linfoma angioinmunoblástico

ba a los linfomas según la evolución clínica, pero no tenía en cuenta características inmunofenotípicas y en algunos aspectos resultó ser un paso atrás.

La verdadera revolución llegaría con los avances en el conocimiento de la inmunología y la genética. En los años 80 se

empezaron a describir traslocaciones cromosómicas asociadas a los linfomas, se describió el proceso de reordenamiento de las inmunoglobulinas y de los receptores de las células T y se desarrollaron las técnicas de FISH y PCR. Fue en esta época cuando por fin se aclaró que la célula de Reed - Stenberg de la EH era una célula clonal B.

EN 1991, un grupo internacional de patólogos promovieron una serie de encuentros entre Europa y EEUU para retomar todas las novedades de los últimos años y en 1994 se publica la clasificación REAL (*Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms*). La REAL definió las distintas entidades de acuerdo a criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos (presentación y curso de la enfermedad). Tras la REAL se creó el Proyecto Internacional de clasificación de Linfomas, cuyo objetivo era revisar, optimizar y armonizar esta nueva clasificación. De aquí surge la Clasificación de la WHO (*World Health Organization*) en 2001, en continua revisión, cuya nueva versión se publicó en 2008 y es la vigente en la actualidad (Tabla 2).

Biología de los linfomas

Existen 4 mecanismos principales de génesis tumoral: 1) Acumulación de alteraciones genéticas en el genoma del tumor. 2) Infección del clon tumoral por un virus oncogénico. 3) Estimulación y selección de células tumorales por un antígeno. 4) Inmunodeficiencia en el huésped. No todos actúan a la vez en todos los tipos de LNH, pero se cree que el primer mecanismo siempre está presente con excepción de los SLP postrasplante, donde al menos en algunos casos la expansión tumoral puede estar conducida por una causa viral y las células pueden ser genéticamente normales.

Alteraciones genéticas

- A) Activación de proto-oncogenes por traslocación cromosómica.
- B) Activación de proto - oncogenes por otros mecanismos como amplificación, mutación puntual en la secuencia del gen (ej.: C - MYC, BCL - 2), mutación puntual en la secuencia reguladora (ej.: C - MYC, BCL - 6).
- C) Inactivación de genes supresores de tumores como P53, P16, ATM: generalmente por inactivación bialélica: delección +/- mutación (ej.: de delecciones que actúan por este mecanismo: del 6 (6q) y del 13 (13q).

En la Tabla 3 se resumen las alteraciones cromosómicas más frecuentes descritas en los LNH.

Virus oncogénico

Un ejemplo bien estudiado de este mecanismo es la infección por el VEB. La fase de primo-infección estimula una respuesta de proliferación linfocitaria policlonal con respuesta inmunológica humoral y celular. Quedará una fase de latencia con Anticuerpos anti - EBNA y linfocitos T de memoria. En condiciones de inmunosupresión, con defecto de las células T, el virus se puede reactivar y producir una respuesta que, en principio, vuelve a ser policlonal, pero sobre la que se puede asociar un trastorno genético y transformarse en clonal o maligna.

Tabla 3. Alteraciones cromosómicas más frecuentes en los LNH. Activación de proto - oncogenes por traslocación cromosómica

LNH	Traslocación	% casos	Proto - oncogen	Mecanismo de activación del proto - oncogen	Función del proto - oncogen
Linfoma linfoplasmático	t(9;14) (p13;q32)	50%	Pax - 5	Alteración en la regulación de la transcripción de la transcripción diferenciación de las	Factor de transcripción que regula proliferación y células B
Linfoma folicular	t(14;18) (q32;q21)	90%	Bcl - 2	Alteración en la regulación de la transcripción	Regulador negativo de la apoptosis
	t(2;18) (p11;q21)				
Linfoma de células del manto	t(18;22) (q21;q11)	70%	Bcl1/ciclina D1	Alteración en la regulación de la transcripción	Regulador del ciclo celular
Linfoma MALT	t(11;14) (q13;q32)				
	t(11;18) (q21;q21)	50%	Api2/mit Bcl - 10	Proteína de fusión Alteración en la regulación de la transcripción	Api2 tiene actividad antiapoptótica ¿Antiapoptosis?
LBDCG	der(3) (q27)	35%	Bcl - 6	Alteración en la regulación de la transcripción	Represor transcripcional requerido para la formación del CG
Linfoma de Burkitt	t(8;14) (q24;q32)	80%	c - myc	Alteración en la regulación de la transcripción	Factor de transcripción que regula proliferación y crecimiento celular
	t(2;8) (p11;q24)	15%			
	t(8;22) (q24;q11)	5%	Npm/alk	Proteína de fusión	Alk es una tirosin - quinasa
Linfoma anaplásico T	t(2;5) (p23;q35)	60%			

LBDCG: Linfoma B difuso de célula grande.
MALT: Tejido linfóide asociado a mucosa.

Estimulación antigénica

Cuando una célula B virgen sale de la médula ósea (MO) y llega al CG, morirá en unos pocos días si no se compromete con un antígeno (Ag); si lo hace, la célula B es inducida a la activación y la proliferación. Dado el papel fundamental que juega el Ag en la estimulación del desarrollo y la mitogénesis de las células B, existe acuerdo en el papel que puede jugar también en el desarrollo de las neoplasias. Esto está además fundamentado por tres hechos experimentales: la presencia de mutaciones somáticas en los genes de las inmunoglobulinas en las neoplasias, lo que implica que han sido estimulados y seleccionados por un Ag; la predilección por los reordenamientos de algunas familias de segmentos de los genes de las inmunoglobulinas, lo que también orienta a la selección del Ag; la identificación de especificidad antigénica de los receptores de las células linfomatosas. Para algunos linfomas, la selección antigénica se requiere para el mantenimiento del clon tumoral, mientras que en otros, el Ag juega un papel en las fases tempranas de la génesis tumoral.

Inmunodeficiencia

La disminución de la inmunovigilancia se asocia con los LNH. Los factores relacionados con la inmunodeficiencia que influyen en la génesis de los linfomas son el grado de inmunodeficiencia, la duración de la inmunodeficiencia y el tipo específico de inmunodeficiencia. Los linfomas asociados a inmunodeficiencia son muy heterogéneos y las distintas enfermedades que cursan con inmunodeficiencia se asocian a diferentes tipos de linfomas. Por ej., los linfomas asociados a VIH son mucho más heterogéneos en términos histológicos y moleculares que los linfomas postrasplante.

El mecanismo preciso por el cual la inmunodeficiencia puede causar linfoma es complejo y no completamente entendido. Puede que el defecto inmunológico facilite la infección por virus oncogénicos (VIH/VEB) y que la inmunodeficiencia provoque un fallo de la respuesta T en el lugar del tumor.

Clínica

Dos tercios de los pacientes se presentan con linfadenopatía. La enfermedad extranodal es frecuente y puede afectar a casi cualquier órgano. Los sitios más comunes afectados extranodales son la piel, el tracto gastrointestinal y el hueso. Además, aproximadamente 32% de los pacientes se presentan con afectación de médula ósea. La infiltración de la médula ósea es más común en los linfomas indolentes, pero puede verse hasta en el 95% de los casos de linfoma B difuso de célula grande y en el 18% de las entidades de alto riesgo. Otras localizaciones posibles son tiroides, testículos, corazón, adrenales, próstata, ovarios y mamas.

Los pacientes con linfomas indolentes están con frecuencia asintomáticos, pero cuando la enfermedad está en un estadio avanzado o con mucha masa tumoral, con frecuencia presentan síntomas B. Por síntomas B entendemos fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso mayor de 10% del peso total.

Algunos linfomas pueden debutar con obstrucción intestinal por linfadenopatías intraabdominales o por afectación directamente del tracto intestinal. La enfermedad retroperitoneal puede manifestarse como uropatía obstructiva. La enfermedad inguinal puede causar compresión del sistema venoso y desarrollar trombosis venosa. El síndrome de vena cava superior

es poco frecuente. Pueden también asociar derrame pleural o pericárdico, particularmente el linfoma mediastínico primario. El linfoma de célula grande se puede presentar en el seno paranasal, en el área paravertebral, a veces con compresión medular, lo que supone una emergencia oncológica que requiere evaluación rápida para tratamiento con radioterapia o descompresión quirúrgica.

La afectación de sistema nervioso central puede ser primaria o secundaria. Puede ser parenquimatosa, pero es más común leptomeníngea y se manifiesta como neuropatía craneal con examen neurológico anormal dependiendo de la localización de la enfermedad.

En el linfoma de célula T es frecuente la afectación extranodal y los síntomas constitucionales severos.

Los linfomas muy agresivos son más típicos de adultos jóvenes y niños, aunque puedan verse en personas mayores. El linfoma de Burkitt es una de las neoplasias que más rápidamente prolifera. Típicamente los pacientes se presentan con masas abdominales que crecen con rapidez. En el Burkitt endémico son frecuentes las masas en la mandíbula. Son frecuentes los síntomas como dolor, fiebre y sudoración. La médula ósea y la sangre periférica se afectan con mucha frecuencia permitiendo a veces el diagnóstico.

La mayoría de los casos (75%) de enfermedad de Hodgkin debutan con un crecimiento ganglionar a nivel cervical, estando por lo demás asintomáticos. Con menos frecuencia las adenopatías se localizan a nivel axilar o inguinal en el momento de la presentación. Las amígdalas afectadas por mononucleosis infecciosas pueden ser histológicamente muy semejantes a la EH, por lo que el diagnóstico de EH en los jóvenes ha de hacerse con precaución. Otra manifestación inicial frecuente de la EH es ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax en un paciente sin clínica. Cuando el paciente presenta síntomas suelen ser tos persistente y/o molestias o dolor torácico por la masa mediastínica. Es raro el síndrome de vena cava superior. De forma ocasional puede aparecer prurito generalizado o dolor en los ganglios afectados por la enfermedad tras la ingesta de alcohol. También puede presentarse como fiebre cíclica (fiebre de Pel - Ebstien) o síntomas B.

A diferencia de los LNH, la enfermedad se extiende de unos ganglios a otros por contigüidad de forma predecible. Cuando se afecta el bazo, lo hace desde los ganglios para - aórticos o del hilio esplénico. Una vez afectado el bazo puede haber disseminación hematogena hacia el hígado o la médula ósea.

Un rasgo clínico muy importante en pacientes con SLP son las complicaciones infecciosas, que vienen determinadas por la alteración en la inmunidad celular, la neutropenia en relación a la QT y la disfunción esplénica en casos de haberse realizado esplenectomía o irradiación como procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

Diagnóstico y estudio inicial del paciente con síndrome linfoproliferativo

Anamnesis: Debe recoger posibles antecedentes de neoplasia previa, QT, RT, enfermedad autoinmune o inmunosupresión y factores de riesgo para VIH o hepatitis.

Exploración Física: La exploración de un paciente con sospecha de SLP debe ser completa. Debe incluir un examen cuidadoso de todos los grupos linfáticos: cervical, supraclavicular, axilar e inguinal y la exploración del anillo de Waldeyer. Si existen lesiones cutáneas pueden ser susceptibles de biopsia. En la exploración abdominal hay que prestar atención al hígado, bazo y posibles masas abdominales. Los linfoma B agresivos se pueden presentar con derrame pleural y raramente derrame pericárdico (ingurgitación de venas del cuello y pulso paradójico pueden ser claves para el diagnóstico de taponamiento cardíaco). Hay que observar la posible presencia de signos clínicos de síndrome de vena cava superior y es recomendable una exploración neurológica.

Laboratorio: Hemograma completo, VSG, citomorfología, estudio bioquímico del suero: glucemia, albúmina, creatinina, ionograma, calcio, ácido úrico, ASAT, ALAT, bilirrubina, LDH (está característicamente elevada en los linfomas de alto grado). Entre los marcadores tumorales elevados en los linfomas encontramos la beta - 2 - microglobulina. También hay que incluir en el estudio inicial un análisis de proteínas en suero por espectro electroforético (EEF).

El diagnóstico se realizará mediante biopsia ganglionar siempre que sea posible, ya que se obtienen malos rendimientos con las técnicas de PAAF.

Estudio de médula ósea con análisis inmunológico, genético y molecular y estudio histológico del fragmento óseo. En casos de infiltración medular el diagnóstico se puede realizar en la médula ósea, lo que resulta especialmente útil cuando no existen adenopatías o masas accesibles a biopsia. El análisis del inmunofenotipo por citometría de flujo es una técnica fundamental, ya que existen diferentes patrones de expresión antigénica que caracterizan a las principales neoplasias linfoides.

Entre los **estudios microbiológicos** hay que incluir Mantoux y Serologías para VIH, VEB, VHB, VHC, además de carga viral si existe infección conocida.

Dentro de las pruebas de imagen se considera rutinario la radiografía de tórax y el TC torácico, abdominal y pélvico. En la actualidad, en el estudio inicial también se incluye una prueba metabólica como la Gammagrafía con Galio⁶⁷ o la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), que ayudan al estudio de extensión y al seguimiento de la respuesta al tratamiento. La PET ha sustituido en los últimos años a la gammagrafía por su mayor sensibilidad. En caso de sospecha de afectación del SNC, la Resonancia Magnética evalúa mejor las lesiones en esta localización.

Se recomienda una **valoración de la función cardíaca**. En pacientes jóvenes sin antecedentes es suficiente con la Rx de tórax y el ECG, pero en edades más avanzadas o con patología cardíaca previa, es recomendable realizar ecocardiografía con cálculo de la fracción de eyección, ya que en el tratamiento de la mayoría de los linfomas se incluyen drogas cardiotóxicas como las antraciclinas.

La **punción lumbar diagnóstica** está indicada en leucemias y linfomas linfoblásticos, linfoma de Burkitt, linfoma del manto blástico, linfomas con afección ORL o con afección extraganglionar extensa.

Tabla 4. Clasificación de Ann Arbor de los estadios clínicos

Clasificación de Ann Arbor de los estadios clínicos	
ESTADIO I	Una sola región adenopática o estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer).
ESTADIO II	Dos o más regiones adenopáticas o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma.
ESTADIO III	Regiones adenopáticas o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.
ESTADIO IV	Afección diseminada de una o más localizaciones extralinfáticas, con o sin afección ganglionar.
Algunas consideraciones a la hora de definir el estadio clínico son: Cuando existe enfermedad extraganglionar se añade el sufijo "E" si la extensión es por contigüidad; si es por afección a distancia se trata de un Estadio IV. En función de que se acompañe o no de sintomatología general se añade A o B. Denominamos "masa bulky" a la presencia de enfermedad voluminosa: masa > 1/3 de la anchura del mediastino o masa ganglionar > 10 cm de diámetro.	

En algunos subtipos de linfoma es relativamente frecuente la afectación del tracto gastro - intestinal (linfoma del manto, linfomas extranodales), por lo que en casos de sospecha de afectación en dicha localización por la clínica o por las pruebas de imagen, puede estar indicado realizar **gastroscopia o recto-colonoscopía**.

Por último, valorar **biopsia/punción de otras localizaciones sospechosas**.

Con el estudio inicial del paciente podemos clasificar el estadio clínico del linfoma, lo que va a tener importancia en el pronóstico y a la hora de tomar decisiones terapéuticas (Tabla 4). En la valoración inicial hay tener en cuenta la edad y los deseos del paciente, para realizar criopreservación de semen en los varones jóvenes antes de iniciar el tratamiento.

Diagnóstico diferencial

1. Con otras enfermedades no tumorales: **Proliferaciones linfoides atípicas**.

Hiperplasia linfoide reactiva: Cursa con linfadenopatía localizada o diseminada y la causa subyacente puede o no ser obvia. A veces los pacientes tienen síntomas sistémicos que dependen de la enfermedad subyacente. Problemas que pueden causar hiperplasia linfoide reactiva son: 1) Algunos fármacos (carbamecepa); 2) Enfermedades autoinmunes (Sjögren, LES); 3) Infecciones virales (VEB, VVZ); 4) Infecciones bacterianas (Enfermedad por arañazo de gato).

La linfadenopatía de estos pacientes rara vez evoluciona a linfoma y se resuelve con el tratamiento de la enfermedad de base.

Enfermedad de Castleman: Hiperplasia angiofolicular del ganglio linfático que puede confundirse con linfoma. Puede presentarse localizada o diseminada. Con frecuencia se acompaña de síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso). Este trastorno se ha visto con más frecuencia en pacientes VIH+. También se ha encontrado en pacientes con síndrome de POEMS. Tiene 2 patrones histológicos. La evolución puede ser hacia la resolución espontánea o a linfoma, por lo que la decisión terapéutica es difícil.

Enfermedad de Rosai - Dorfman: Linfadenopatía masiva con masa Bulky que puede ser extranodal. Se ve en niños y adultos jóvenes. En la biopsia se ve un ganglio con estructura distorsionada, con una cápsula fibrosa gruesa, distensión de los sinusoides por histiocitos e infiltración del núcleo por células plasmáticas. Esta enfermedad con frecuencia regresa espontáneamente. A veces asocia AHAI.

Papulosis linfomatoide: Alteración linfoproliferativa benigna de la piel, que puede confundirse con afectación cutánea de linfoma anaplásico T (porque las células expresan Ki - 1, también conocido como el antígeno de superficie CD30 expresado por estos linfomas). El diagnóstico diferencial es crucial y para ello hay que basarse en la historia clínica. La papulosis linfomatoide se caracteriza porque las lesiones aumentan y regresan de forma alternante y pueden desaparecer dejando cicatrices. No deben tratarse como un linfoma, aunque a veces estos pacientes acaben desarrollando linfoma.

2. Con otros tumores: los linfomas se pueden presentar en cualquier localización, por lo que la clínica puede ser también muy heterogénea dependiendo del órgano que afecten.

3. Diagnóstico diferencial de los distintos subtipos de linfoma: aunque el tratamiento de muchos linfomas es igual y se basa en los mismos regímenes de quimioterapia, hay algunos subtipos que tienen tratamiento específico o en los que se ha visto que las respuestas, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión son mejores con determinados esquemas de tratamiento. Por ello es importante tener correctamente filiado el subtipo de linfoma antes de comenzar cualquier tratamiento, siempre y cuando la situación clínica del paciente lo permita. Para tipificar el linfoma son de gran ayuda las técnicas de inmunohistoquímica y el inmunofenotipo. Con el diseño de nuevos fármacos cuyas dianas son antígenos de superficie del linfocito (ej.: anti - CD20), son imprescindibles estos estudios para un correcto tratamiento de la enfermedad.

Pronóstico

Las posibilidades de alcanzar remisión completa con el tratamiento, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión vienen determinadas por una serie de características en el momento de la presentación. Para los LNH de

Tabla 5. Índice pronóstico internacional para linfomas agresivos

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	Pacientes	RC	SLP	SG
Bajo	0/1	35%	87%	70%	73%
Intermedio/bajo	2	27%	67%	50%	51%
Intermedio/alto	3	22%	55%	49%	43%
Alto	4/5	16%	44%	40%	26%

RC: Remisión completa. SLP: Supervivencia libre de progresión.
SG: Supervivencia global.

alto grado utilizamos el IPI (*Internacional Prognostic Index*), mientras que para el linfoma folicular utilizamos una modificación de éste, el FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

IPI: Índice Pronóstico Internacional

En base a cinco características (edad < 60 vs $\geq$ 60, estado general ECOG 0,1 vs 2, 3, 4, estadio Ann - Arbor I, II vs III, IV, afectación extraganglionar < 2 vs $\geq$ 2 y LDH sérica normal vs elevada) se definen cuatro grupos de riesgo: bajo si tiene 0 ó 1 de los factores de riesgo; intermedio/bajo si tiene 2; intermedio/alto si tiene 3 y alto si tiene 4 ó 5 de dichos factores. En la Tabla 5 se recogen las tasas de remisión completa y las de supervivencia global y libre de progresión en dependencia de cada estadio.

FLIPI: Índice Pronóstico internacional para linfoma folicular

Los factores de riesgo al diagnóstico para el linfoma folicular son prácticamente los mismos que para el linfoma de alto grado, salvo que en lugar del estado general, se tiene en cuenta la presencia o no de anemia. Se definen tres grupos de riesgo: bajo (0 - 1), intermedio (2) y alto ($\geq$ 3). La supervivencia global a los 5 años oscila entre un 90% en el grupo de bajo riesgo a un 52% en el grupo de alto riesgo, mientras que la supervivencia global a los 10 años va desde un 70% en el grupo favorable a un 35% en los desfavorables.

El pronóstico en la enfermedad de Hodgkin depende en gran parte del subtipo histológico, siendo de mejor pronóstico la EH nodular de predominio linfocítico que la EH clásica y dentro de la clásica, tiene mejor pronóstico el subtipo rico en linfocitos, seguido de la esclerosis nodular y peor pronóstico la linfocítica. Se han descrito varios factores de riesgo al diagnóstico. Para los estadios localizados (I y II) son: la presencia de masa mediastínica voluminosa, La VSG elevada, la edad > 50 años y la afectación de 3 o más áreas ganglionares. Para los estadios avanzados (III y IV) son: el sexo masculino, la edad $\geq$ 45 años, el estadio IV de ANN-Arbor, la Hb < 10,5 g/dl, la leucocitosis $\geq$ $15 \times 10^9/l$, la linfopenia de < $0,6 \times 10^9/l$ o de < 8% del recuento leucocitario y una albúmina < 40 g/l.

Tratamiento

Tratamiento de los linfomas agresivos

El tratamiento estándar para los linfomas de células grandes CD20 - positivos es el régimen de poliquimioterapia que combina R - CHOP (Rituximab - Ciclofosfamida - Adriamicina - Vin-

cristina - Prednisona), administrándose un ciclo cada 21 días hasta un total de 6 a 8 ciclos. Otras pautas de momento no han mostrado mayor eficacia.

En pacientes jóvenes y de alto riesgo (IPI alto >3), se pueden utilizar esquemas más agresivos como R - MegaCHOP, R - ICE (Rituximab - Ifosfamida - Carboplatino - Etopósido) y añadir el trasplante autólogo como tratamiento de consolidación en primera línea una vez obtenida la remisión completa, aunque todavía no esté demostrado que mejore la supervivencia.

Los estadios localizados sin otros factores de riesgo se pueden tratar con 3 ó 4 ciclos de R - CHOP más radioterapia. También se puede añadir el tratamiento radioterápico en los casos de masa voluminosa.

Aunque el riesgo inicial lo calculamos con el IPI al diagnóstico, la respuesta al tratamiento es un factor pronóstico muy importante, tanto que los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea tienen un pronóstico muy desfavorable. Una innovación reciente en el manejo de estos pacientes, es el tratamiento adaptado según el resultado del estudio de PET a mitad del tratamiento, pudiendo cambiar a esquemas más agresivos de segunda línea en caso de no observarse la quimiosensibilidad esperada.

Los esquemas de segunda línea más utilizados en nuestro medio son R - ESHAP (Rituximab - Etopósido - Cisplatino - Ara - C a alta dosis - Prednisona), R - DHAP (Rituximab - Dexametasona - Ara - C a alta dosis - Cisplatino), R - ICE. Tras cualquiera de los tratamientos de rescate, si existe respuesta terapéutica, completa o parcial, y la edad (< 65 años) y las condiciones del paciente lo permiten, está indicado el trasplante autólogo. El trasplante alogénico debe considerarse todavía un procedimiento experimental, a realizar en el seno de ensayos clínicos.

Tratamiento de los linfomas de bajo grado.

No existe un tratamiento que se pueda considerar estándar para el linfoma folicular. Existen múltiples opciones terapéuticas aceptables en diferentes circunstancias. El linfoma folicular de células grandes o grado III, se trata como el linfoma de alto grado. Las opciones terapéuticas abarcan un amplio abanico (Tabla 6), que van desde la abstención terapéutica en casos de curso indolente hasta la poliquimioterapia y trasplante en casos de alto riesgo.

Hay unanimidad en que los resultados mejoran significativamente cuando se añade Rituximab al tratamiento, indepen-

Tabla 6. Tratamiento del linfoma folicular

Opción terapéutica	%RC
Abstención	
RT	70 - 80
Alquilantes (clorambucilo)	20 - 40
PQT sin adriamicina	20 - 50
PQT con adriamicina (CHOP)	40 - 60
PQT intensiva	70 - 90
Análogos de purinas	
Fludarabina en monoterapia	20 - 50
Fludarabina en combinación	60 - 90
Rituximab en monoterapia	20 - 30
Rituximab + poliQT	40 - 50
RC = Remisión completa	

dientemente del esquema de QT que elijamos. Los fármacos y combinaciones clásicas (tipo CHOP) obtienen entre el 55-79% de remisiones completas. La supervivencia libre de recaída a 5 años es de 41 meses y la supervivencia global de 67 meses (Tabla 6).

Las combinaciones con Fludarabina (tipo Fludarabina - Ciclofosfamida o Fludarabina - Mitoxantrona - Ciclofosfamida) logran índices de remisión completa molecular más altos, pero su toxicidad no está exenta de riesgos.

La supervivencia es mejor en los pacientes que obtienen RC. Recientemente se ha demostrado que el rituximab es útil también como tratamiento de mantenimiento. Por último, el trasplante autólogo puede indicarse en pacientes con mal pronóstico.

Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

Consiste en poliquimioterapia, que es eficaz la mayoría de las veces, resultando en unas tasas de curación de más del 85% de los casos. El esquema más utilizado es el que combina adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD). Sólo los casos de mal pronóstico, que presenten recidiva tras tratamiento con QT son candidatos a trasplante autólogo, una vez alcanzada una segunda remisión con tratamientos de rescate.

El abordaje de la variante de EH nodular de predominio linfocítico difiere del subtipo de EH variante clásica, salvo en los raros casos que se presenten en estadios avanzados de la enfermedad. La EH nodular de predominio linfocítico suele comportarse de forma indolente, generalmente limitada a una región linfática, por lo que se recomienda un tratamiento menos intensivo que la variante de EH clásica para evitar complicaciones tóxicas. Cuando la enfermedad esté limitada a una región ganglionar y se acompañe de factores pronósticos favorables, el tratamiento puede reducirse a radioterapia del campo afecto sin quimioterapia.

Complicaciones tardías del tratamiento

A la hora de elegir el mejor tratamiento posible en cada caso, además de la eficacia conocida del régimen que se utilice habrá que tener en consideración la toxicidad a largo plazo, sobre todo en pacientes jóvenes. Las complicaciones tardías de los tratamientos con quimioterapia intensiva incluyen: 1)

Una mayor incidencia de neoplasias secundarias y de mielodisplasia. 2) Enfermedad isquémica cardíaca y cardiotoxicidad por antraciclinas. 3) Toxicidad pulmonar por radioterapia o quimioterapia (bleomicina).

Valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento

Los criterios de remisión en los SLP se definen en base a la clínica y a las técnicas de imagen. Se habla de remisión completa cuando hay resolución de los síntomas o de la evidencia clínica de linfoma, las adenopatías residuales son menores a 1,5 cm y la médula ósea está libre de infiltración. El término de remisión completa incierta se utiliza cuando al menos hay un 75% de reducción de las masas tumorales. En estos casos, en la actualidad, si además la técnica de PET es negativa, pasa a definirse como remisión completa. Remisión parcial es cuando se han reducido las masas tumorales al menos en un 50%. En caso de no alcanzar ninguna de estas respuestas estaremos ante un linfoma refractario.

En los casos que se alcance remisión completa, las técnicas actuales de inmunofenotipo por citometría de flujo y de biología molecular (traslocaciones, reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas o del receptor de la célula T) nos permiten profundizar en el estudio de la calidad de la respuesta, lo que se conoce como detección de enfermedad mínima residual (EMR). De momento el significado clínico de la EMR en el linfoma no está bien establecido, salvo que el paciente que presenta EMR detectable podría no ser un buen candidato para el trasplante autólogo como tratamiento de consolidación. Se estudia su papel pronóstico y la posibilidad de que sea un marcador que pueda predecir recidivas.

Linfomas asociados a infección VIH

Podemos hablar de tres categorías: los que afectan por igual a enfermos inmunocompetentes, los que afectan característicamente a los enfermos con infección VIH y los que son característicos de otras situaciones de inmunosupresión. En términos generales, el VEB está presente en 40 - 50% de todos los linfomas asociados a VIH.

Entre los mecanismos que relacionan al VIH con la patogénesis del linfoma hay que considerar la duración y grado de inmunosupresión, la inducción de citoquinas por parte del virus que a su vez estimulan la proliferación B y las infecciones oportunistas con Herpesvirus oncogénicos como VEB y HHV8.

Linfomas que afectan igual a inmunocompetentes

L Burkitt/Burkitt-like: 35 - 50%. La expresión linfomatosa en sangre periférica es menos frecuente en estos pacientes. La variante morfológica más característica es la diferenciación plasmocitoide.

Se han descrito múltiples lesiones genéticas aparte de las traslocaciones de C - MYC, como mutaciones puntuales en la región reguladora de MYC, mutaciones puntuales en la región reguladora de p53.

Se detecta EBER (*EBV encoded RNA*) en el 30% de los casos, en el 50 - 70% de los de diferenciación plasmocitoide y en 30 - 50%

de los Burkitt - like. Como hipótesis a este hallazgo se describe una sinergia entre proteínas del VIH y activación del gen MYC.

LBDCG: Incluye el linfoma primario del SNC (15 - 30%) que es con frecuencia politópico y puede afectar cerebelo, ganglios basales y tronco cerebral. Otras localizaciones extraganglionares son más frecuentes que en la población general: tracto gastrointestinal, hígado, médula ósea.

LBDCG centroblástico: Ocurre con inmunosupresión leve. Se detecta el VEB en el 30 - 40% de los casos aunque no expresa la proteína LMP - 1. Presenta un fenotipo del centro germinal (CD10+, BCL6+, CD138-, MUM1-). Es frecuente encontrar el reordenamiento del gen BCL6.

LBDCG inmunoblástico (linfoma del SNC): Ocurre con inmunosupresión severa. Se detecta el VEB en el 80 - 90% y expresa LMP1 y EBNA2. Presenta un fenotipo de célula B activada (CD10-, BCL6-, CD138+, MUM1+). No se suele encontrar el reordenamiento del gen BCL6.

Linfomas de bajo grado (LF, MALT, linfocítico, linfoma B monocitoides). Frecuencia del 3 - 7%.

Se ven con recuentos normales de CD4. La supervivencia global es similar al resto de la población.

Linfoma T periférico: El riesgo relativo de padecer este linfoma es 15 veces superior a la población general. Se incluyen en este grupo gran variedad de linfomas T (anaplásico, periférico sin otra especificación, angioinmunoblástico, leucemia/linfoma T, linfoma T con enteropatía, linfoma extranodal T/NK).

Linfoma de Hodgkin clásico: Riesgo aumentado en VIH. Hay mayor proporción de subtipos de mal pronóstico (celularidad mixta y depleción linfocítica) que la población general, sobre todo en los pacientes que tienen inmunosupresión severa. Los pacientes con inmunosupresión moderada presentan, sin embargo, con más frecuencia el subtipo histológico de esclerosis nodular. El infiltrado inflamatorio reactivo está formado predominantemente por CD8+, mientras que en la población general es por CD4+. El fenotipo de las células de Hodgkin y de Reed - Stenberg es el habitual. Estas células expresan EBER y LMP - 1 más que en la población general. Suelen debutar en estadios avanzados, con síntomas B, enfermedad extranodal y curso clínico agresivo. Algunas localizaciones típicas en VIH son la piel, el pulmón y el tracto gastrointestinal.

Linfomas específicos de VIH

Linfoma primario de serosas: frecuencia menor del 5%. Es una entidad casi exclusiva de pacientes VIH.

Es un linfoma B que se localiza en pleura, peritoneo o pericardio, generalmente sin masa tumoral contigua aunque también incluye casos de masa tumoral sin derrame. Característicamente se asocia con el virus Herpes humano tipo 8 HHV8 (virus del sarcoma de Kaposi). Por inmunofenotipo expresan antígenos de activación o diferenciación plasmática, por un lado (CD30, CD45, EMA, CD71, MUM1, CD138) y, por otro lado, tienen expresión aberrante de antígenos de línea T (CD3 y CD7). Por inmunohistoquímica se detecta la expresión de

LNA (latent nuclear Ag HHV8). Es frecuente la co - infección con el VEB pero sin expresión de la oncoproteína viral LMP - 1. Desde el punto de vista molecular presentan reordenamiento clonal y mutaciones, por lo que se incluye en las neoplasias post - germinales. Las alteraciones genéticas más descritas son la trisomía 12, la trisomía 7, aberrancias del 1q y mutaciones en el gen BCL6.

Linfoma plasmablasto de cavidad oral: 2 - 6% de frecuencia. La mayoría se localizan en la cavidad oral y la mandíbula, aunque puede haber otras localizaciones como el ano, el tracto GI, el pulmón, los senos paranasales, la piel, el cordón espermático, el testículo, el hueso y adenopatías. Se caracteriza por expresar marcadores de célula plasmática y no expresar antígenos pan - B (CD20 o PAX 5). Se asocian con el VEB en el 50 - 100% de los casos, con EBER pero sin expresar LMP - 1. Morfológica y fenotípicamente se solapa con el mieloma múltiple anaplásico, pero se diferencia por la presentación extramedular y la asociación al VEB.

Tratamiento combinado HAART y QT

El panorama de los pacientes VIH con linfoma ha cambiado de manera importante en la época del tratamiento combinado antirretroviral HAART (*High activity antiretroviral therapy*). En la actualidad, si la infección viral está controlada (un argumento es que el control de la replicación viral beneficia a la función inmune), los resultados en el tratamiento del linfoma son parecidos a la población general. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones: puede haber interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas adversas en relación al metabolismo hepático o a los mecanismos de multirresistencia a drogas. Los fármacos antirretrovirales pueden disminuir los metabolitos activos de ciclofosfamida o etopósido, por ejemplo, lo que puede perjudicar al resultado; también pueden aumentar la toxicidad hematológica, lo que obliga a disminuir las dosis de la QT y, por tanto, su eficacia; además se desconoce el significado que tienen los efectos inhibitorios de la apoptosis linfocitaria de algunos antirretrovirales, pero hipotéticamente podría ser un efecto antagonista de la QT; finalmente, el cumplimiento terapéutico de la terapia antirretroviral puede verse comprometido por la QT y promover la emergencia de mutaciones virales.

Bibliografía

- E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, E. Campo, S.A. Pileri, S.H. Swerdlow. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. En WHO Classification Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th edition, Lyon, 2008.
- Wyndham H. Wilson, James O. Armitage. Non-Hodgkin Lymphomas. Chapter 112 Abeloff's Clinical Oncology.
- Sandra J. Horning. Hodgkin's Lymphoma. Chapter 111 Abeloff's Clinical Oncology.
- J. Kuruvilla. Standard therapy of advanced Hodgkin Lymphoma. ASH Education Program Book, 2009.
- E. Giné, A. López Guillermo. Linfomas no Hodgkinianos/generalidades. En Manual práctico de Hematología clínica. 3ª edición, 2008.
- Laurence de Leval, Robert Paul Hassejian. Diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009):791-827.
- Bertram Schnitzer. Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009):747-768.

Aproximación básica al paciente con gammopatías monoclonales

P. Martínez

Servicio de Hematología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

Las gammopatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación clonal de células plasmáticas o linfocitos diferenciados que retienen la capacidad de producir la misma inmunoglobulina homogénea o alguno de sus componentes. A esta proteína clonal la conocemos con los sinónimos: banda o proteína M, paraproteína o componente M.

En estos casos las proteínas son monoclonales: tienen la misma cadena pesada, la misma cadena ligera y las regiones variables contienen los mismos determinantes antigénicos (idéntico idiotipo).

Las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Igs) se describieron a mediados del siglo pasado. Constituyen el componente básico de la respuesta inmune humoral, encargadas de reconocer a los antígenos, unirse a ellos y desencadenar los pasos para la inactivación o eliminación de agentes patógenos.

Son proteínas compuestas por 4 cadenas polipeptídicas, idénticas dos a dos, unidas por enlaces covalentes de puentes disulfuro. Las dos de mayor peso molecular son las cadenas pesadas (IgH) y las dos menores son las cadenas ligeras (IGL). Hay cinco tipos de cadenas pesadas que definen el isotipo de la Ig y que se diferencian en cuanto al tamaño, la carga, la composición de aminoácidos y el contenido de hidratos de carbono (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) y dos tipos de cadenas ligeras (kappa y lambda). En la molécula de Ig, una vez ensamblada, se puede distinguir una región variable en el extremo aminoterminal (Fab) implicada en el reconocimiento antigénico y una región constante en el extremo carboxiterminal (Fc) que participa en las funciones efectoras celulares, como desencadenar señales de transducción post-membrana y facilitar la unión de la Ig a otras proteínas, células y tejidos (Fig. 1).

Características de las inmunoglobulinas clonales

A pesar de su origen clonal, la mayoría de las paraproteínas son estructuralmente indistinguibles de las inmunoglobulinas normales.

El defecto más común es el exceso de producción de una proteína homogénea. Pero a veces el deterioro tumoral induce: 1)

La supresión de la síntesis de cadenas pesadas, lo que provoca la producción exclusiva de cadenas ligeras. 2) Fallos en la construcción de la molécula, dando lugar a exceso de cadenas ligeras libres junto a inmunoglobulinas estructuralmente completas. 3) Raramente, el defecto afecta a la síntesis de todos los componentes de la inmunoglobulina o induce un bloqueo secretor dando lugar a tumores "no secretores".

En general, el efecto clínico de las paraproteínas se deriva de su interacción biológica con otras proteínas séricas así como de sus propiedades fisicoquímicas.

La concentración de IgM o la de dímeros IgA se relacionan directamente con la viscosidad sérica y con el riesgo de síndrome de hiperviscosidad. Los polímeros quedan confinados al compartimiento intravascular debido a su elevado peso molecular. Este hecho facilita el efecto terapéutico del recambio plasmático (plasmaféresis).

Diagnóstico

El procedimiento de *screening* es la observación de una banda monoclonal en el espectro electroforético o electroforesis (EEF) (Fig. 2).

Requiere procedimientos complementarios (inmunofijación, inmunoabsorción o inmunoselección) para confirmar la presencia de una GM y determinar el tipo específico de Ig y de la cadena ligera. Otras técnicas son la electroforesis de alta resolución y la electroforesis capilar (automatizada).

La inmunofijación (IF) (Fig. 3) es una EEF sobre un soporte de acetato de celulosa impregnado previamente con anticuerpos monoclonales capaces de reconocer los diferentes isotipos de inmunoglobulina que se sitúan próximos al terminal catódico del gel electroforético. Debido a su geometría, la IF es muy sensible, siendo capaz de detectar inmunoglobulinas monoclonales a baja concentración (oligoclonales) hasta 5 a 10 veces por debajo de la capacidad de detección de la EEF.

Indicaciones de estudio de paraproteínas

La EEF en suero y en orina está indicada en todos los pacientes bajo sospecha de una discrasia de células plasmáticas: mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis y otras gammopatías menos frecuentes. La proteína monoclonal debe cuantificarse mediante densitometría del pico monoclonal.

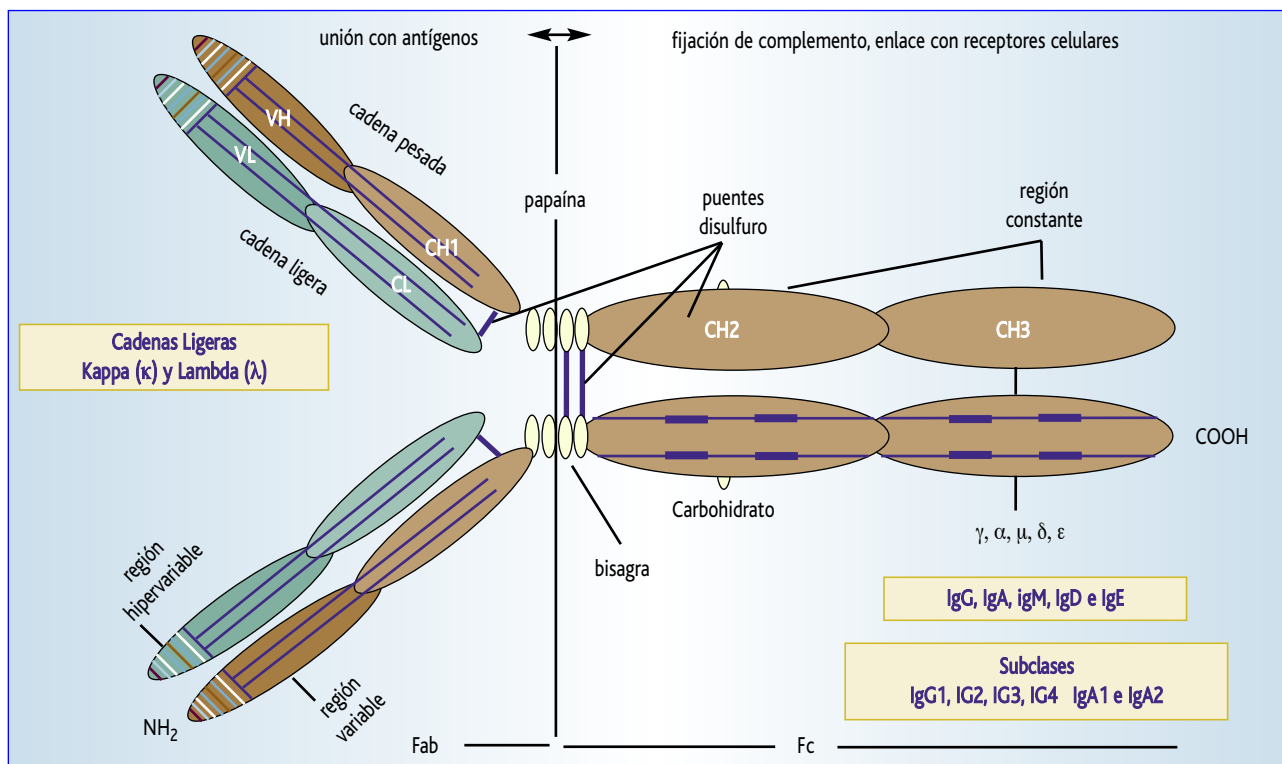


Fig. 1. Estructura de las inmunoglobulinas.

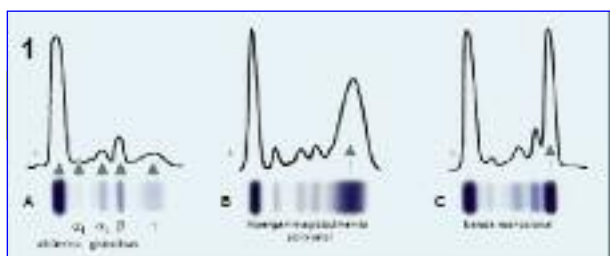


Fig. 2. Electroforesis.

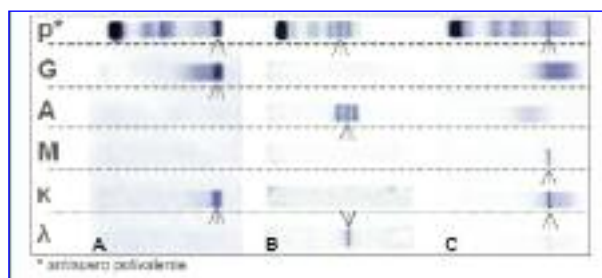


Fig. 3. Inmunofijación.

La inmunofijación es la técnica empleada en la definición de la proteína monoclonal; no está indicada en el caso de gammopatías policlonales obvias en el estudio de EEF.

El seguimiento de una proteína monoclonal debe realizarse utilizando la cuantificación densitométrica de la EEF, a menos que la paraproteína alcance un nivel tan bajo que no pueda ser detectada por este método.

En todos los pacientes con discrasias de células plasmáticas se debe estudiar la presencia, tipo y excreción urinaria diaria de cadenas ligeras en orina.

Los cambios en el nivel de proteínas monoclonales previamente identificadas deben evaluarse periódicamente como medida de la evolución y de la eficacia terapéutica.

En caso de síndrome de hiperviscosidad, debe realizarse una EEF y una viscosidad sérica antes del primer recambio plasmático.

Las crioglobulinas deben ser estudiadas en todos los pacientes con proteínas monoclonales que presenten complicaciones por

sensibilidad al frío, especialmente en aquellos con paraproteínas IgM.

Clasificación

Las GM pueden asociarse a procesos neoplásicos, infecciosos o inflamatorios. Si se descartan todos estos procesos, estaremos ante una Gammopatía monoclonal esencial. Las enfermedades asociadas a las GM se resumen en la Tabla 1.

Enfermedades por depósito

Amiloidosis primaria

La amiloidosis primaria sistémica se caracteriza por depósitos tisulares de agregados fibrilares de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas de carácter monoclonal (AL), pudiendo dar origen a un fallo multiorgánico progresivo. La incidencia anual es aproximadamente 1 caso/millón de habitantes, la mediana de edad al diagnóstico es de 65 años y predomina en varones.

Tabla 1. Enfermedades asociadas a la gammapatía monoclonal

Neoplasias	
Mieloma	Plasmocitoma óseo solitario o extramedular Mieloma asintomático Mieloma múltiple y variantes
Otros SLP B	Macroglobulinemia de Waldenström Leucemia linfática crónica y linfomas linfocíticos
Enfermedades por depósito	
Amiloidosis Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas	
Gammapatías monoclonales secundarias	
Enfermedades del tejido conjuntivo/autoinmunes Infecciones Neoplasias de origen no linfóide B Transitorias post trasplante hemopoético Inmunodeficiencias	
Gammapatías monoclonales esenciales	
Gammapatías de significado incierto Enfermedad crónica por aglutininas frías Crioglobulinemia	

Clínica

Entre los problemas que puede originar el depósito de amiloide podemos encontrar: síndrome nefrótico e insuficiencia renal en un 30% de los casos; cardiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva en el 24% y alteraciones del ritmo cardíaco; afección hepática: la forma más común es hepatomegalia en un 22% de pacientes, pero existe una forma de presentación poco frecuente (2%), con aumento de bilirrubina y de curso rápidamente progresivo, que lleva al rápido desarrollo de insuficiencia hepatocelular; síndrome del túnel carpiano (21%), neuropatía periférica de predominio sensitivo y distal en EEII y de carácter progresivo (17%), disautonomía con hipotensión ortostática (12%), diarreas e impotencia; macroglosia con aumento de tamaño y/o consistencia (10%); púrpura cutánea vascular (15%); afección digestiva con malabsorción intestinal (5%). Otras manifestaciones más raras son depósitos periarticulares y en estructuras submandibulares, esplenomegalia (5%), claudicación intermitente, amiloidomas óseos o en otras localizaciones e infiltrados pulmonares con insuficiencia respiratoria.

Exploraciones complementarias

El componente monoclonal en suero es detectable en el 50% de los casos por EEF y en el 90% tras IF. El tipo de paraproteína que se detecta con más frecuencia es IgG (1/3), seguido de cadenas ligeras (1/4); se detecta IgA en un 10% y son poco frecuentes IgM e IgD. La cadena ligera más frecuente es lambda (70 - 80%). Puesto que hay casos que sólo presentan cadenas ligeras libres en el suero, en los casos con EEF negativa hay que solicitar determinación de cadenas libres circulantes (*free light chain*) en suero: la cuantificación absoluta o el cálculo de la ratio κ/λ es el método más sensible para la cuantificación de la Ig responsable del depósito amiloide y sirve además para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Existe proteinuria en la mayoría de los enfermos, en rango nefrótico en un 30% y con insuficiencia renal en el 20% de los casos. Se detecta eliminación urinaria de cadenas ligeras en 3/4 partes de los enfermos.

Las troponinas cardíacas y el péptido natriurético cerebral (NT - proBNP) son biomarcadores sensibles de la afectación cardíaca.

La fosfatasa alcalina está elevada en un 25% de los casos. Hay déficit de Factor X de la coagulación en un 10%, trombocitosis en un 5 - 10% y déficit de vitamina B12 en un 5% de los enfermos.

La infiltración de la médula ósea por células plasmáticas es variable. El grupo más numeroso de pacientes (60%) tiene menor del 10% de plasmáticas, un 22% de los casos entre el 10 - 19% y, finalmente, el 18% de pacientes tienen una infiltración mayor al 20%, por lo que una plasmocitosis elevada no excluye el diagnóstico de AL.

El depósito de amiloide se demuestra mediante la tinción de rojo congo de la biopsia de la grasa subcutánea en el 80% de las veces, en biopsia rectal en el 70% y en biopsia de médula ósea en el 55%. Si todas ellas son negativas hay que realizar biopsia del órgano presuntamente afecto.

En el ecocardiograma puede haber datos de cardiomiopatía (patrón restrictivo con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo) en 2/3 de los pacientes, aunque la mitad de estos casos pueden estar asintomáticos. Un grosor del tabique interventricular mayor de 15 mm se asocia a un pronóstico adverso.

La realización de otras pruebas complementarias vendrá determinada por la clínica del paciente: electromiograma si se sospecha neuropatía u Holter en pacientes con afectación cardíaca para detectar posibles arritmias.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de sospecha se hace con la presencia de un síndrome característico y la detección de un componente monoclonal en suero o en orina. El diagnóstico definitivo requiere el depósito de la sustancia amiloide AL en la biopsia tisular correspondiente.

Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el mieloma múltiple, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras y con las otras formas de amiloidosis rojo Congo positivo, en las que varía la proteína precursora de las fibrillas amiloides (Tabla 2).

Pronóstico

La mediana de supervivencia global es de 2 años, aunque varía según el síndrome asociado: insuficiencia cardíaca 6 meses, hipotensión ortostática 1 año, síndrome nefrótico 2 años, polineuropatía periférica 5 años.

Los factores pronósticos adversos son: afectación cardíaca, engrosamiento del tabique interventricular mayor de 15 mm, número de órganos afectados más de 2, nivel basal de cadenas ligeras libres elevado (superior a 152 mg/l), insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dl), hipotensión ortostática, bilirrubina elevada, β_2 microglobulina alta y ausencia de respuesta hematológica al tratamiento.

Tabla 2. Formas de Amiloidosis Rojo Congo +

Familiar	Depósito de <i>Transtirretina</i> , <i>Apolipoproteína A</i> , <i>Gelsolina</i> , <i>Fibrinógeno Aα</i> o <i>Lisozima</i> , por mutaciones genéticas de los genes productores. Originan distintas formas clínicas (cardiopatía, nefropatía, neuropatía) y suelen presentarse a edades avanzadas y sin antecedentes familiares en el 50% de los casos
Secundaria	<i>Proteína A</i> Descrita en artritis reumatoide, otros procesos inflamatorios e infecciones crónicas
Senil	<i>Transtirretina</i> (genes no mutados) Predomina la forma cardíaca pero con mejor pronóstico que en la AL
Asociada a diálisis	<i>B₂ Microglobulina</i> Depósito óseo - articular
Localizada	Tracto respiratorio, piel y vejiga urinaria

Tratamiento

La primera opción de tratamiento en los casos elegibles es el trasplante autólogo de progenitores hemoperiféricos empleando dosis altas de Melfalán en el acondicionamiento, con lo que se consiguen respuestas del 50 - 70%. La quimioterapia del acondicionamiento origina una rápida citorreducción de la población plasmocelular clonal productora de la cadena ligera de Ig responsable del depósito amiloide. Los criterios de selección para llevar a cabo este procedimiento incluyen: edad hasta 65 - 70 años, ECOG menor o igual a 2, creatinina menos de 3 mg/dl, bilirrubina inferior a 3 mg/dl, número de órganos afectados igual o menor de 2, ausencia de cardiopatía sintomática (insuficiencia cardíaca descompensada, FE inferior al 45%, arritmia no manejable, elevación importante de biomarcadores de daño cardíaco). La obtención de respuesta tras el trasplante es el factor pronóstico más importante para la supervivencia, que alcanza un 45 - 60% a los 3 años.

En pacientes no candidatos a trasplante se emplean distintas combinaciones de quimioterapia (QT). La QT convencional con Melfalán - Prednisona consigue bajas tasas de respuestas, en torno al 20%. Los regímenes que incluyen dexametasona (DXM) a dosis altas mejoran esta cifra. La primera alternativa para pacientes no elegibles para trasplante sería Melfalán-DXM.

Las combinaciones con nuevos fármacos (Bortezomib - DXM, Ciclofosfamida - Talidomida - DXM y Lenalidomida - DXM) son muy prometedoras, pero de momento deben considerarse como alternativas en segunda línea de tratamiento.

Gammopatías monoclonales secundarias

En general, en el 2% de las enfermedades del tejido conectivo podemos encontrar la presencia de una paraproteína monoclonal: artritis reumatoide, lupus, espondilitis anquilopoyética, polimialgia reumática, esclerodermia. Dentro del grupo de las polineuropatías un 14% tienen una paraproteína IgG y hasta

un 30% una paraproteína IgA/IgM. En el cáncer no linfóide la frecuencia de GM es variable. Los pacientes VIH positivos tienen una incidencia de GM del 20%. Tras un trasplante de órgano sólido un 15 - 30% de los pacientes pueden desarrollar gammopatías monoclonales. Después del trasplante autólogo de médula ósea sucede una reconstitución inmune apareciendo gammopatías oligoclonales.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que dada la frecuencia de GM esenciales, algunas de estas asociaciones podrían deberse a la coincidencia de ambos procesos.

Gammopatías monoclonales esenciales

Gammopatía monoclonal de significado incierto

En ausencia de enfermedad, la presencia de una proteína monoclonal se denomina GM de significado incierto (GMSI). Podemos considerar que es una condición preneoplásica.

Incidencia global de GMSI entre el 4% y el 5% en poblaciones caucásicas europeas o americanas y del 8% - 10% en individuos americanos de raza negra. La incidencia de GMSI aumenta con la edad, aunque ocasionalmente pueden encontrarse bandas monoclonales en individuos adolescentes sanos. La prevalencia se incrementa con la edad desde el 7% en sujetos con más de 75 años, el 10% en mayores de 80 años y el 14% cuando se superan los 90 años.

El diagnóstico se basa en: 1) Ausencia de signos o síntomas característicos de mieloma, amiloidosis o macroglobulinemia de Waldenström. 2) Banda monoclonal sérica IgG, IgA o IgM de escasa cuantía (menos de 2,5 g/dl). 3) Plasmocitosis inferior al 10%. 4) cadenas ligeras κ o λ libres en orina (proteinuria de Bence Jones) menos de 10 mg/24 h. 5) Ausencia de lesiones osteolíticas.

El diagnóstico diferencial con el mieloma indolente puede ser difícil en casos de plasmocitosis entre el 5% - 15%, cuando la paraproteína sérica oscila entre 2 y 3 g/dl o cuando existe sólo osteoporosis generalizada con o sin fracturas vertebrales por compresión. Las células plasmáticas en la GMSI no presentan rasgos morfológicos de inmadurez o anaplasia, no secretan factor activador de los osteoclastos y no existe disfunción inmune asociada a la proliferación clonal. Sin embargo, más del 50% de los pacientes con GMSI presentan aberraciones cromosómicas similares a las que se encuentran en el mieloma múltiple (MM) o en la amiloidosis, incluyendo las traslocaciones t(4;14)(p16.3;q32) y/o t(14;16)(q32;q23). Además hay alteraciones en el inmunofenotipo de las células plasmáticas muy similares a las que se observan en el MM. La realización de análisis seriados ha demostrado que a lo largo de la evolución de las GMSI se adquieren anomalías cromosómicas numéricas. Algunas de ellas, como la monosomía 13, se asocian con el momento de la transición desde GMSI a mieloma abierto.

Clínicamente, por definición, los individuos afectados de GMSI no presentan signos ni síntomas relacionados con esa condición. Pero pueden producirse efectos singulares esporádicos como consecuencia de las características biológicas de la paraproteína, entre los que se incluyen:

- Anemia hemolítica autoinmune por efecto Ac anti - eritrocitario de la banda - M.

- Diátesis hemorrágica relacionada con la interacción de la paraproteína con el sistema de la coagulación.
- Neuropatía periférica como consecuencia de la reactividad de la paraproteína con glicolípidos y glicoproteínas asociados a la mielina.

Una vez establecido el diagnóstico de GMSI es necesario un período de observación para confirmar la estabilidad de los niveles de paraproteína. Sólo en los raros casos en los que la biología de la paraproteína induce manifestaciones clínicamente relevantes (anemia hemolítica, diátesis hemorrágica, neuropatía) se requiere una intervención terapéutica individualizada (esteroides, plasmaféresis, quimioterapia continua de baja intensidad, etc., y recientemente trasplante autólogo).

La probabilidad actuarial de transformación maligna a los 10, 20 y 25 años de seguimiento es del 12%, 25% y 30%, respectivamente. El riesgo de progresión anual es del 1%. Los factores asociados a progresión son la cuantía del componente M, la IgA, el cociente κ/λ y el porcentaje de las células plasmáticas con fenotipo aberrante.

Gammapatías asociadas a síndromes linfoproliferativos

Macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una entidad clínico - patológica originada por la proliferación de linfocitos B que muestran maduración hacia células plasmáticas, dando lugar a un infiltrado linfoplasmocítico en la médula ósea (MO) que sintetiza IgM monoclonal.

Las manifestaciones clínicas más importantes son debilidad 66%, anorexia 25%, neuropatía periférica 24%, pérdida de peso 17%, fiebre 15%, fenómeno de Raynaud 11% y complicaciones hemorrágicas 7%. En la exploración física la frecuencia de hepatomegalia es del 20%, de esplenomegalia el 19%, de linfadenopatías el 15%, y de púrpura el 9%.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio es muy frecuente la anemia (63%), menos frecuente la trombopenia (16%) y rara la leucopenia (4%). La cadena ligera de la IgM monoclonal es kappa en un 80% de los casos y está en valores superiores a 3 g/dl en un 35%. Se detecta proteinuria de Bence - Jones en un 38% de los pacientes y la viscosidad plasmática está elevada en el 17%.

La MW puede tener un curso indolente (más tórpido en mayores), por lo que el tratamiento debe ajustarse a esta realidad. La enfermedad progresiva con aumento de la IgM medida por la banda M en EEF y el incremento de las citopenias o de las adeno/organomegalias, indican la necesidad de un tratamiento "agresivo".

Por un lado, hay que valorar la necesidad de tratar la hiperviscosidad con plasmaféresis por centrifugación de flujo continuo. El 70 - 80% de las IgM monoclonales se encuentran en el espacio intravascular y la plasmaféresis es un medio rápido de reducir la cantidad de IgM circulante. Una sesión reduce la concentración de IgM al 40% y pueden realizarse plasmaféresis secuenciales. Este abordaje puede traer un rápido y significativo beneficio en el síndrome de la clínica del paciente.

Por otro lado, hay que tratar el síndrome linfoproliferativo. No hay un tratamiento estándar y las posibilidades terapéuticas pueden variar dependiendo de la clínica y de las condiciones del paciente. Algunos de los tratamientos posibles son: esplenectomía, agentes alquilantes en pauta continua (Clorambucil, Melfalán), Poliquimioterapia con esquemas tipo CHOP (Ciclofosfamida - Adriamicina - Vincristina - Prednisona), Análogos de las Purinas (Fludarabina, Cladribina), Megaquimioterapia soportada con trasplante autólogo. Entre los nuevos tratamientos se incluyen: Anticuerpos monoclonales (Anti - CD20), Talidomida y Bortezomib.

Mieloma múltiple

Definición

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación clonal e incontrolada de las células plasmáticas que asientan en la médula ósea (MO) y producen una inmunoglobulina, o fracción de ésta, monoclonal. Se ha clasificado a esta enfermedad como una gammapatía monoclonal, como una discrasia de células plasmáticas y también como un síndrome linfoproliferativo (SLP), ya que las células plasmáticas constituyen el último estadio madurativo del linfocito B.

Epidemiología

El MM constituye el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas (la segunda más frecuente tras los linfomas).

La frecuencia con la que se identifica el MM en una población depende en buena parte de la edad, la raza y la existencia de un buen sistema sanitario. En general, es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres en todas las razas. La incidencia en la población caucásica es de 4 - 5 casos/100.000 hab./año; en la población negra americana de 8 - 10 casos/100.000 hab./año; en la población asiática de 1 - 2 casos/100.000 hab./año.

Aunque entre 1950 - 1980 se comunicó un incremento de la incidencia, en los últimos años no parece continuar esta tendencia, habiendo podido incluso disminuir ligeramente.

La edad media al diagnóstico es de 71 años, 66 para los varones negros y 73 para las mujeres blancas. Es muy raro por debajo de los 35 años (0,6% de todos los casos). La incidencia aumenta progresivamente con la edad, alcanzando tasas de 40,3 casos/100.000 hab./año en el grupo de edad entre 80 - 84 años.

Respecto a Europa, los países del sur tienen tasas de incidencia y mortalidad más bajas que los del norte.

Los datos en España más recientes se recogen en *El Libro Blanco del Mieloma*, edición de 2004. Según esos datos la incidencia es de 3,5/100.000 hab./año en los hombres y 2,5/100.000 hab./año en las mujeres, con homogeneidad en la distribución geográfica en las distintas Comunidades Autónomas. Según previsiones del año 2000, en la actualidad la prevalencia del mieloma en España sería de más de 2.400 casos entre los varones y algo más de 2.000 casos entre las mujeres.

Etiología

Aunque no sabemos la etiología del mieloma, como ocurre en la mayoría de las neoplasias, podemos apuntar algunos

de los factores de riesgo que se han postulado hasta ahora.

- *La exposición a radiaciones* se pensó durante un tiempo que aumentaba la incidencia de mieloma, pero esto no se ha confirmado en estudios a largo plazo en los supervivientes de las bombas atómicas de Japón, ni en trabajadores de centrales nucleares.
- Tampoco se ha encontrado relación con las *condiciones socio - económicas*.
- *Factores ambientales ocupacionales*. Los trabajadores con mayor incidencia de MM parecen ser los granjeros y los agricultores, aunque el factor causal no está aclarado, se ha sugerido que pudieran ser algunos herbicidas. Algunos estudios han comunicado un aumento de la incidencia entre trabajadores del metal, pinturas, madera, cuero y textil y producción de petróleo.
- *Estimulación antigénica crónica*. Al hablar de una neoplasia de células responsables de la inmunidad, siempre cabe preguntarse si la transformación maligna no se verá favorecida por la estimulación antigénica crónica. De momento no hay evidencia clara de ello, no habiéndose encontrado historia previa de infecciones, alergias, inmunizaciones o enfermedades autoinmunes. Sin embargo, hay algunos trabajos en pacientes con artritis reumatoide que sí encuentran asociación. Como hallazgo interesante, se ha comunicado un paciente con MM y seropositivo para el VIH - 1, cuya proteína monoclonal reconocía específicamente el antígeno p24 gag del virus, sugiriendo esto que la infección pudo jugar un papel etiológico.
- *Factores genéticos*. Las diferencias en la incidencia de mieloma entre razas y la existencia de mielomas con asociación familiar, sugieren la importancia de factores genéticos aún por determinar.

Fisiopatogenia

La teoría actual defiende que el desarrollo de MM sintomático es debido a un proceso secuencial que incluye una serie de cambios genéticos que se van acumulando en la célula plasmática, junto al desarrollo de cambios en el microambiente medular que favorecen el crecimiento tumoral, todo ello permitido por el fracaso del sistema inmune en el control de la enfermedad.

Los fenómenos descritos en la evolución de esta enfermedad incluyen alteraciones cromosómicas, anomalías epigenéticas, de expresión génica, funcionales y de interacción con el medio.

Las alteraciones cromosómicas más importantes, que además clasifican al mieloma desde el punto de vista molecular, son las traslocaciones que tienen lugar entre el gen de la cadena pesada de la Ig (gen *IGH*) y otros genes y las alteraciones de la ploidía. Así se describen dos grandes grupos de mieloma desde el punto de vista patogénico: los mielomas hiperdiploides y los mielomas no hiperdiploides. Estos últimos presentan traslocaciones recurrentes del gen *IGH* en más del 85% de los casos, así como mayor frecuencia de alteraciones en otros cromosomas y tienen peor pronóstico que los del primer grupo.

Bien directamente por una traslocación cromosómica conocida entre *IGH* y otros genes (6p21; 11q13; genes *MAF*), o bien por mecanismo desconocido en el resto de los casos, en más del 95% de los mielomas podemos encontrar alteración en la

expresión de los genes de Ciclina D, siendo ésta un regulador positivo del ciclo celular.

Entre las anomalías epigenéticas del mieloma se ha descrito la hipermetilación de ciertos genes con la consecuente inactivación de su expresión.

También se sabe por estudios de expresión génica (estudios de *arrays*) que muchos de los genes implicados en el ciclo celular, la proliferación y la génesis tumoral, están sobreexpresados en esta enfermedad.

La interacción de la célula plasmática tumoral con el microambiente medular y el papel de la angiogénesis, son fenómenos complejos pero ampliamente descritos, sin los cuales no se explica ya la fisiopatogenia del tumor.

Desde hace años se acepta que la patogenia del mieloma es un proceso desarrollado en múltiples pasos, con adquisición secuencial de distintas alteraciones y progresión a distintas fases de la enfermedad. Los eventos tempranos (alteraciones cromosómicas como las traslocaciones de *IGH* o la hiperdiploidía) ocurrirían en el centro germinal. Al menos un evento patogénico que parece universal y temprano y que es la alteración en la expresión de los genes de Ciclina D, se produce como consecuencia de estas anomalías. Después de esto, la célula quedaría con inestabilidad cromosómica y se podrían sumar otras traslocaciones secundarias o mutaciones de genes como el gen *RAS*, que podrían relacionarse con el paso de fases asintomáticas a MM sintomático. La enfermedad puede quedar un tiempo estable, pero posteriormente se pueden añadir otros eventos tardíos como la inactivación de reguladores del ciclo celular (p18INK4c), mutaciones o deleciones del gen *TP53* (gen de la proteína p53) o alteraciones del encogen *MYC*, que serían los responsables de la progresión a fases más proliferativas y agresivas.

La alteración de la angiogénesis es otro fenómeno que progresa de forma paralela a la enfermedad, pudiendo ser a su vez un factor patogénico de la misma.

Características clínicas

Los síntomas más frecuentes de presentación son la fatiga (30%), el dolor óseo (70%) y las infecciones recurrentes (10%) (Fig. 4). Hay anemia al diagnóstico en el 30 - 50% de los casos, aumento de creatinina en un 20 - 25% e hipercalcemia en el 15 - 20%. La radiología convencional muestra anormalidades en la mayoría de los casos.

Enfermedad ósea

Más del 70% de los casos al diagnóstico presentan clínica de dolor, que puede ser de etiología infiltrativa (generalizado o local vertebral, pélvico...), o asociado a fracturas patológicas. Podemos encontrar lesiones líticas en casi cualquier área ósea: lesiones axiales, metáfisis proximales de huesos largos, en el cráneo. Suele haber osteoporosis coincidente (20% de los casos es afectación única).

Las fracturas compresivas de cuerpos vertebrales originan pérdida de estatura y cifosis dorsal. En casos graves podemos encontrar compresión de la médula espinal secundaria a fractura o compromiso por presencia de un tumor extramedular. Aparte de los cuerpos vertebrales, pueden ocurrir fracturas patológicas en cualquier hueso (huesos largos, costales...).

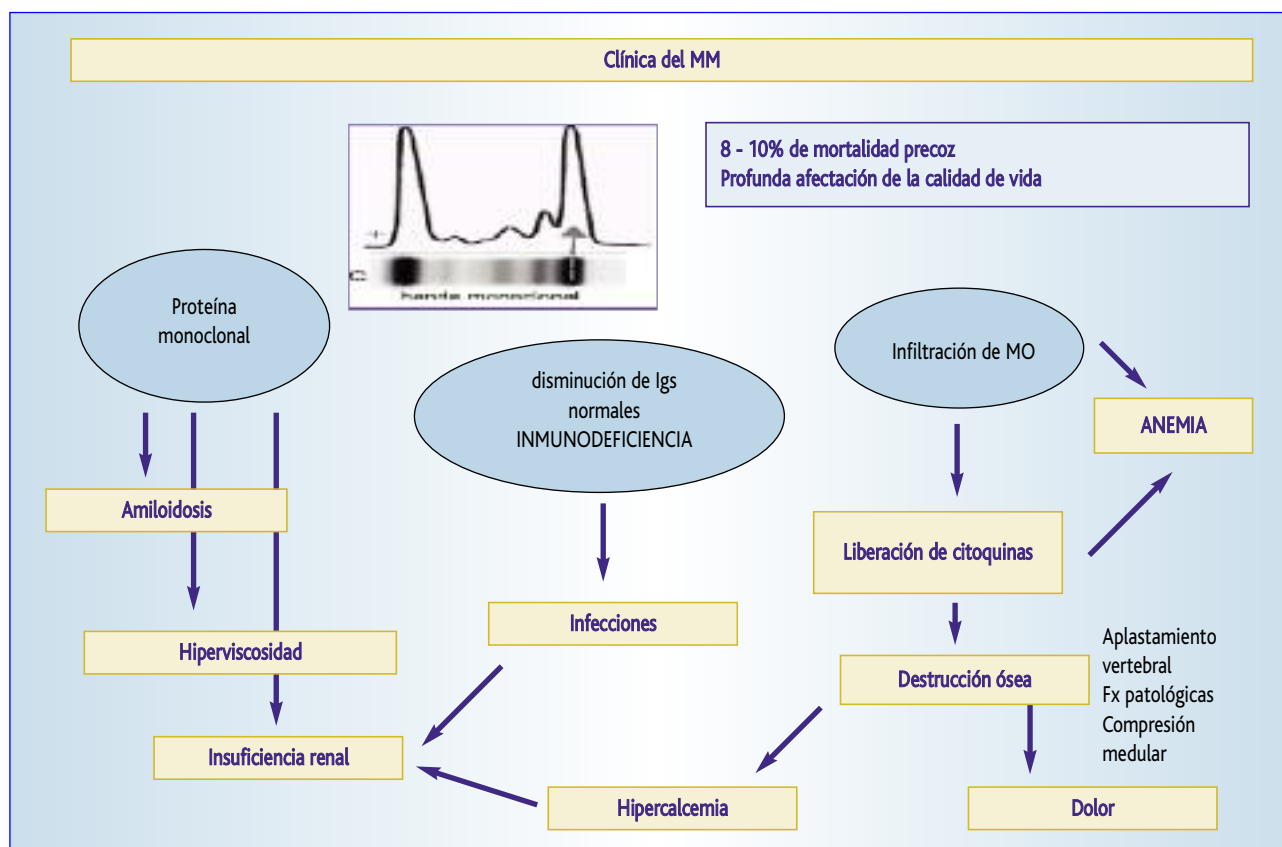


Fig. 4. Clínica del mieloma múltiple.

Hipercalcemia

Es la anomalía metabólica más frecuente en el MM (15 - 20% de los casos al diagnóstico y otro 25% durante la evolución de la enfermedad). Está causada por la reabsorción ósea inducida por el tumor. A su vez, la reabsorción ósea está mediada por varios factores activadores de osteoclastos, aumentados en la enfermedad por una pérdida del equilibrio en la homeostasis del hueso favorecida por la presencia en el medio de citoquinas y otros factores. Si hay insuficiencia renal, la hipercalcemia puede verse agravada por el descenso en la excreción renal de calcio.

Clínicamente induce deterioro del nivel de conciencia con letargia, confusión, estupor y coma (igual o superior a 15 mg/dl), deshidratación, debilidad, acortamiento del intervalo QT y bradiarritmias. En hipercalcemias tumorales severas, la ausencia de un tratamiento precoz eficaz puede causar la muerte en el 50% de los casos. Constituye una emergencia clínica en el 20% de los casos.

Aumento de la incidencia de infecciones

Los factores que contribuyen a la inmunosupresión y, por tanto, a un aumento de la incidencia de infecciones son los siguientes: neutropenia, disminución de las Igs normales o inmunoparesia, deterioro en la respuesta frente a antígenos y, por tanto, mala respuesta a la inmunización, defectos de inmunidad celular, deterioro biológico determinado por comorbilidades, edad, situación basal, dolor, inmovilidad, etc. A los factores anteriores hay que añadir el efecto de los glucocorticoides a altas dosis que estos pacientes reciben con frecuencia dentro de los esquemas de tratamiento.

Anemia

Presente en el 30 - 50% de los casos. Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de la anemia se encuentran el déficit de EPO, incluso en el 25% de los casos con creatinina normal, la mala respuesta del progenitor eritroide a señales proliferativas, el déficit de precursores eritropoyéticos, el efecto proapoptótico directo en precursores de células de mieloma y la vida media acortada de los eritrocitos.

Insuficiencia renal

Se desarrolla en el 20 - 30% de los pacientes. Causada por el llamado "riñón de mieloma". Es reversible en el 50% de los casos, particularmente en los grados moderados y relacionados con factores precipitantes como la hipercalcemia. Aproximadamente el 10% de los casos requieren diálisis.

Hiperviscosidad y otras lesiones/síndromes relacionados con el comportamiento de la paraproteína: **amiloidosis, crioglobulinemia, neuropatía, encefalopatías desmielinizantes.**

Diagnóstico

Las células plasmáticas neoplásicas del mieloma sintetizan y segregan en la mayoría de los casos un tipo de Ig que puede ser detectada en suero y/o en orina, conocida como proteína M o monoclonal. Así el mieloma puede ser IgG, IgA, etc., según la inmunoglobulina que sintetice de forma aberrante. La proteína monoclonal (proteína M) se detecta en suero por electroforesis en el 82% y por inmunofijación en el 93%. En una revisión reciente, las frecuencias de los diferentes tipos de mieloma según la Ig que se detecta son las siguientes: IgG 58%; IgA 23,3%; IgM 3,4%; IgD 2,9%; mielomas que sólo

expresan cadenas ligeras 10,9% y mielomas no secretores e IgE 2,1%. En cuanto a las cadenas ligeras, un 63% de mielomas expresan kappa y un 37% lambda.

En los mielomas no secretores no se detecta la proteína M ni en el suero ni en la orina; en estos casos se está empleando la detección de cadenas ligeras libres en el suero (*free light chain*). El diagnóstico de mieloma requiere una infiltración medular por células plasmáticas de al menos un 10%, la presencia de proteína M en suero y/o en orina y la evidencia de daño de un órgano diana (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas que no se justifiquen por otra causa). En la Tabla 3 se resumen los criterios para el diagnóstico diferencial entre gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma indolente o "smoldering" y mieloma sintomático, acordados por el Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma en el año 2.003.

Pronóstico

La supervivencia media es de unos 3 años, aunque hay pacientes que viven más de 10 años desde el diagnóstico. Desde 1.975 se ha utilizado la clasificación pronóstica de Durie-Salmon, que definía 3 estadios en función de la cifra de Hb, el nivel de calcio sérico, la cantidad de paraproteína en suero y de proteinuria y la presencia o ausencia de lesiones óseas en la radiología. Pero esta clasificación es cada vez menos utilizada porque tiene algunas limitaciones, sobre todo a la hora de categorizar las lesiones óseas y porque, aunque refleja la masa tumoral, tiene poco valor pronóstico. Recientemente se ha publicado el Sistema de Estadaje Internacional (SEI) para mieloma múltiple, fruto del análisis de 11.171 pacientes, con la combinación tan sólo de dos parámetros analíticos, la albúmina y la β_2 microglobulina. Se definen 3 estadios con estas variables con distinta supervivencia (Tabla 4).

Además del SEI, existen otros factores pronósticos mayores e independientes que ayudan a predecir la evolución, como son: el estado general o *performance status*; la citogenética convencional si existe delección del cromosoma 13 o hipodiploidía; la existencia de t(4;14), t(14;16) o del (17p) por FISH; los niveles elevados de LDH; la morfología plasmablastica y el índice de proliferación. Tener dos, uno o ninguno de estos factores separa claramente tres grupos con distinta supervivencia.

Tratamiento

Bien porque el mieloma no es una enfermedad que compromete la vida de forma inmediata al menos en la mayoría de los casos, bien porque la edad media al diagnóstico es de unos 65 años, bien porque no ha habido ningún tratamiento curativo, o bien por todo ello, el enfoque histórico del manejo de esta enfermedad ha sido, hasta ahora, fundamentalmente paliativo (Fig. 5).

La combinación melfalán + prednisona (MP) se ha mantenido como "gold standard" del tratamiento durante casi cuatro décadas, a pesar de su limitada eficacia (50 - 60% de respuestas parciales y menos del 5% de remisiones completas, con supervivencia media de 3 años). La adición de otros agentes alquilantes, antraciclinas y alcaloides de la vinca a este régimen, no mejoró la supervivencia. Con dosis escaladas de esteroides como la pauta VAD (Vincristina, adriamicina, dexametasona), se consigue una marcada y rápida citorreducción en el 50% de los pacientes que recaen tras MP, pero no se incrementa por ello la tasa de remisión completa ni se prolonga la supervivencia.

Tabla 3. Criterios para la clasificación de las gammopatías monoclonales (tomados del International Myeloma Working Group 2003)

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

- Proteína M en suero < 30 g/l
- Células plasmáticas clonales en MO < 10%
- No evidencia de otras enfermedades linfoproliferativas B
- Ausencia de daño en órganos o tejido incluido lesiones óseas

Mieloma asintomático (*smoldering myeloma*)

- Proteína M en suero $\geq$ 30 g/l y/o
- Células plasmáticas clonales en MO $\geq$ 10%
- Ausencia de daño en órganos o tejidos, incluido lesiones óseas y ausencia de síntomas

Mieloma múltiple sintomático

- Proteína M en suero o en orina
- Células plasmáticas clonales en MO* o plasmocitoma
- Daño en órganos o tejidos relacionado con mieloma, incluido lesiones óseas

*Si se realiza CMF, la mayoría de las células plasmáticas (> 90%) presentarán fenotipo neoplásico

Daño orgánico relacionado con mieloma, debido a la proliferación de células plasmáticas

- Aumento de los niveles de calcio sérico > 0,25 mmol/l del límite superior de la normalidad o Ca^{++} sérico > 2,75 mmol/l
- Insuficiencia renal: Creatinina > 173 mmol/l
- Anemia: Hb 2 g/dl menor al límite inferior de la normalidad o < 10 g/dl
- Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas
- Otras: hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 en 12 meses)

La experiencia en el tratamiento de las leucemias agudas, donde se sabe que la condición *sine qua non* para prolongar la supervivencia es la obtención de remisiones completas, hace que en la actualidad se haya intensificado el tratamiento. Aunque los primeros ensayos con melfalán a dosis altas se realizaron sin soporte de trasplante, rápidamente el trasplante de MO y posteriormente de progenitores de sangre periférica, se convirtieron en el tratamiento más eficaz en los años 90, consiguiendo evidencias de que este tratamiento superaba los resultados de la QT convencional. El doble trasplante autólogo en tándem lo han empleado diferentes grupos, entre ellos el español GELTAMO, que encontró que el doble trasplante mejoraba el pronóstico al menos de los pacientes que no obtenían remisión completa con el primer trasplante.

El trasplante alogénico no ha sido un tratamiento empleado habitualmente debido a la edad media de los pacientes al diagnóstico, la alta mortalidad relacionada con el procedimiento y a no haber demostrado superar los resultados del trasplante autólogo. Con los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida se está mejorando el panorama de este tipo de

Tabla 4. Sistema de estadiaje internacional para mieloma múltiple

Estadio	Frecuencia (% pacientes)*	Supervivencia media (meses)	% de pacientes con estadio III de Durie - Salmon
Estadio I Albúmina > 3,5 g/l y β_2 microglobulina < 3,5 μ g/ml	29	62	38
Estadio II Cuando no tiene criterios de I ni de III	38	44	54
Estadio III β_2 microglobulina > 5,5 μ g/ml	34	29	70

*el % no es exactamente el 100% por el redondeo

trasplante y, aunque podría ser una alternativa en los casos de alto riesgo, todavía no se puede generalizar la recomendación. Paralelamente al tratamiento citotóxico, se ha ido mejorando el tratamiento de soporte.

Tratamiento de soporte

Aunque en el MM ningún tratamiento de soporte sustituye al control de la enfermedad, es fundamental que éste acompañe al tratamiento antitumoral.

- 1) Analgesia (frecuentemente incluye opioides) para el control del dolor. Las dosis y los intervalos adecuados son fundamentales.
- 2) Profilaxis y tratamiento de infecciones:
Trimethoprim/sulfamethoxazole: (cotrimoxazole, 160 mg/800 mg/12 h) puede reducir la incidencia de infecciones en

pacientes con MM al menos durante los 2 primeros meses de QT de inducción.

Existe alto riesgo de reactivación de infecciones herpéticas en pacientes con esquemas tipo VAD, dexametasona o bortezomib. Estos pacientes deben recibir profilaxis adecuada con aciclovir, famciclovir o valaciclovir.

El empleo de Fluconazol (o anfotericina oral) está indicado en profilaxis de candidiasis orofaríngea de pacientes sometidos a tratamiento con Dexametasona a alta dosis.

En pacientes con infecciones recurrentes debe considerarse tratamiento con gammaglobulina mensual (0,4 g/kg) para prevenir la recurrencia de las mismas.

Pueden ser consideradas vacunaciones para influenza, haemophilus, neumococo y meningococo, pero los niveles de protección son muy inferiores a los alcanzados en individuos sanos.

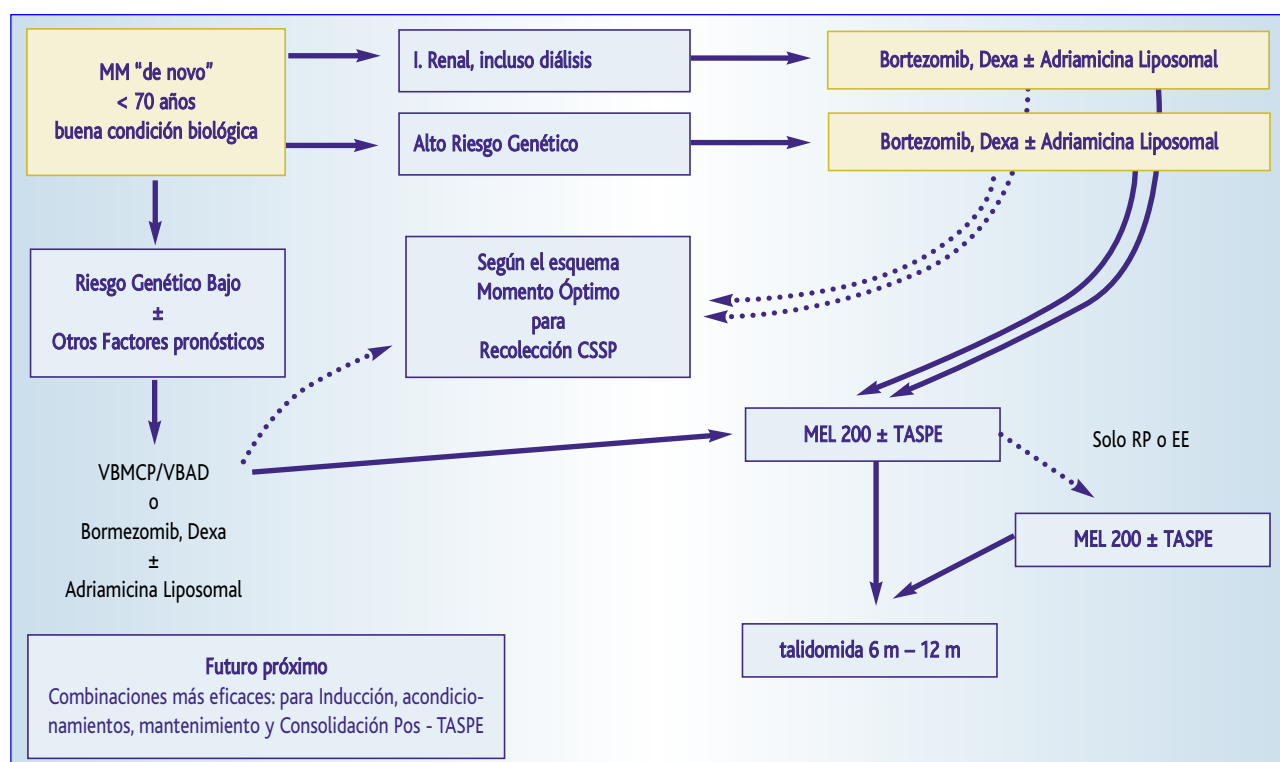


Fig. 5. Propuesta de algoritmo terapéutico en el mieloma múltiple.

- 3) Tratamiento de la anemia con EPO, hierro oral o intravenoso (si ferropenia o microcitosis) o transfundir si la situación clínica del paciente lo requiere.
- 4) Tratamiento de la enfermedad ósea con vertebro - plastia/kyroplastia, estabilización quirúrgica/osteosíntesis, laminectomía urgente si es necesario. Hay indicación de radioterapia a veces urgente si hay compromiso medular o programada (8 - 10 Gy) en áreas de muy alto riesgo de fractura o en cuerpos vertebrales muy dolorosos. Es fundamental tratar de reducir el tiempo de inmovilización y añadir analgesia potente. Los bifosfonatos se emplean para el tratamiento de la hipercalcemia, además de tener efecto antitumoral, pero hay que tener en cuenta el riesgo de osteonecrosis de mandíbula asociado al empleo de estos fármacos.

Nuevas terapias

A pesar de la mejoría en la supervivencia con altas dosis de QT, el MM continúa siendo una enfermedad incurable. Este hecho, junto con los numerosos estudios publicados en los últimos años que caracterizan los mecanismos de interacción entre el MM y el medio medular, los mecanismos de regulación del crecimiento tumoral y la supervivencia y la migración de las células, han proporcionado un marco incomparable para el desarrollo y la investigación de nuevos fármacos.

Ya no se trata sólo de acabar con la célula tumoral, sino de interferir en su medio ambiente y en las interrelaciones entre ambos.

Talidomida y derivados

La **talidomida** se empezó a considerar por su efecto antiangiogénico en el tratamiento del mieloma en 1998, al comprobarse que el aumento de vascularización en las biopsias de MO de los pacientes tenía importancia en el pronóstico. Los primeros trabajos a finales de los 90 y principios del 2000 se empezaron con pacientes en recaída, consiguiéndose un 25% de respuestas en pacientes previamente refractarios. Actualmente se sabe que el efecto antiangiogénico no es el único por el que la talidomida es eficaz en el MM.

Efectos terapéuticos: tasa de respuestas del 30 - 40% en segunda línea que aumenta al 50% - 60% con dexametasona y al 60 - 80% con QT y Bortezomib. Produce respuestas duraderas y se emplea también como tratamiento de mantenimiento.

Efectos adversos: teratogenia, sedación, somnolencia, estreñimiento (30 - 40%), polineuropatía periférica (30 - 50%). Son de grado 2 en un 15 - 20% de los casos y obligan a la suspensión del fármaco hasta en un 15%. La incidencia de trombosis venosa profunda puede llegar al 5 - 15%, por lo que se recomienda añadir profilaxis eficaz. Talidomida no tiene efectos mielosupresores.

Con el propósito de mejorar la eficacia y reducir la toxicidad se diseñaron derivados análogos de este fármaco, los IMiDs (*immunomodulatory thalidomide analogs*). Un ejemplo de ellos es lenalidomida.

Lenalidomida es un análogo de talidomida con diferencias físico - químicas originadas por la modificación de la molécula de ésta, que son las responsables de que tenga mayor potencia en sus acciones, tanto *in vitro* como *in vivo*. Muestra un perfil de toxicidad diferente a talidomida. Lenalidomida produce mielotoxicidad.

Efectos terapéuticos: se ha mostrado eficaz como monoterapia en 2ª/3ª línea y superior a dexametasona a alta dosis. Presenta sinergias con adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, bortezomib. Induce respuestas estables y progresivas y se estudia su probable papel en el tratamiento de mantenimiento.

Inhibidores del proteasoma. Bortezomib

El sistema proteolítico del proteasoma y su contribución a la regulación del ciclo celular, fue descrito en 1.996. Los inhibidores del proteasoma como nueva herramienta terapéutica se empezaron a ensayar en 1.999. Gracias a los estudios de *microarrays* se han identificado mecanismos de acción de este fármaco, como la inhibición del crecimiento y supervivencia tumoral, el aumento de la apoptosis, la inhibición de la reparación del ADN y la actividad antiangiogénica. El primer estudio en fase 1 se publica en el 2.002 y rápidamente se empiezan los estudios en fase 2 en pacientes refractarios con resultados prometedores (tasa general de respuestas del 35% con un 24% de casos que se mantienen con enfermedad estable sin progresar). En la actualidad este fármaco está aprobado ya como primera línea de tratamiento.

Con los fármacos actuales, el mejor tratamiento adecuado al riesgo y a las circunstancias del paciente puede suponer un importante reto.

Bibliografía

- J. Esteve, MT Cibeira, M Rovira. Amiloidosis primaria. En Manual práctico de Hematología clínica. 3ª Edición, 2008.
- Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2008 Sep; 22(9):1651-7.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2005:346-352.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. Internacional staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;21:1115-40.
- Bergsagel, P. Leif, Kuehl, W. Michael. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6333-6338.
- García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma Múltiple. *Med Clin (Barc)* 2007;129:104-15.

Estudio de las diátesis trombóticas más frecuentes

G. Pérez*, J. del Toro**

* Servicio de Hematología y Hemoterapia.

** Servicio de Medicina Interna.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

Se entiende por trombofilia una situación en la que debido a trastornos congénitos o adquiridos, existe un aumento del riesgo de trombosis. Podemos hablar, pues, de Trombofilias hereditarias y Trombofilias adquiridas. Con frecuencia el episodio tromboembólico es el resultado de la interacción de factores congénitos y ambientales.

Existe una serie de **marcadores de hipercoagulabilidad** o escenarios clínicos ante los cuales debemos sospechar que puede existir algún tipo de trombofilia:

- Trombosis idiopática a una edad temprana (< 50 años).
- Antecedentes familiares de trombosis.
- Trombosis espontánea o con situación de riesgo leve.
- Trombosis asociada a administración de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal.
- Trombosis en una localización poco habitual.
- Trombosis múltiple, masiva.
- Trombosis recurrente.
- Necrosis cutánea inducida por anticoagulantes orales.
- Púrpura fulminante neonatal.
- Complicaciones obstétricas: abortos de repetición, muerte fetal. Pre - eclampsia, Abruption placentae, CIR (crecimiento intraútero retardado).

Estados de hipercoagulabilidad

Congénitos

Defectos en factores de la coagulación:

Predominio trombosis venosa

- Resistencia a proteína C activada (factor V Leiden).
- Mutación de protrombina.
- Déficit de proteína C.
- Déficit de proteína S.
- Déficit de Antitrombina.
- Aumento de factores VIII, IX, XI.

Defectos de la fibrinólisis:

Trombosis venosa y arterial

- Déficit de plasminógeno.
- Disfibrinogenemia.
- Déficit de activador tisular del plasminógeno.
- Aumento PAI - 1.

Adquiridos

Defectos plaquetarios:

Trombosis venosa y arterial

- Síndromes mieloproliferativos (SMPc).
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Trombocitopenia inducida por heparina.

Hiperviscosidad:

Trombosis venosa y arterial

- Macroglobulinemia de Waldenström.
- Policitemia Vera.

Defectos de la pared vascular:

Trombosis venosa y arterial

- Vasculitis.
- Traumatismos.
- Prótesis valvulares y vasculares.

Estasis:

Predominio trombosis venosa

- Inmovilización.
- Cirugía.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.

Otros:

Predominio trombosis venosa

- Cáncer.
- Administración de anticonceptivos y tratamiento hormonal.
- Síndrome nefrótico.
- Gestación y puerperio.
- Enfermedad médica aguda.
- Daño médula espinal.
- Obesidad.
- Quimioterapia.
- Drepanocitosis.

Trombosis venosa y arterial

- Síndrome antifosfolípido.
- Inhibidores de ciclooxigenasa 2.
- Catéteres centrales y cuerpos extraños.

Mixtos: Congénitos y Adquiridos

Defectos metabólicos:

Trombosis venosa y arterial

- Hiperhomocisteinemia.

Trombofilias congénitas

De entre los estados protrombóticos congénitos, el déficit de inhibidores de la coagulación presenta un riesgo de trombosis más elevado, desarrollando un porcentaje cercano al 50% de los individuos antes de los 60 años al menos un evento trombótico.

Las trombofilias congénitas más frecuentes son el factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina. En este orden pasamos a describirlas.

Factor V Leiden

Se trata de una mutación puntual del gen del factor V, localizado en el cromosoma 1, con sustitución de la Arginina 506 por Glutamina en la molécula del FV. Como resultado existe una defectuosa inactivación del factor V por la proteína C activada al estar la mutación localizada en uno de sus puntos de escisión.

Se encuentra prácticamente ausente en la raza negra y asiática, mientras que afecta en Europa al 5 - 10% de los individuos y según las poblaciones hasta el 15%. La prevalencia en pacientes con eventos trombóticos es de aproximadamente un 20%, y hasta un 40% con trombosis familiar.

Multiplica por 5 el riesgo de trombosis venosa en los sujetos heterocigotos y por 50 en los homocigotos; también se ha asociado a complicaciones obstétricas. El riesgo anual de trombosis en los heterocigotos durante la gestación es del 0,2 - 2% y con utilización de anticonceptivos orales de 0,1 - 0,5%, y aunque estas cifras son orientativas, su interés radica en la frecuencia con que se plantea la profilaxis antitrombótica durante la gestación y la contraindicación de anticonceptivos o tratamiento hormonal.

Tras un primer episodio de trombosis venosa, el riesgo relativo de recurrencia en los sujetos heterocigotos frente a los no portadores de la mutación es de 1,4. En base a esto, su presencia no modifica por sí sola la actitud terapéutica frente a un primer episodio trombótico.

Como prueba diagnóstica de *screening* se utiliza la Resistencia a la proteína C activada del factor V (el tiempo de tromboplastina parcial activada en los portadores no se prolonga tras la adición de proteína C activada). La confirmación se realiza con estudio molecular.

Mutación de la protrombina G20210A

El cambio de un nucleótido en la posición 20210 de la región 3' no trasladada del gen, produce un aumento en su actividad, sin cambio en la secuencia de aminoácidos.

Su prevalencia se estima entre 1 - 4% en Europa y siendo rara en poblaciones indígenas de Australia, América, África o asiática. La prevalencia en pacientes con eventos trombóticos es de aproximadamente un 7%, y hasta un 20% con trombosis familiar.

Multiplica por 3 - 4 el riesgo de trombosis en sujetos heterocigotos; se ha implicado en complicaciones obstétricas. El riesgo anual de trombosis durante la gestación es del 0,5% y con la administración de anticonceptivos orales del 0,07%.

Tras un primer episodio de trombosis venosa, el riesgo relativo de recurrencia frente a los no portadores de la mutación es de 1,2%.

El diagnóstico se hace mediante estudio molecular.

Déficit de proteína C

Déficit cuantitativo (tipo I, disminución de los niveles circulantes) o de su función (tipo II, niveles de proteína C normales pero disminución de su actividad funcional). Es una proteína de síntesis hepática, vitamina K dependiente. Inactiva el factor V y el factor VIII:C, necesitando para su acción de la proteína S. Se activa por la trombina cuando ésta se une a la trombomodulina en el endotelio vascular.

La prevalencia en la población general es de 1/250, homocigotos 1/500.000. En pacientes con eventos trombóticos su prevalencia es del 3% y hasta un 6% con trombosis familiar.

Multiplica por 7 - 8 veces el riesgo de trombosis en sujetos heterocigotos, aumentando la probabilidad de trombosis con la edad. El riesgo anual de trombosis durante la gestación es del 1,7%. La tasa de recurrencias es alta.

Puede asociarse a cuadro de necrosis cutánea inducida por dicumarínicos y en pacientes homocigotos dar lugar a cuadros de púrpura neonatal fulminante.

El diagnóstico se realiza mediante pruebas funcionales (coagulantes o cromogénicas).

Déficit de proteína S

Es también una proteína de síntesis hepática vitamina K dependiente. Actúa como cofactor de la proteína C. En un 60% forma complejos con la proteína de unión del complemento C4b - BP y el 40% constituye la porción libre, siendo esta última funcionalmente activa.

- El tipo I (cuantitativo) presenta disminución de los niveles antigénicos de PS libre y PS total; es el más frecuente (2 tercios de los casos).
- El tipo II (cualitativo) presenta disminución de la actividad funcional pero niveles antigénicos de PS libre y total normales; es el más raro.
- El tipo III (cuantitativo) presenta niveles antigénicos de PS total normales, pero disminución de PS libre (variante fenotípica del Tipo I), representa aproximadamente 1/3 de los casos.

Son causa de disminución de proteína S los anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo, durante la gestación existe una disminución progresiva, enfermedad hepática y coagulación intravascular diseminada.

Su prevalencia es de 1/5.000 en la población general, 1 - 3% de los pacientes con trombosis venosa y 6% en trombosis familiar.

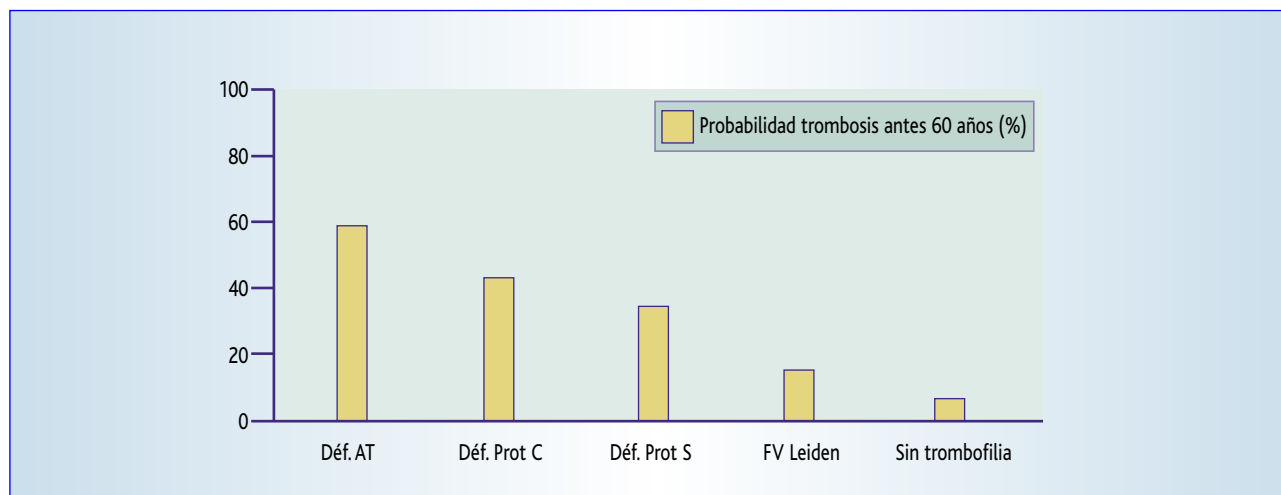


Fig. 1. Probabilidad para desarrollar eventos trombóticos según trombofilias congénitas.

Multiplica por 7 - 8 veces el riesgo de trombosis en sujetos heterocigotos. El riesgo de trombosis anual durante la gestación es del 6,6%. La tasa de recurrencias es alta. Igual que en el déficit de proteína C, puede ocurrir en pacientes homocigotos púrpura fulminans neonatal.

Se estudia habitualmente con determinación antigénica.

Déficit de antitrombina

Proteína de síntesis hepática. Inhibe los factores de coagulación XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa (trombina) y VIIa. Su acción se potencia por unión a la heparina y heparan sulfato presente en endotelio vascular.

- El tipo I o disminución de los niveles antigénicos y funcionales, es el más frecuente.
- En el tipo II están conservados los niveles antigénicos y disminuidos los funcionales; es menos frecuente. Puede alterarse la unión a factores coagulación o a la heparina.

La prevalencia es del 0,02% de la población general, 0,5 - 2% de los pacientes con trombosis venosa y hasta 4% en trombosis familiar.

En los pacientes heterocigotos se multiplica por 10 - 50 veces el riesgo de trombosis; la homocigosis es letal en la vida embrionaria. El riesgo de trombosis en la gestación se ha descrito entre 3 - 40% anual. Presenta una alta tasa de recurrencias.

El diagnóstico se realiza con pruebas de actividad funcional, que posteriormente pueden ser complementadas con estudio de niveles antigénicos y afinidad por heparina.

Otras alteraciones congénitas infrecuentes o con relevancia clínica menor

La homocisteína es un intermediario del metabolismo de metionina y sus niveles pueden estar elevados como resultado de déficit enzimáticos, déficit de ácido fólico o B₁₂, insuficiencia renal. La hiperhomocisteinemia aumenta el riesgo trombótico y en ocasiones se asocia al polimorfismo C667T de

la metilen - tetrahidrofólico reductasa (MTHFR), presente en el 5 - 14% de la población y que por sí mismo no es factor de riesgo venoso.

La disfibrinogenemia y aumento de factores VIII, IX y XI también aumentan el riesgo trombótico.

Trombofilias adquiridas

De entre las situaciones enumeradas al inicio ampliamos por su frecuencia el síndrome antifosfolípido y las complicaciones trombóticas asociadas a cáncer, y por su interés en el ámbito hospitalario la trombocitopenia inducida por heparina.

Síndrome antifosfolípido

Es la causa más frecuente de los estados de hipercoagulabilidad.

Se aplica el término de anticuerpo antifosfolípido a anticuerpos tradicionalmente detectados por la prueba de ELISA - cardiolipina y la prueba de anticoagulante lúpico. La utilización de este término persiste para designar los anticuerpos dirigidos específicamente a β_2 glicoproteína (β_2 GPI) y protrombina.

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden detectarse asociados a infecciones como sífilis, lepra, hepatitis C, HIV, HTLV - 1, malaria. Fármacos como fenotiacinas, fenitoína, procainamida, quinidina, propranolol, cocaína, α - interferon, amoxicilina, hidralacina, quinina. Neoplasias.

La clínica fundamental es de trombosis venosa, arterial y complicaciones obstétricas. Puede incluir manifestaciones cardíacas (anomalías valvulares, endocarditis), cutáneas (livedo reticularis, úlceras, necrosis), hemorragias adrenales, manifestaciones neurológicas (corea, mielitis transversa, deterioro cognitivo, isquemia multifocal), hematológicas (trombopenia o anemia hemolítica autoinmune, CID), patología renal, pulmonar.

A nivel de laboratorio se detecta positividad para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM y anticuerpos anti β_2 GPI IgG y/o IgM.

Para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido se utilizan los criterios de Sapporo que incluyen datos clínicos y datos de laboratorio:

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular arterial, venosa o microvascular en cualquier órgano o tejido.
2. Morbilidad obstétrica
 - Una o más muerte fetal (al menos uno), morfológicamente normal, más allá de las 10 semanas de gestación
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos no atribuibles a otras causas antes de las 10 semanas de gestación
 - Uno o más nacimientos prematuros de neonato morfológicamente normal a causa de eclampsia o preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa.

Criterios de laboratorio

1. Anticuerpo anticardiolipina IgG o IgM en sangre, a título medio o alto en dos o más ocasiones separadas por al menos doce semanas.
2. Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones separadas por doce semanas.

El diagnóstico de síndrome antifosfolípido es firme si está presente al menos un criterio clínico y al menos un criterio de laboratorio.

La tasa de recurrencias tras un primer evento trombótico es alta y la profilaxis secundaria tras un evento trombótico debe realizarse con anticoagulación a largo plazo, con un INR diana de 2 - 3, que puede aumentarse en el caso de recurrencias. La utilización de aspirina puede considerarse en casos concretos como alternativa en el ictus, o sumada a la anticoagulación oral en el caso de recurrencias.

Cáncer y enfermedad tromboembólica

Es la segunda causa más frecuente de hipercoagulabilidad adquirida. Representa el 10 - 20% de la ETEV espontánea y el 15% de los pacientes oncológicos presentan en algún momento ETEV clínica.

El estado de hipercoagulabilidad puede manifestarse con trombosis, endocarditis trombótica no bacteriana o coagulación intravascular diseminada crónica.

Existe una serie de factores de riesgo para su desarrollo:

- **Relacionados con el paciente:** edad avanzada, comorbilidades (infección, enfermedad renal, enfermedad pulmonar, tromboembolismo pulmonar), obesidad, historia previa de ETV, recuentos plaquetarios elevados, anemia o leucocitosis, trombofilia congénita.
- **Relacionados con el cáncer:** tipo de cáncer (gastrointestinal, sistema nervioso central, pulmón, ginecológico, renal, hematológico), primeros 3 - 6 meses del diagnóstico o enfermedad metastática.
- **Relacionados con el tratamiento:** cirugía reciente, hospitalización, quimioterapia o tratamiento hormonal, tratamiento antiangiogénico (talidomida, lenalidomida, bevacizumab), tratamiento con eritropoyetina, catéter venoso central.

Tabla 1. Indicaciones para *screening* de trombofilia

- Primer episodio de TEV < 50 años
- Pacientes > 50 años con primer episodio de TEV en ausencia de cáncer, síndromes mieloproliferativos, anticuerpos antifosfolipídicos y vasculitis
- Trombosis de localización inusual (cerebral, porta, mesentérica)
- Trombosis asociada a embarazo, puerperio, anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo
- Trombosis o púrpura neo - natal, necrosis cutánea inducida por dicumarínicos, resistencia a la heparina
- ETEV recurrente
- Complicaciones obstétricas: abortos de repetición, CIR (crecimiento intraútero retardado), eclampsia, abrupción placentaria
- Asintomáticos con historia familiar de trombofilia conocida o trombosis llamativa, especialmente previo a empleo de anticonceptivos o tratamiento hormonal

Tabla 2. Evaluación de los pacientes con estados de hipercoagulabilidad. ¿En qué momento?

- Pasados 3 - 6 meses del episodio agudo, al menos 2 semanas de suspensión de anticoagulación con fármacos antivit. K
- Antitrombina, proteína C y S libre pueden disminuir en la trombosis aguda
- La heparina interfiere en los ensayos de coagulación de primera generación para RAPC y disminuye los niveles de AT
- Fármacos antivitamina K: protrombina, proteína C y S son dependientes de la vitamina K
- Embarazo y puerperio disminuyen los niveles de AT y proteína S
- Confirmar el diagnóstico al menos 2 meses después del parto

Tras un primer episodio de ETEV espontáneo no está justificada una búsqueda exhaustiva de cáncer más allá de la analítica habitual y radiología de tórax, y el *screening* de la población general que se corresponda con la edad y sexo del paciente (PSA, revisión ginecológica, mamografía...); esto junto con una ecografía abdominal y pélvica permitiría detectar el 50% de las neoplasias observadas durante el seguimiento. Una búsqueda más profunda se recomienda en caso de recurrencia temprana e inexplicada pese a tratamiento anticoagulante correcto.

La *American Society of Clinical Oncology* hace las siguientes recomendaciones en cuanto a su profilaxis y tratamiento:

- Se recomienda profilaxis en pacientes *hospitalizados*, con *cirugía* durante al menos 7 - 10 días, y considerar profilaxis prolongada a 4 semanas en pacientes con cirugía abdominal o pélvica con obesidad, historia previa de ETV y enfermedad residual.
- No se recomienda profilaxis de rutina en pacientes ambulatorios, excepto en pacientes con *mieloma múltiple* en tratamiento con *talidomida* o *lenalidomida* administradas junto con quimioterapia o dexametasona (en este caso debe prestarse especial precaución al uso de eritropoyetinas).
- El tratamiento inicial de la ETV se recomienda con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), seguido de al menos 6 meses de tratamiento con HBPM (más efectivas que fármacos antivitamina K en pacientes oncológicos), a dosis plenas terapéuticas durante un mes y 75% de esta dosis

Tabla 3. Pruebas de screening de trombofilia

- Hemograma (SMPc)
- Estudio de hemostasia básico: APTT, TP, TT (anticoagulante lúpico, disfibrinogenemia)
- Antitrombina (método funcional)
- Proteína C (método funcional)
- Proteína S total y libre (método antigénico)
- Resistencia a la proteína C activada (coagulante)
- Anticoagulante lúpico
- Homocisteína basal
- Mutación G20210A de protrombina (técnicas de PCR)
- Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anti- β_2 -glicoproteína 1)
- Factor V Leiden (técnicas de PCR): en caso de Resistencia a la proteína C activada patológica
- Mutación C667T MTHFR: en caso de hiperhomocisteinemia

posteriormente. Como segunda opción puede utilizarse fármacos antivitaminas K. Debe considerarse el tratamiento a largo plazo en pacientes con cáncer activo (metastático o con tratamiento quimioterápico), aunque el tratamiento más allá de los primeros 6 meses debe valorar el riesgo/beneficio, con cautela en pacientes ancianos o con enfermedad intracranial.

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Rara, pero de especial interés en el ámbito hospitalario por la frecuencia con que se incluye en el diagnóstico diferencial de trombopenia en esta población.

Se trata de un síndrome clinicopatológico que se asocia con trombopenia, con o sin trombosis, relacionada temporalmente con la administración de heparina.

Está causada por el desarrollo de una IgG dirigida al complejo FP4 (factor plaquetario 4)/heparina, dando lugar a inmunocomplejos que activan las plaquetas a través de su receptor Fc. Estos inmunocomplejos son potentes activadores plaquetarios

y producen liberación de micropartículas procoagulantes derivadas de las plaquetas. La facilidad de unión de heparina al FP4 depende en parte de la longitud de la cadena de heparina. Se puede generar un amplio espectro de anticuerpos anti-FP4/heparina, algunos de los cuales son capaces de activar plaquetas mientras que otros no activan plaquetas. La heparina no fraccionada (HNF) es el tipo más inmunógeno y fácilmente reconocida por los anticuerpos, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux son las menos inmunógenas, formando el fondaparinux antígenos difícilmente reconocidos.

La incidencia de TIH es variable, dependiente del tipo de heparina utilizado y del contexto clínico:

- En pacientes que reciben *HNF* es:
 - *Alta* en cirugía ortopédica: 3 - 5% (incidencia de anticuerpos frente FP4/heparina 14%).
 - *Intermedia* en cirugía cardíaca: 1 - 2% de TIH (incidencia de anticuerpos: 20 - 50%), en la población médica general, intervención coronaria percutánea, o hemodiálisis aguda: 0,8 - 3% de TIH (incidencia de anticuerpos: 8 - 20%).
 - *Bajo* en población pediátrica, mujeres gestantes y hemodiálisis crónica 0 - 0,1% de TIH (incidencia de anticuerpos: 0 - 3%).
- Con *HBPM* el riesgo es:
 - *Intermedio*: 1% de TIH (con incidencia de anticuerpos 2 - 8%) en la población médica general, quirúrgica, ortopédica y hemodiálisis.
 - *Bajo* en mujeres gestantes y población pediátrica.

Se recomienda la monitorización de los recuentos plaquetarios cada 2 - 4 días, entre los días 4 y 14 de tratamiento, en las poblaciones de riesgo alto e intermedio.

La trombopenia de la TIH es habitualmente moderada, con una mediana de nadir de 60.000/mm³ (un nadir inferior a 10.000/mm³ no apoya el diagnóstico), o incluso con caída de los recuentos pero manteniendo cifras superiores a 150.000/mm³.

Tabla 4. Sistema de puntuación pretest 4T de trombocitopenia por Heparina

Categoría	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombopenia	> 50% disminución o nadir 20 - 100 x 10 ⁹ /l	30 - 50% disminución o nadir 10 - 19 x 10 ⁹ /l	Disminución < 30% o nadir < 10 x 10 ⁹ /l
Tiempo de aparición	Comienzo entre 5 - 10 días; o menos de 1 d si exposición a heparina en últimos 100 d	Compatible con inmunización pero no claro, o inicio después del día 10	Disminución de plaquetas demasiado precoz, sin exposición reciente a heparina.
Trombosis u otra lesión	Nueva trombosis; necrosis cutánea; reacción sistémica postinfusión de heparina	Trombosis progresiva o recurrente; lesiones cutáneas eritematosas; trombosis sospechada pero no probada.	Ninguna clínica
Otras causas de trombopenia	No otra causa evidente para la trombopenia	Otra posible causa evidente	Otra causa presente

Probabilidad pretest: 6 - 8 alta; 4 - 5 intermedia; 0 - 3 baja. Día 0 el 1^{er} día de exposición a heparina. Warkentin *Br J Haematol* 2003

Aparece entre 5 y 15 días del inicio del tratamiento con heparina. Puede ocurrir trombosis venosa o arterial, necrosis cutánea o reacción sistémica a la infusión de heparina. Debido al estado protrombótico, un 20 - 50% de los pacientes desarrollan trombosis días o semanas después de suspendida la heparina.

Se utiliza el sistema de puntuación de las 4Ts para calcular la probabilidad de TIH previo al test de anticuerpos anti FP4/Heparina (Tabla 4).

- Un score *bajo* se da en el 38% de los pacientes y tiene un alto valor predictivo negativo, descartando TIH, permitiendo continuar el tratamiento con heparina, siempre considerando el riesgo hemorrágico asociado a la trombopenia, y aconsejando buscar causas alternativas.
- En los pacientes con probabilidad *intermedia o alta* (54% y 4% de los pacientes respectivamente) debe realizarse un test de inmunoensayo para detección de anticuerpos, y hasta que esté disponible este resultado debe discontinuarse el tratamiento con heparina, iniciando un tratamiento antitrombótico alternativo.
- En el grupo de riesgo *intermedio* la probabilidad de TIH con un test *negativo* disminuye del 11% al 0,6%, y puede también restaurarse el tratamiento con heparina, considerando otros diagnósticos.
- En los grupos de riesgo *alto o intermedio* con inmunoensayo para anticuerpos anti FP4/heparina *positivo* el diagnóstico está confirmado o probable respectivamente, contraindicando el uso de heparina.
- Es indeterminado y susceptible de estudios sucesivos cuando el test es *negativo con riesgo alto*, situación en la que generalmente es aconsejable mantener el tratamiento antitrombótico alternativo.

El inicio de fármacos antivitaminas K puede agravar o desencadenar la trombosis, en ocasiones con desarrollo de gangrena venosa distal de extremidades asociado a descenso de proteína C. Por ello está contraindicada la instauración precoz de estos fármacos, cuyo inicio debe ser demorado hasta la recuperación de los recuentos plaquetarios, y siempre con un amplio solapamiento con el tratamiento anticoagulante previo. Éste se realiza en nuestro medio con lepirudina, un inhibidor directo de la trombina. En algunas circunstancias puede considerarse el uso de bivalirudina o fondaparinux. El tratamiento antitrombótico profiláctico es aconsejable que se mantenga durante 6 semanas - 3 meses, si no ha existido trombosis.

Actitud terapéutica en trombofilias

La 8ª edición de *Guidelines American College of Chest Physicians* recomienda un mínimo de 3 meses en la duración del tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de TVP o EP idiopático. Tras esto se debe valorar si se mantiene o no el tratamiento antitrombótico, teniendo en cuenta los

factores de riesgo hemorrágico y si el control del tratamiento es accesible.

Otros autores consideran que el riesgo hemorrágico de mantener este tratamiento se aproxima al riesgo trombótico tras un primer episodio, y sólo lo creen adecuado cuando existe deficiencia de antitrombina, síndrome antifosfolípido o enfermedad recurrente, pudiendo ser conveniente en trombofilias combinadas, deficiencias en proteína C y proteína S, o enfermedad recurrente asociada a factores de riesgo transitorio.

Con frecuencia la práctica habitual es mantener el tratamiento antitrombótico entre 6 meses y 1 año en los primeros episodios de TVP proximal o EP idiopático, valorándose posteriormente de forma individualizada el riesgo/beneficio de continuar con el tratamiento anticoagulante en base a la existencia de trombofilia (hereditaria y adquirida), factores de riesgo trombótico persistentes y el riesgo hemorrágico.

En los pacientes portadores de trombofilia está indicada la profilaxis antitrombótica ante situaciones transitorias de riesgo, incluyen puerperio (6 semanas postparto).

Bibliografía

- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
- Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:252-8.
- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic. *Blood* 2008;112:19-27.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
- Kelton J, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112:2607-2616.
- Lyman GH, Khorana AA, Falange A, Clarke-Pearson D, Flowers Ch, Jahanzeb M, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 25:5490-5505.
- Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
- Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: An evolving story. *Blood Rev* 2006 Jul;20:201-12.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-55.

Estrategias básicas de anticoagulación en las patologías prevalentes

G. Pérez*, J. del Toro**

* Servicio de Hematología y Hemoterapia.

** Servicio de Medicina Interna.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Recuerdo del proceso de la coagulación

La hemostasia fisiológica clásicamente se divide en cuatro etapas: vasoconstricción de la zona, agregación plaquetaria, formación de fibrina y fibrinólisis.

a) Formación de fibrina: El proceso de la coagulación tiene una fase de iniciación en la cual el factor tisular (FT) activa y se une al factor VII; el complejo FT - factor VIIa activa el factor X, y el factor Xa se une al factor V formando el complejo protrombinasa que convierte la protrombina en trombina. La trombina activa las plaquetas exponiendo sus fosfolípidos aniónicos. Además el complejo FT - factor VIIa activa el factor IX, el factor IXa se une al factor VIII formando complejo tenasa que activa el factor X a Xa.

La **fase de amplificación** provoca una "explosión" en la producción de trombina: el factor IXa formado provoca la activación del factor X, la trombina inicialmente formada actúa sobre el factor XI y el factor XIa a su vez sobre el factor IX. Además la trombina actúa sobre el factor VIII y factor V, que forman complejos con el factor IXa y Xa respectivamente.

Todas estas reacciones de la coagulación tienen lugar en la superficie de las membranas celulares, principalmente de la membrana plaquetaria.

Existe de forma fisiológica una serie de **inhibidores de la coagulación**: el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina (AT), las proteínas C y su cofactor la proteína S.

b) Fibrinólisis: Una vez formado el coágulo, sobre él actúa la plasmina que a partir del plasminógeno se produce por la acción del activador tisular del plasminógeno (t - PA) existiendo un inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y un inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI). La α - antiplasmina inhibe la plasmina.

c) La exposición al colágeno y estructuras subendoteliales produce adhesión plaquetaria (en este proceso es fundamental la interacción con el factor von Willebrand); tras esta adhesión (con la participación de la glicoproteína GP IIb - IIIa que sufre activación conformacional, y a través del fibrinógeno que se une a esta glicoproteína formando puentes interplaquetarios), se produce la **agregación plaquetaria**. Las plaquetas activadas, como hemos visto, contribuyen a la coagulación exponiendo fosfolípidos aniónicos en su membrana, y sobre estos agregados plaquetarios se forma la malla de fibrina de la coagulación. La trombina es a su vez

un potente inductor de la activación plaquetaria. La activación plaquetaria produce y libera agonistas como tromboxano A_2 (TX A_2) y ADP, que activan otras plaquetas.

Fármacos anticoagulantes (Tabla 1)

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Mecanismo de acción

Interfieren en la gamma - carboxilación de los factores de la coagulación vitamina K dependientes: II, VII, IX, X. De esta forma no son capaces de sufrir los cambios conformacionales Ca - dependientes necesarios para su unión a cofactores en la superficie fosfolípida. También actúan sobre la proteína C y proteína S, lo que ocasiona un estado procoagulante inicial. Su efecto puede ser sobrepasado por bajas dosis de vitamina K, y la administración de dosis altas de vitamina K puede inducir resistencia durante 1 semana porque se acumula y libera posteriormente en el hígado.

Indicaciones (Tabla 2)

Administración

Inicio de la anticoagulación: Habitualmente es con 2 - 4 mg de acenocumarol (5 - 10 mg de warfarina). Se administran dosis menores al inicio en pacientes ancianos, malnutridos, con enfermedades debilitantes o fármacos que lo potencian: $\leq$ 2 mg de acenocumarol/5 mg de aldoumar, con ajustes posteriores según resultado del tiempo de protrombina (INR), realizando la prueba después de los primeros 2 - 3 días y en fase estable con un intervalo máximo de 4 semanas. El efecto anticoagulante ocurre a 24 - 48 horas (dependiente de factores de vida media corta), mientras que el efecto antitrombótico se inicia a los 4 - 6 días (dependiente del FII que tiene una vida media de 60 - 72 h). Por ello es necesario al menos 4 días de superposición de tratamiento con heparina y fármacos AVK, manteniendo la primera al menos durante 2 días de INR en rango terapéutico.

Dosis de mantenimiento: Disminuye con menor superficie corporal, un 8% por década de edad y 19 - 30% con polimorfismos en las enzimas que los metabolizan; estos factores junto con el género constituyen el 39% de la variabilidad en la dosis de mantenimiento. Los haplotipos de la enzima diana de estos fármacos (vitamina K óxido reductasa: VKORC1), también influyen y el 60% de la variabilidad se explica por la com-

Tabla 1. Anticoagulantes

• Antagonistas vitK:	– Acenocumarol – Warfarina
• Antitrombina dependientes o inhibidores indirectos de la trombina o FXa:	– Heparina no fraccionada (HNF) – HBPM – Fondaparinux: pentasacárido sintético – Idraparinux
• Inhibidores directos:	– Hirudinas, bivalirudina, argatroban: antitrombina directos de administración iv – Fármacos anticoagulantes orales: • Dabigatran: antitrombina directo • Rivaroxaban: Anti - Xa directo • Apixaban: Anti - Xa directo

binación de polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1, edad y superficie corporal.

El **rango terapéutico** objetivo del tratamiento es de 2 - 3 en la mayoría de indicaciones (TVP/TEP, FA, prevención secundaria tras síndrome coronario agudo junto con aspirina), 1,3 - 1,8 en prevención primaria de IAM en hombres de alto riesgo. En pacientes portadores de prótesis valvulares metálicas se utiliza un rango de 2,5 - 3,5.

Manejo de INR supratrapéuticos (Tabla 3)

Dificultades

- Estrecho margen terapéutico.
- Variabilidad de dosis - respuesta entre pacientes por motivos genéticos y otros motivos.
- Interacción con fármacos y con la dieta.
- Control de laboratorio difícil de estandarizar.

Factores de riesgo de sangrado

- Mayor intensidad de tratamiento.
- Tiempo en rango terapéutico.
- Características del paciente: historia previa de hemorragia especialmente gastrointestinal, ictus, insuficiencia renal, anemia, hipertensión, edad (sobre todo para hemorragia intracranial en ancianos).

Otras complicaciones

- Complicaciones trombóticas asociadas incluyendo necrosis cutánea o gangrena de extremidades (ocurre 3 - 8 días del inicio del tratamiento, asociado al descenso inicial de proteína C, y es más frecuente aunque no exclusivo con déficit de proteína C, cáncer o trombocitopenia inducida por heparina [TIH]); si ocurre (salvo en el caso de TIH, que tiene un manejo específico) se debe restaurar el tratamiento con dosis terapéuticas de heparina e iniciar posteriormente dosis muy bajas y progresivas de AVK.
- Cruzan la barrera placentaria, son teratógenos en el primer trimestre.
- No difunden a la leche materna, no contraindican lactancia materna.
- Alergia.

Heparina no fraccionada (HNF)

Estructura y mecanismo de acción

Se trata de un mucopolisacárido altamente sulfatado, con Pm 3.000 - 30.000 daltons (Da). Es inhibidor indirecto de la trombina por su interacción con residuos lisina de la AT, a través de la unidad de glucosamina contenida en una secuencia **pentasacárida** de unión. Esto produce cambios conformacionales en el centro reactivo de arginina de la AT, lo que la convierte en un inhibidor rápido. El complejo heparina/AT inactiva la trombina y los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. La trombina es el factor más sensible a este complejo, seguido del FXa. Forma un complejo heparina/AT/trombina uniéndose la trombina de forma no específica carga dependiente, para lo que precisa una **longitud mínima de 18 sacáridos**. La inhibición del FXa sólo precisa de la unión a AT (suficiente con el pentasacárido de unión).

Además interacciona con las plaquetas, endotelio y factor von Willebrand.

Su eliminación es renal y por aclaramiento a través de células del sistema mononuclear - fagocítico y endoteliales.

Farmacocinética y dosis

Se une a proteínas plasmáticas, lo que contribuye a la variabilidad de respuesta. La administración es parenteral por vía intravenosa (en infusión continua o discontinua cada 4 horas) o subcutánea. La vida media es corta.

La dosis inicial utilizada para enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un bolo de 80 U/kg seguido de 18 U/kg/h (o bolo 5.000 U seguido de infusión de 32.000 U/d).

Requiere monitorización con el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), siendo el rango terapéutico de 1,5 - 2,5 (lo que equivale a un nivel sérico de heparina 0,3 - 0,7 U Anti - Xa/ml).

Las dosis recomendadas en síndrome coronario agudo son menores.

Si es preciso la neutralización de su efecto se consigue con sulfato Protamina 1 mg/100 U de heparina, considerando la dosis

Tabla 2. Indicaciones de tratamiento anticoagulante

Indicación	Situación asociada	Tratamiento /INR/Duración
TVP/TEP	Distal espontánea	AVK INR 2 - 3, 3 meses
	Con factor riesgo transitorio	AVK INR 2 - 3, 3 meses
	Proximal espontánea	AVK INR 2 - 3, ≥ 3 meses valorando riesgo/beneficio para tratamiento más prolongado o indefinido
	Recurrente Con cáncer	AVK INR 2 - 3 indefinido HBPM mínimo 6 meses. Posteriormente HBPM o AVK INR 2 - 3
FA o flúter auricular	Con ≥ 2 factores de riesgo embolígeno (edad ≥ 75 años, HTA, DM, IC)	AVK INR 2 - 3, Indefinida
	Con AIT, AVC, embolismo sistémico	AVK INR 2 - 3, indefinido o AAS
	Con 1 factor de riesgo embolígeno	AVK INR 2 - 3, 3 semanas antes y 4 semanas después de obtenido ritmo sinusal
	Cardioversión	
FA o flúter auricular	≤ 75 años, sin factores de riesgo embolígeno	Antiagregación
Calcificación anillo mitral	Embolismo, ictus o AIT	
Calcificación valvular aórtica	Ictus o embolismo	
Lesiones aórticas ateroscleróticas	Ictus	
Foramen oval permeable	Ictus	
Prolapso mitral	Ictus isquémico o AIT	
Calcificación anillo mitral	FA; embolismo o ictus recidivante con antiagregación	AVK INR 2 - 3
Prolapso mitral	FA; embolismo; AIT recidivante con antiagregación	AVK INR 2 - 3
Valvulopatía mitral reumática	Embolismo, FA, trombo aurícula izquierda, dilatación aurícula izquierda > 55 mm	AVK INR 2 - 3 Si fracaso añadir AAS 50-100 mg valorando riesgo hemorrágico o INR 2,5 - 3,5
		AVK INR 2,5 - 3,5
Prótesis valvular mecánica mitral o aórtica		
Prótesis valvular mecánica	Factores de riesgo asociados: FA, IAM,	AVK INR 2,5 - 3,5
Situaciones especiales	Baja fracción eyección	Valorar asociar AAS
	Embolismo pese a anticoagulación correcta	AVK INR 3 - 4,5 o AVK INR 2,5 - 3,5 + AAS
	Prótesis valvular aórtica con doble hemidisco y sin factores de riesgo asociados	AVK, INR 2 - 3
Prótesis valvulares biológicas	Posición mitral	AAS 50 - 100 mg
	Historia de embolismo previo	AVK 2 - 3; 3 meses
	Factores de riesgo adicionales: FA, baja fracción eyección, trombo auricular, dilatación auricular, embolismo	AVK, INR 2 - 3
IAM	IAM anterior extenso	AVK, INR 2 - 3 + AAS 100 mg; 3 meses
	Trombo intraventricular	
	Insuficiencia cardíaca	
	FA	
	Embolismo	
Injertos arteriales periféricos	Tras recanalización de injertos trombosados o injertos con mala salida distal	AVK INR 2,5 - 3,5 + AAS

AAS: Acido acetil salicílico. IAM: Infarto agudo miocardio. FA: Fibrilación auricular. TVP: Trombosis venosa profunda. TEP: Tromboembolismo pulmonar. AIT: Accidente isquémico transitorio.

de heparina administrada en las últimas 2 - 3 horas de la infusión continua; su vida media es de sólo 7 minutos, debe administrarse lentamente por riesgo de hipotensión y bradicardia, y puede ser conveniente premedicar con antihistamínicos o corticoides en pacientes previamente expuestos o con alergia al pescado, por el riesgo de anafilaxia. Su efecto puede controlarse con el aPTT.

Limitaciones y efectos secundarios no hemorrágicos

- Resistencia a la heparina (necesidad de utilizar dosis > 35.000 U/d): puede deberse a déficit AT congénito o adquirido, aumento del aclaramiento de heparina, aumento de proteínas de unión, presencia de fármacos como

Tabla 3. Manejo de INR supratrapéutico

Situación clínica	Manejo
INR supratrapéutico < 5, sin sangrado significativo	Disminuir u omitir una dosis, con disminución posterior de la dosis 5 - 10% Control INR en una semana
INR entre 5 y 9, sin sangrado significativo	Omitir una dosis, con/sin administración de 1 - 2,5 mg de vitamina K oral. Disminuir dosis en un 10 - 20% Control INR 3 - 4 días
INR > 9 sin sangrado significativo	Suspender y administración de 2,5 - 5 mg de vitamina K oral Monitorizar INR con dosis adicionales de vitamina K o reinicio disminuyendo la dosis según proceda
Sangrado significativo	Suspender y administración 10 mg iv de vitamina K, con dosis adicionales cada 12 horas si persiste INR elevados, con/sin administración de plasma fresco congelado, con/sin administración de complejo protrombínico (25 - 50 U/kg, con control INR 30 min después de la infusión y repetición de la dosis si preciso; si INR < 5 es suficiente una dosis de 500 UI), con/sin FVII recombinante (10 µg/kg si INR terapéutico, 15 - 90 µg/kg si INR supratrapéutico)

aprotinina o nitroglicerina, o acortamiento basal de aPTT por aumento del FVIII y/o fibrinógeno (en este último caso puede ser recomendable frente a la utilización del aPTT, la monitorización mediante niveles Anti - Xa con rango terapéutico 0,35 - 0,7 U/ml).

- Aumento de transaminasas de carácter benigno no asociado a enfermedad hepática.
Trombocitopenia inducida por heparina (TIH) por anticuerpos dependiente de heparina dirigidos a un epítopo modificado de PF4, ocurre a los 5 - 14 días del inicio asociada a trombosis arteriales y venosas. Se recomienda la monitorización de los recuentos plaquetarios cada 2 - 4 días, entre los días 4 y 14 de tratamiento, en las poblaciones de riesgo alto e intermedio.
- Osteoporosis: unión de la heparina a osteoblastos que liberan factores que activan los osteoclastos.
- Reacciones alérgicas, necrosis cutánea.
- Alopecia, hiperpotasemia.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Estructura y mecanismo de acción

Tienen un Pm de 4.000 - 5.000 Da de media, lo que corresponde a 15 sacáridos. Obtenidas por diferentes métodos de depolimerización química o enzimática. En ellas el 50 - 75% de las cadenas son de menos de 18 sacáridos, que es la longitud necesaria para la unión a la trombina. Por ello la relación Anti - Xa/antiIIa que en la HNF es de 1:1, es en las HBPM de 2 - 8:1.

Farmacocinética y dosis

Tienen una unión reducida a proteínas y células, por ello la relación dosis respuesta es más predecible, la vida media más larga, existe menor activación de los osteoclastos y menor incidencia de TIH.

La administración es subcutánea 1 - 2 veces al día, con respuesta más predecible. La vida media es de 3 - 6 horas con pico Anti - Xa a las 3 - 5 horas. La eliminación es renal.

Se utiliza a dosis fija o ajustada al peso para profilaxis o terapéutica.

No es precisa la monitorización, salvo cuando se emplean dosis terapéuticas en situaciones especiales como en la gestación, insuficiencia renal u obesidad. Se realiza mediante la determinación de niveles Anti - Xa a las 3 - 4 horas de la dosis, considerándose de forma simplificada adecuados niveles de 0,6 - 1 U/ml con administración de 2 dosis diarias y de 1,0 - 2 U/ml con administración una vez al día, con variaciones según la HBPM utilizada. Esta determinación debe realizarse no antes de la administración de la 3ª - 4ª dosis en la pauta de dos veces al día, o 2ª - 3ª dosis con pauta de una vez al día.

En la gestación las variaciones de peso y en el volumen de distribución aconsejan la realización de al menos una determinación de nivel Anti - Xa por trimestre cuando se utilizan a dosis terapéuticas.

En la insuficiencia renal con aclaramiento < 30 ml/min debe reducirse la dosis al 50% si se utilizan dosis terapéuticas, con monitorización del nivel Anti - Xa, y es recomendable el uso de HNF.

En los pacientes obesos se utilizan dosis terapéuticas ajustadas al peso hasta 140 kilos, y es aconsejable realizar determinación Anti - Xa. Cuando se utilizan a dosis profilácticas son preferibles ajustarlas según el peso frente a dosis fijas profilácticas.

La neutralización se realiza con sulfato de protamina de forma incompleta. Si han transcurrido menos de 8 horas de la administración de HBPM, se recomienda 1 mg sulfato protamina/100 U Anti - Xa o 1 mg de enoxaparina (dosis ligeramente diferente en otras HBPM) puede repetirse la administración de 0,5 mg/100 U si persiste el sangrado. Si el intervalo es mayor de 8 horas la dosis es menor.

Indicaciones

Son tan eficaces y seguras como la HNF en profilaxis de ETEV de pacientes quirúrgicos y médicos, tratamiento de tromboembolismo venoso con o sin TEP, en hemodiálisis y síndromes coronarios agudos. En la gestación la experiencia demuestra que son fármacos eficaces y seguros, y son el anticoagulante de elección por los efectos secundarios de los fármacos AVK en esta situación.

Tabla 4. Heparinas de bajo peso molecular

	Pm medio (Da)	Relación Anti - Xa/antilla	Dosis terapéutica	Niveles Anti - Xa terapéuticos en ETV/pico actividad (h)	Dosis profiláctica alto riesgo	Tº medio eliminación/ Vida media (h)
Bemiparina	3.600	8:1	115 UAnti - Xa/Kg/d	/2 - 3h	3.500 UAnti - Xa/d	5,3/4,5
Dalteparina	5.700	2 - 3:1	100 UAnti - Xa/Kg/12 h o 200 UAnti - Xa/Kg/d	1,05 U/ml/3 - 4 h	5.000 UAnti - Xa/d	3 - 5/2,1
Enoxaparina	4.500	3 - 4:1	1 mg/Kg/12 h (100 UAnti - Xa/Kg/12 h) o 1,5 mg/Kg/d (150 UAnti - Xa/Kg/d)	0,6 - 1 U/ml (2 dosis) > 1 U/ml (1dosis)/3 - 5 h	40 mg (4000 UAnti - Xa/d)	4,5/2,7
Nadroparina	4.300	3:1	172 UAnti - Xa/Kg/d	1,3 U/ml/2,2 - 4,6 h	3.750 UAnti - Xa/d	4/2,5
Tinzaparina	6.500	1,5 - 2,5:1	175 UAnti - Xa/Kg/d	0,85 U/ml/4 - 6 h	4.500 UAnti - Xa/d	3,9/1,5

Las HBPM presentan características farmacocinéticas y anticoagulantes no exactas entre sí, y no son intercambiables (Tabla 4).

Fondaparinux

Estructura. Farmacología. Efectos secundarios no hemorrágicos

- Análogo sintético del pentasacárido de unión a AT. Especificidad de acción Anti - Xa.
- Vida media 17 - 21 horas. Unión mínima a otras proteínas.
- Eliminación renal. Contraindicado en insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- Baja afinidad por FP4 y no reacción cruzada con anticuerpos responsables de TIH. No descritos casos de TIH.
- Sobre los efectos en el metabolismo óseo únicamente se dispone de datos obtenidos *in vitro*.
- Durante la gestación no existen datos de seguridad, lo que contraindica su uso en esta situación.

Dosis, monitorización, neutralización

- En ETEV la dosis profiláctica es fija de 2,5 mg. La dosis terapéutica es de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg en pacientes de < 50 kl de peso, 50 - 100 kl y > 100 kl respectivamente. En síndrome coronario agudo se utiliza la dosis de 2,5 mg.
- No requiere monitorización rutinaria. En situaciones especiales puede determinarse el nivel Anti - Xa.
- No tiene antídoto. En caso de hemorragia incoercible valorar la utilización de factor VIIa recombinante.

Hirudina

Estructura

- Polipéptido aislado de la sanguijuela actualmente obtenido por tecnología recombinante. En nuestro medio se utiliza la lepirudina (Refludin®). Es un inhibidor directo bivalente de la trombina. Forma complejos de alta afinidad e irreversibles con la trombina.

Indicación

Anticoagulación en adultos con TIH.

Dosis, monitorización, efectos secundarios

- Dosis *iv* para TIH 0,10 mg/kg/h con/sin bolo inicial de 0,2 - 0,4 mg/kg (se desaconseja bolo inicial en TIH). Monitorización con aPTT, rango del ratio 1,5 - 2. No existe antídoto para su neutralización; el FVIIa recombinante reduce el sangrado de los inhibidores directos de la trombina. Existe la posibilidad de diálisis con membranas especiales.
- Vida media de 60 min tras administración *iv*. Eliminación renal. Reducción de dosis con aclaramiento de creatinina disminuido, y contraindicada por debajo de 15 ml/min.
- Efectos secundarios no hemorrágicos: formación de anticuerpos con anafilaxia en pacientes re - expuestos a hiru - dina.

Fármacos antiagregantes plaquetarios

De utilidad en el tratamiento de la fase aguda de los accidentes isquémicos arteriales, en la profilaxis secundaria evitando su recidiva tras un evento inicial, en la profilaxis de reoclusión tras intervención coronaria percutánea (PCI) y en la profilaxis primaria de eventos isquémicos arteriales en pacientes con factores de riesgo.

Aspirina (AAS)

Mecanismo de acción

Produce inactivación rápida y permanente de actividad ciclooxigenasa (COX) de la prostaglandina H - sintetasa - 1 y 2 (COX - 1 y COX - 2). La inhibición COX - 1 se obtiene a bajas dosis, administradas una vez al día. La inhibición COX - 2 precisa dosis altas a cortos intervalos (x 100 las dosis anteriores). La producción del TX A2 plaquetario es COX - 1 dependiente. La producción de prostaciclina (PGI₂) vascular, con actividad antitrombótica, es COX - 2 dependiente.

Indicaciones (Tablas 5 y 6)

Angina inestable, angina estable, IAM, *by - pass* aortocoronario, trombopprofilaxis con válvulas protésicas cardíacas junto con fármacos AVK, trombopprofilaxis en shunts arteriovenosos en hemodiálisis, isquemia cerebral transitoria, ictus isquémico agudo, policitemia vera.

Tabla 5. Aspirina en profilaxis primaria

Situación clínica	Beneficio (eventos vasculares mayores evitados x 1.000/año)	Riesgo (exceso de eventos hemorragia gastrointestinal mayor x 1.000/año)
Varones de bajo y alto riesgo cardiovascular	1 - 2	1 - 2
Hipertensión arterial	1 - 2	1 - 2
Angor estable	10	1 - 2
IAM previo	20	1 - 2
Angor inestable	50	1 - 2

Chest 2008 Jun;133(6 Suppl)

Es menos efectiva que AVK en prevención de ictus en FA. Menos efectivo que AVK o HBPM en prevención de ETEV tras cirugía mayor ortopédica. En la insuficiencia placentaria se consigue un 15% de disminución de riesgo de preeclampsia, 8% reducción de riesgo de nacimiento pretérmino y un 14% reducción de riesgo de muerte fetal o neonatal.

Administración

50 - 100 mg/d es tan efectivo o más que 650 - 1.500 mg/d, y presenta menos complicaciones hemorrágicas y toxicidad gastrointestinal.

Riesgo hemorrágico

Gastrointestinal (riesgo 40% menor con 75 mg que con 300 mg, y un 30% menor que con 150 mg), extracraneal mayor (multiplica el riesgo x 2 - 2,5). Hemorragia intracraneal < 1/1.000/año, algo mayor en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Resistencia aspirina

Se conoce como tal, la incapacidad clínica de protección frente a complicaciones trombóticas, de prolongar el tiempo de hemorragia, de reducir la producción de TXA2 o de producir efectos típicos en pruebas de funcionalismo plaquetario.

Tienopiridinas

Producen una modificación permanente del receptor plaquetario de ADP.

Ticlopidina: Las indicaciones son inciertas por poseer una mayor toxicidad medular que clopidogrel y menos indicaciones aprobadas.

Clopidogrel: Produce una inhibición de la agregación detectable 2 horas después de dosis de carga 300 mg, posteriormente la dosis es de 75 mg/d. La disfunción plaquetaria revierte tras 7 días de discontinuación. El metabolismo es a través CYP3A4.

Indicaciones: Ictus o IAM recientes, enfermedad arterial periférica establecida.

Tratamiento combinado con AAS: En síndrome coronario agudo sin elevación ST, en pacientes con intervención coronaria percutánea (PCI). No muestra beneficio frente a clopidogrel en ictus o AIT, frente a AAS en profilaxis primaria en pacientes

Tabla 6. Indicaciones de aspirina

Situación clínica	Mínima dosis efectiva, mg
AIT e ictus isquémico	50
Varones de alto riesgo cardiovascular	75
Hipertensión	75
Angor estable	75
Angor inestable	75
Estenosis carotídea severa	75
Policitemia vera	100
IAM	160
Ictus isquémico agudo	160

Chest 2008 Jun;133(6 Suppl)

de alto riesgo de eventos aterotrombóticos o frente a AVK en pacientes con FA.

Efectos secundarios: Eventos hemorrágicos 9% (similar AAS). Menos sintomatología gastrointestinal que AAS (hemorragia y disconfort). Más rash severo y diarrea severa que AAS. No más neutropenia o trombopenia. Puede ocurrir púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) en las 2 primeras semanas de su utilización.

Antagonistas de receptor GP - IIB/IIIA

Actúan en el punto final de la vía común de agregación plaquetaria frente a diversos estímulos. Son de administración intravenosa en situaciones agudas o en cardiología intervencionista programada.

Indicaciones: En pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo con PCI disminuyen el riesgo de complicaciones trombóticas asociadas al procedimiento. Incierto riesgo/beneficio en síndromes coronarios agudos en los que no se va a proceder a revascularización temprana.

Abciximab: Anticuerpo monoclonal quimérico humano - ratón. Inhibe agregación plaquetaria (y produce disminución en la generación de trombina). Efectos secundarios: trombopenia (2%), anticuerpos frente abciximab (6%).

Tirofiban: Derivado tirosina no péptido. En insuficiencia renal debe reducirse la dosis y existe mayor riesgo de sangrado. Efectos secundarios: trombopenia, formación de anticuerpos.

Tabla 7. Principales estrategias en el tratamiento y prevención de la trombosis

	Disminución de la coagulabilidad	Antiagregación plaquetaria	Fibrinólisis	Cirugía	Factores locales/Disminución del estasis venoso/otros
Trombosis venosa	Anticoagulantes		Fibrinolíticos	Filtro de cava Trombectomía Embolectomía	- Evitar inmovilización - Medias compresión gradual - Dispositivos mecánicos, compresión neumática intermitente
Trombosis arterial	Anticoagulantes	Antiagregantes plaquetarios	Fibrinolíticos	By - pass PCI Trombectomía Embolectomía	Prevención de aterosclerosis
Trombos Intracardiacos y valvulares	Anticoagulantes				

Eptifibatide: Heptapéptido sintético. Posible inhibición generación trombina. Aclaramiento renal, aumento sangrado con insuficiencia renal. Efectos secundarios: trombopenia, formación de anticuerpos.

Fármacos fibrinolíticos

Fibrinólisis farmacológica: Se consigue con administración de activadores del plasminógeno que supera a los inhibidores de la fibrinólisis; da lugar a una fibrinólisis generalizada. El exceso de plasmina produce disolución del trombo y degradación del fibrinógeno circulante. Disminuye el fibrinógeno, FV y FVIII. Produce disfunción plaquetaria.

Como efectos secundarios puede ocurrir hemorragia por hipo-coagulabilidad o degradación de la fibrina de los coágulos hemostáticos, retrombosis por persistencia de las lesiones vasculares locales o estado protrombótico de base.

Indicaciones: IAM (de elección PCI), TEP masivo con *shock* cardiogénico, oclusión arterial periférica. Shunt arteriovenosos y catéter central trombosado. Ictus isquémicos de menos de 3 - 4,5 horas de evolución.

Fármacos:

- Activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) y derivados: alteplasa, reteplasa, tenecteplasa.
- Estreptoquinasa.

- Uroquinasa y saruplasa (uroquinasa recombinante de una cadena).
- Estafiloquinasa.

Bibliografía

- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians. Executive Summary American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):71S-109S.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
- Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:199S-233S.
- Coller BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001;86:427-43.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz J. Parenteral anticoagulants. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008;133: 141S-59S.
- Sobel M, Verhaeghe R; American College of Chest Physicians; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest* 2008;133(6 Suppl):815S-843S.

Aproximación básica al paciente con sospecha de cáncer metastásico de origen desconocido

M^a.J. Fernández*, J.M. Guerra**

* Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Móstoles, Móstoles. Madrid

** Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Definición y epidemiología

Desafortunadamente, el cáncer se presenta en estadio metastásico en un 15% de los pacientes; y de ellos, en un porcentaje de los casos no se llegará a identificar el tumor primario. El cáncer de origen desconocido (COD) continúa representando entre el 2% y el 7% de todos los tumores diagnosticados, a pesar del avance de las pruebas diagnósticas que ha experimentado la Medicina en las últimas décadas. Se diagnostica con más frecuencia en la séptima década de la vida, predominando en varones. En España la incidencia ronda los 11 casos/100.000 habitantes-año en varones y los 5 casos/100.000 habitantes-año en mujeres.

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, suele definirse el COD por la presencia de enfermedad neoplásica metastásica documentada histológicamente, en ausencia de tumor primario conocido tras una historia clínica y exploración física completas y la realización de estudios complementarios básicos.

El tumor primario puede hacerse evidente a lo largo de la vida del paciente en alrededor de una cuarta parte de los casos, siendo el páncreas y el pulmón los órganos originarios más comunes. Sin embargo, incluso tras la autopsia, el primario no llega a identificarse en un 15 - 45% de pacientes.

El COD no es simplemente un tumor metastásico en el que no se ha identificado el origen primario, y se conocen varios aspectos biológicos diferenciales: la diseminación inicial, la ausencia de clínica del tumor primario, un patrón metastático impredecible y diferente del habitual, y la agresividad. Además, la frecuencia de las distintas neoplasias en estos pacientes es diferente a la observada en la población general, siendo raro, por ejemplo, que tumores tan prevalentes como los de mama, próstata o colon sean el origen de un COD.

El pronóstico global del COD es malo, con una mediana de supervivencia de 5 - 10 meses, y una probabilidad de supervivencia al año que no supera el 25% en las grandes series. Sin embargo, esto varía ampliamente dependiendo de la histología del tumor y su localización. Se sabe que la supervivencia no es mejor en los pacientes en los que se identifica la neoplasia primaria, y los protocolos de estudio dan prioridad a identificar los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento que prolongue su supervivencia (Tabla 1). Se evitará así una investigación diagnóstica

prolongada e infructuosa en muchos pacientes, con lo que ello conlleva en términos de gasto sanitario y humano. Se han identificado además algunos factores que nos aportan información sobre el pronóstico de cada caso de COD (Tabla 2).

Aproximación diagnóstica general

Incluye una historia clínica concienzuda con los antecedentes personales y familiares, así como una exploración física completa con exploración de cabeza y cuello, tiroides, tacto rectal, exploración de próstata y testículos en hombres y exploración de mamas y pelvis en mujeres. Se debe prestar atención a los antecedentes quirúrgicos, lesiones extirpadas y biopsias previas.

Las pruebas complementarias básicas son un hemograma, bioquímica sanguínea, radiografía de tórax y una ecografía o tomografía computerizada (TC) abdominal. Algunos autores incluyen en la batería inicial de pruebas la determinación de gonadotropina coriónica humana (β - HCG), alfafetoproteína (α FP) y antígeno prostático específico (PSA) en varones y la realización de mamografía en mujeres (Tabla 3).

Papel de los marcadores tumorales séricos

Se recomienda determinar los niveles séricos de PSA, α FP y β - HCG en todos los pacientes. El papel de otros marcadores como CEA y CA 125 es discutido. Otros marcadores tumorales menos específicos resultan orientativos en algunos casos (Tabla 4), aunque no se recomienda su determinación rutinaria.

Pruebas de imagen y tomografía por emisión de positrones (PET)

Las pruebas de imagen radiológicas o endoscópicas se harán guiadas por los síntomas del paciente y la sospecha clínica, nunca de manera rutinaria. Ayudan al diagnóstico de extensión de la neoplasia, así como a identificar lesiones para biopsia.

La PET - TAC tiene su papel en pacientes con metástasis de carcinoma epidermoide en adenopatías cervicales, donde puede identificar un tumor primario de cabeza y cuello aproximadamente en un tercio de los casos, siendo útil también en el estudio de extensión, y en casos de afectación metastásica aislada donde se puede considerar un tratamiento local.

Tabla 1. Casos de COD potencialmente tratables

1. Adenocarcinoma pobremente diferenciado con características de tumor germinal extragonadal
2. Metástasis de carcinoma epidermoide en adenopatías cervicales
3. Metástasis de adenocarcinoma en adenopatías axilares en mujeres
4. Ascitis maligna en mujeres por adenocarcinoma
5. Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado
6. Metástasis osteoblásticas de adenocarcinoma en varones
7. Pacientes con lesión metastásica única potencialmente resecable
8. Metástasis de carcinoma epidermoide en adenopatías inguinales aisladas

Diagnóstico histopatológico

Es fundamental obtener un material suficiente y adecuado para el estudio histológico. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica sencilla, rápida y de bajo coste. Presenta una buena sensibilidad y especificidad en el caso de adenopatías cervicales metastásicas, aunque en otros casos su utilidad es limitada por el escaso tejido que obtiene. La biopsia obtiene una muestra de tejido de mejor calidad que la PAAF, por lo que debe utilizarse siempre que sea posible. Cuando el paciente se somete a un procedimiento quirúrgico por cualquier causa relacionada con el tumor, la obtención de muestras de biopsia en el acto quirúrgico resulta también de gran valor.

El estudio por microscopía óptica es el primer paso a seguir en la identificación del tipo de tumor, y si es primario o metastático. Los tumores más frecuentes son de estirpe epitelial y comparten características morfológicas que no permiten identificar el órgano de procedencia, como es el caso de los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas. Sin embargo, otros tumores pueden caracterizarse según sus características histológicas, como los melanomas, linfomas y sarcomas.

Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) aportan una información de gran valor, especialmente en el caso de las neoplasias

pobremente diferenciadas. Utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra productos o componentes celulares, y la unión antígeno - anticuerpo se detecta a través de distintos métodos como el de la peroxidasa. Estas técnicas no son completamente específicas, y deben interpretarse por un patólogo experto de acuerdo con los hallazgos clínicos.

El análisis ultraestructural con microscopio electrónico es técnicamente complejo y de coste elevado. Puede diagnosticar los tumores neuroendocrinos identificando los gránulos neurosecretorios, los melanomas por sus melanosomas, carcinomas epidermoides por desmosomas unidos a tonofilamentos, adenocarcinomas por microvellosidades en espacios pseudoglandulares, algunos sarcomas por sus miofibrillas, y diferenciar un mesotelioma de un adenocarcinoma.

Los más recientes avances permiten detectar clones de células tumorales en tejidos antes de que se conviertan en metástasis, e identificar marcadores genéticos por medio de técnicas de biología molecular, inmunohistoquímica, citometría de flujo o PCR.

Clasificación histopatológica

De acuerdo a los hallazgos del estudio por microscopía óptica, podemos clasificar el COD en grandes grupos: adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado, que representa aproximadamente el 60% de los casos, carcinoma pobremente diferenciado (30%), carcinoma epidermoide (5%), neoplasia pobremente diferenciada (5%), carcinoma neuroendocrino, y otros diagnósticos.

Clasificación clínica

Según el patrón de diseminación metastásica se describen grupos con características comunes:

1. **COD en metástasis hepáticas o diseminación en múltiples órganos**, aproximadamente un 25% de todos los casos. Las histologías más frecuentes son adenocarcinoma y neoplasia pobremente diferenciada, y su pronóstico es pobre, salvo los casos de metástasis hepáticas de

Tabla 2. Factores pronósticos en el cáncer de origen desconocido

	Factores pronósticos favorables	Factores pronósticos desfavorables
Sexo	Femenino	Masculino
Localización	Ganglios cervicales, axilares, retroperitoneales	Hígado, pulmón, hueso, ganglios supraclaviculares
Histología	Carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma epidermoide, tumor neuroendocrino	Adenocarcinoma
LDH sérica	Normal	Elevada
CEA sérico	Normal	Elevado
Fosfatasa alcalina sérica	Normal	Elevada
Albumina sérica	Normal	Disminuida
Órganos afectados	Dos o menos	Tres o más
Metástasis hepáticas	No	Sí
RE y RPg	Positivos	Negativos
Situación clínica	Buen performance status	Mal performance status

Nota: LDH: Lactato deshidrogenasa; CEA: Antígeno carcinoembrionario; RE: Receptores de estrógenos; RPg: Receptores de progesterona.

Tabla 3. Abordaje diagnóstico inicial del paciente con sospecha de cáncer de origen desconocido

Todos los pacientes	Varones	Mujeres
Historia clínica		
Exploración física	PSA	
Hemograma	β - HCG	Mamografía
Bioquímica sanguínea	α FP	(recomendado)
Radiografía de tórax	(recomendado)	
Ecografía o TC abdominal		
Estudio histológico		

Nota: TC: Tomografía computerizada; PSA: Antígeno específico prostático; β - HCG: Beta gonadotropina coriónica humana; α FP: Alfa fetoproteína.

Tabla 4. Utilidad de los marcadores tumorales séricos en el diagnóstico del COD

Marcador	Neoplasia
PSA	Cáncer de próstata
LCA	Linfoma/Leucemia
Tiroglobulina	Carcinoma de tiroides
α FP	Hepatocarcinoma
	Tumor de células germinales
β - HCG	Tumor de células germinales
	Coriocarcinoma
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
CA 125	Cáncer de ovario, pulmón, endometrio
	Tumores gastrointestinales
CA 19.9	Cáncer de páncreas
	Tumores gastrointestinales
CA 15.3	Cáncer de mama, ovario o páncreas
CEA	Cáncer colorrectal, pulmón, ovario
EMA	Carcinomas
NSE	Tumores neuroendocrinos
	Cáncer de cérvix
SCC	Epidermoide de pulmón, cabeza y cuello
Catecolaminas	Tumores neuroendocrinos
CA 54.9	Cáncer de mama, pulmón, ovario

Nota: PSA: Antígeno prostático específico; LCA: Antígeno leucocitario común; α FP: Alfa fetoproteína; β - HCG: Beta gonadotropina coriónica humana; CEA: Antígeno carcinoembrionario; EMA: Antígeno epitelial de membrana; NSE: Enolasa neuronal específica; SCC: Marcador del cáncer de células escamosas.

tumores neuroendocrinos que tienen una mejor respuesta al tratamiento y supervivencia más prolongada.

- En el caso de **COD en adenopatías**, diferenciaremos en primer lugar la afectación linfática retroperitoneal o mediastínica, donde debemos identificar los pacientes con posible tumor germinal extragonadal (varones jóvenes con histología de neoplasia pobremente diferenciada y niveles séricos elevados de α FP o β - HCG) ya que presentan buena respuesta a la quimioterapia. En el caso de afectación linfática axilar aislada en mujeres debe sospecharse un cáncer de mama en estadio II que puede responder al tratamiento. Si lo que presenta el paciente es afectación cervi-

cal sospecharemos una neoplasia de cabeza y cuello, que con tratamiento locorregional puede alcanzar una supervivencia considerable. En caso de afectación inguinal es obligado excluir una neoplasia primaria en la región anorrectal, genital y vejiga, linfoma o melanoma, subsidiaria de tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia. Peor pronóstico presentan los pacientes con afectación linfática en el área supraclavicular.

- Dentro del **COD en cavidad peritoneal** distinguiremos a las mujeres con carcinomatosis peritoneal y niveles séricos elevados de CA 125, que orientan hacia un tumor ovárico. La supervivencia es similar al cáncer de ovario en estadio III. En los pacientes con ascitis maligna de otro origen la respuesta al tratamiento y la supervivencia son claramente inferiores. El diagnóstico diferencial incluye tumores gastrointestinales, mesotelioma y pseudomixoma peritoneal.
- El **COD en pulmón y pleura** puede manifestarse como metástasis pulmonares, donde deben distinguirse los varones jóvenes con posible síndrome del tumor germinal extragonadal y las mujeres con posible enfermedad trofoblástica; siendo para el resto el pronóstico malo. En cuanto al derrame pleural maligno, se origina en un cáncer primario desconocido en aproximadamente el 7% de los casos, y el pronóstico es malo.
- Las **metástasis óseas** son muy frecuentes en el COD, y la histología más común es adenocarcinoma. Se debe sospechar un origen prostático o mamario en varones y mujeres respectivamente.
- Los pacientes con **COD en sistema nervioso central** pueden presentar una lesión aislada, subsidiaria en ocasiones de tratamiento quirúrgico, radioterapia, radiocirugía o braquiterapia. La presencia de múltiples lesiones confiere un peor pronóstico. Con frecuencia se trata de adenocarcinomas o carcinomas epidermoides.
- Por último, las **metástasis únicas de COD** aparecen fundamentalmente en hígado y pulmón además del SNC. Debe descartarse en primer lugar que se trate de un tumor primario. Se recomienda la resección quirúrgica, y si la histología es de linfoma o tumor germinal debe administrarse quimioterapia.

Estrategia diagnóstico - terapéutica por grupos patológicos (Tabla 5)

El manejo de cada caso se hará guiado por la presentación clínica y la histología del tumor, dando prioridad a identificar los

Tabla 6. Manejo diagnóstico - terapéutico del cáncer de origen desconocido basado en los hallazgos clínico - patológicos

	Pruebas adicionales	Subgrupos	Tratamiento
Adenocarcinoma	TC abdominal	Mujeres con adenopatías axilares	Como cáncer de mama
	Varones: PSA sérico Tinción PSA	Mujeres con carcinomatosis peritoneal	Como cáncer de ovario
	Mujeres: Mamografía CA 125	Varones con metástasis óseas y elevación de PSA sérico o tinción +	Como cáncer de próstata
	CA 15.3 RE y RPg	Metástasis única	Resección ± RT
Carcinoma epidermoide	Cervical: Panendoscopia PCR para VEB	Cervical	RT ± vaciamiento cervical ± QT
	Supradavicular: Broncoscopia	Supraclavicular	RT ± QT
	Inguinal: Examen genital/ano - rectal TC toracoabdominal	Inguinal	Vaciamiento inguinal ± RT ± QT
Carcinoma pobremente diferenciado	β-HCG y αFP séricas Tinciones de IHQ Microscopía electrónica Estudios genéticos	Germinales atípicos *	Como tumor germinal
		Afectación retroperitoneal	Quimioterapia
Tumor endocrino	TC toracoabdominal	Bajo grado	Como carcinoide
	Tinciones de IHQ	Células pequeñas	Quimioterapia
	Microscopía electrónica	Pobremente diferenciado	

* Identificados sólo por anomalías cromosómicas.

Nota: TC: Tomografía computerizada; PSA: Antígeno prostático específico; RE: Receptores de estrógenos; RPg: Receptores de progesterona; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; VEB: Virus de Epstein - Barr; αFP: Alfa fetoproteína; β - HCG: Beta gonadotropina coriónica humana; IHQ: Inmunohistoquímica; RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia.

pacientes potencialmente tratables. En los pacientes no subsidiarios de tratamiento oncológico activo deben considerarse las medidas sintomáticas adecuadas, como la radioterapia para control del dolor en metástasis óseas, pleurodesis en derrames pleurales sintomáticos intratables, etc.

Adenocarcinoma de origen desconocido

Diagnóstico

Además de las pruebas básicas comunes, deben determinarse los valores de PSA en suero y la tinción IHQ para PSA en la muestra en los varones, y realizarse una mamografía y buscar la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en la muestra de tejido en las mujeres. Un scanner abdominal identificará el tumor primario en menos de una cuarta parte de pacientes, y ayuda a la localización de otras metástasis.

Tratamiento

En mujeres con carcinomatosis peritoneal debe considerarse la citorreducción quirúrgica, seguida de la quimioterapia con platino más paclitaxel o platino más ciclofosfamida. En casos de pseudomixoma peritoneal es fundamental la resección quirúrgica, pudiendo emplearse quimioterapia.

Las mujeres con metástasis axilares sin más extensión tumoral deben someterse a mastectomía radical modificada o vaciamiento axilar seguido de radioterapia en la mama, y considerar quimioterapia posterior, todo ello con intención curativa. En casos de extensión metastásica múltiple deben recibir quimioterapia estándar para el cáncer de mama metastásico. El tratamiento hormonal se planteará ante la positividad de receptores de estrógenos y progesterona. En tumores con sobreexpresión de HER - 2 está indicado el tratamiento con trastuzumab.

En varones con metástasis óseas, si se sospecha un origen prostático debe seguirse el tratamiento estándar para el cáncer de próstata.

En pacientes con una lesión metastásica aislada puede considerarse el tratamiento local: cirugía o radioterapia. Resulta de utilidad aquí la realización de PET para descartar otros implantes tumorales desconocidos.

En los pacientes que no pertenecen a ninguno de estos grupos debe considerarse la quimioterapia empírica. No está definido cuál es el esquema más indicado, empleándose combinaciones de taxanos, platinos, con etopósido o gemcitabina entre otros agentes.

Carcinoma pobremente diferenciado de origen desconocido

Diagnóstico

Se recomienda la realización de scanner toraco - abdominal para la valoración de mediastino y retroperitoneo. El empleo de IHQ y microscopía electrónica puede llevar al diagnóstico de un linfoma, melanoma o tumor neuroendocrino. Se recomiendan la determinación de β - HCG y α FP en todos estos pacientes por la posibilidad de un tumor germinal extragonadal.

Tratamiento

Los pacientes con características de tumor germinal extragonadal deben recibir quimioterapia con regímenes basados en cisplatino, con una alta tasa de respuesta. El resto de pacientes, que son la mayoría, son un grupo heterogéneo en el que debe valorarse la quimioterapia, aunque la tasa de respuestas es claramente inferior. El estándar de tratamiento continúa siendo discutido.

Carcinoma epidermoide de origen desconocido

La evaluación de estos pacientes se realiza en función de la localización de las metástasis:

Adenopatías cervicales altas y medias

Suele traducir la presencia de un tumor en la vía aerodigestiva alta, por lo que requieren una exploración completa de cabeza y cuello con fibroendoscopia de faringe, laringe, tráquea y esófago superior, scanner o resonancia magnética cervical. Una tonsilectomía demostrará el tumor primario en un 25% de pacientes. La PET - FDG es capaz de identificar el tumor primario en casi la mitad de los pacientes, y puede guiar el tratamiento en otros muchos. En estos pacientes se recomienda el manejo como en el cáncer avanzado de cabeza y cuello, con radioterapia local, vaciamiento cervical o combinaciones de ambos.

Adenopatías inguinales

Se recomienda tacto rectal y rectoscopia en todos los pacientes, una exploración de genitales externos, vagina y cérvix en mujeres y de genitales externos en hombres. En los tumores de vulva, vagina, cérvix y ano es posible intentar un tratamiento curativo con resección quirúrgica o radioterapia local.

Adenopatías en otras localizaciones

Las adenopatías metastásicas en ganglios cervicales bajos o supraclaviculares, o en cualquier otra localización periférica suelen estar originadas en un tumor infraclavicular, predominando el cáncer de pulmón. Se debe realizar un scanner torácico y una fibrobroncoscopia. Si el estado del paciente lo permite, se recomienda la quimioterapia basada en platino, taxanos y gemcitabina como en el carcinoma no microcítico de pulmón avanzado.

Neoplasias pobremente diferenciadas de origen desconocido

Diagnóstico

Entre un 35% y un 65% resultan ser linfomas no - Hodgkin, por lo que en la IHQ se debe incluir anticuerpos contra el antígeno leucocitario común (LCA, CD45). El microscopio electrónico puede ayudarnos a distinguir un linfoma de un carcinoma, y probablemente es superior a la IHQ en la identificación de sarcomas poco diferenciados, melanomas y tumores neuroendocrinos.

Tratamiento

Tratamiento estándar correspondiente en caso de linfomas o tumores de células germinales. En el resto puede emplearse la quimioterapia como se comentó anteriormente.

Carcinoma neuroendocrino de origen desconocido

Los tumores neuroendocrinos típicos del adulto suelen ser carcinoides metastásicos originados en el intestino o en el páncreas y con afectación hepática en su mayoría. Se recomienda resección de las lesiones metastásicas o quimioembolización, tratamiento médico de los síntomas con octreótido, o quimioterapia con regímenes basados en 5 - fluorouracilo, dependiendo de la situación clínica del paciente.

Los pacientes con carcinoma anaplásico de células pequeñas suelen tener un cáncer microcítico de pulmón. Se debe realizar un scanner torácico y fibrobroncoscopia, y el tratamiento será la quimioterapia como en el cáncer microcítico de pulmón.

Existe un grupo de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado que sólo se identifica mediante microscopía electrónica o técnicas de IHQ. Estos pacientes deben manejarse como el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Conclusión

El cáncer de origen desconocido es una entidad heterogénea que se asocia a un mal pronóstico en la mayoría de los casos. Sin embargo, existe un número de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento que mejore su supervivencia. La identificación precoz de estos casos y el conocimiento de los factores pronósticos de supervivencia en estos pacientes proporciona a los clínicos las herramientas para un mejor manejo de esta entidad.

Bibliografía

- Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:243-50.
- Hainsworth JD, Greco FA. Overview of the classification and management of neoplasms of unknown primary site. En: Up To Date 2008; 16.1.
- ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). *Ann Oncol* 2005;16(suppl 1):i75-i76.
- NCCN: Practice guidelines in oncology. Occult primary. Version 2008. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/occult.pdf
- Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, Voigt JJ, Culine S, Lortholary A, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003;89[Suppl 1]:S59-S66.
- Fernández Cotarelo MJ, Guerra Vales JM. Aspectos fundamentales del diagnóstico del cáncer de origen desconocido. *Rev Clin Esp* 2009; 209(7):347-351.
- Fernández Cotarelo MJ, Guerra Vales JM. Manejo terapéutico del cáncer de origen desconocido por grupos patológicos. *Rev Clin Esp* 2009;209 (9):439-443.

Cuidados paliativos en Medicina Interna y tratamiento del dolor

P. González - Ruano

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Cantoblanco - La Paz. Madrid

Introducción

Aproximadamente un 10% de las altas de los servicios de Medicina Interna son por fallecimiento. En algunas ocasiones la muerte es inesperada y súbita, pero en más del 60% de los casos se produce tras una enfermedad crónica que llega a fase avanzada (oncológica o no oncológica). Todos los profesionales de la Medicina Interna hacemos cuidados paliativos, y debemos tener unos conocimientos básicos sobre este campo de la Medicina.

Según la Organización Mundial de la Salud, "los cuidados paliativos constituyen un enfoque por el cual se intenta mejorar la calidad de vida de los pacientes y la familia enfrentados a la enfermedad terminal, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la meticulosa valoración y tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicológicos y espirituales". Forman parte de los objetivos en cuidados paliativos los siguientes:

- Asegurar la vida pero aceptar la muerte como algo inevitable.
- No acelerar ni posponer la muerte.
- Proporcionar alivio del dolor y otros síntomas.
- Integrar aspectos psicológicos y espirituales en el cuidado del paciente.
- Ofrecer un sistema de ayuda a los pacientes para vivir tan activamente como sea posible.
- Ofrecer un sistema de apoyo a la familia para afrontar la enfermedad y el duelo.

La Estrategia Nacional para los Cuidados Paliativos establece que en cualquier servicio hospitalario, incluido Medicina Interna, se deben proporcionar cuidados paliativos a nivel básico a todos los pacientes y familias que lo precisen, pudiendo en algunos casos precisar ayuda o soporte de cuidados paliativos avanzados en sus distintas modalidades (equipos de soporte hospitalarios, unidades de cuidados paliativos, equipos de soporte domiciliarios, etc.).

Pronóstico de los pacientes no oncológicos con enfermedad crónica avanzada

Hoy sabemos que los pacientes con enfermedades de órgano en fase avanzada sufren un declive funcional y de salud progresivo (Fig. 1), y que su pronóstico en muchos casos es peor que el de muchos pacientes oncológicos. Además estos pacien-

tes tienen con frecuencia múltiples síntomas mal controlados en las etapas finales de la vida, como dolor, disnea, delirium, estreñimiento, etc.

Estimar la supervivencia de estos pacientes es complicado, dado que presenta una mayor variabilidad que la de los pacientes con cáncer. Los criterios que estableció al respecto la *US National Hospice Palliative Care Organization* (NHPCO) no han demostrado una buena correlación con la supervivencia a los 6 meses o al año.

Por ello actualmente se encuentran en estudio y desarrollo otros modelos de valoración pronóstica. Los más empleados actualmente son:

- 1) En insuficiencia cardíaca: *El Seattle Heart Failure Model*, que emplea datos clínicos, analíticos y electrocardiográficos. Está validado por ensayos clínicos aleatorizados, y se puede consultar en la Web <http://depts.washington.edu/shfm>.
- 2) En EPOC: El índice BODE que emplea el Índice de Masa Corporal (BMI), el FEV1 (Obstrucción), el grado de Disnea (escala MRC), y la distancia recorrida en seis minutos - Ejercicio - (en metros), para predecir el riesgo de mortalidad de la EPOC. Ha demostrado una mejor correlación que el valor de FEV1 aislado.
- 3) En insuficiencia hepática: El MELD score (*Model for End Liver Disease*), obtenido mediante una fórmula matemática que incluye los valores de creatinina, bilirrubina e INR. Asigna una puntuación que se correlaciona con la mortalidad a los 3 meses. Está disponible en la Web <http://www.hepatitis.cl/meld.htm>.
- 4) En las demencias avanzadas la supervivencia es muy variable y no existen modelos predictivos validados; no obstante, se aceptan como indicadores de fase avanzada (subsidiaria de cuidados paliativos) una etapa GDS - FAST 7 de Reisberg, o la combinación de una función cognitiva inferior a 6 en el *Mini - Mental State Examination* (MMSE) con la situación de dependencia para todas las actividades básicas de la vida diaria. Constituyen además factores de mal pronóstico la presencia de complicaciones como: comorbilidad, infecciones de repetición, sepsis, fiebre a pesar de la antibioterapia, disfagia, desnutrición y úlceras por presión grado 3 - 4.
- 5) En insuficiencia renal los cuidados paliativos han demostrado su utilidad y una mejora en la calidad de vida de los pacientes que precisando comenzar tratamiento con diálisis la rechazan o no son candidatos a ella por diversos motivos.

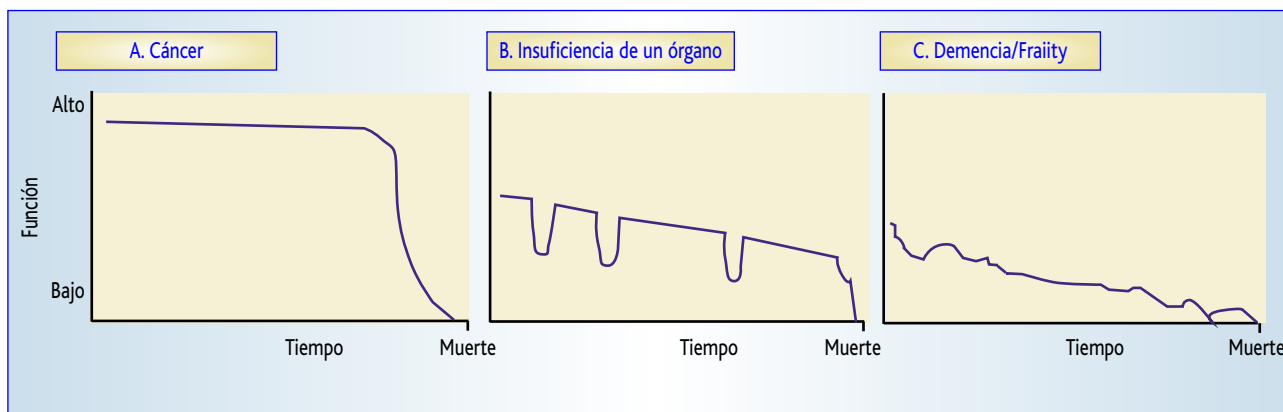


Fig. 1. Evolución de las enfermedades en fase final de vida. Murray et al. BJM.

También existe controversia sobre **cuándo se deben iniciar los cuidados paliativos**. Murray propone plantearnos la pregunta: ¿Me sorprendería la muerte de este paciente en los próximos 12 meses? Si la respuesta es NO deberíamos iniciar cuidados de soporte adecuados.

Manejo de síntomas en cuidados paliativos

El control de síntomas debe basarse como siempre en una correcta evaluación de los mismos, de forma individualizada, realizando un diagnóstico sindrómico y etiológico si es posible, y un plan de tratamiento dirigido a la causa (siempre que sea posible). Se recomienda el uso de escalas validadas para la valoración de síntomas (*Rotterdam Symptom Checklist*, escalas del dolor analógicas o visuales, de disnea, etc.). La vía de administración de elección será siempre la oral. Si no es posible se recomienda en general la vía subcutánea.

Tratamiento del dolor

La *International Association Study of Pain* define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular potencial o real o descrita en términos de esa lesión. Es importante tener en cuenta que el dolor es una experiencia única, subjetiva y multidimensional, y, por tanto, siempre debemos creer lo que nos cuenta el paciente.

Podemos clasificar el dolor según diversos criterios:

Según mecanismo

- Nociceptivo. Responde a analgésicos convencionales.
 - Somático
 - Visceral
- Neuropático: Consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso. Es un dolor mal definido, profundo urente. Responde a antidepresivos, anticonvulsivos y a tramadol y morfina.
- Mixtos y/o no clasificable.

Según curso

- Agudo: Producido por estímulos nociceptivos somáticos o viscerales de inicio brusco y corta duración.

- Crónico: Dolor que persiste, sea cual sea su intensidad, más de un mes.
- Irruptivo: Dolor de intensidad moderada o intensa que aparece sobre un dolor crónico. Puede ser de inicio inesperado o previsible (desencadenado por determinadas maniobras conocidas por el paciente).

Según intensidad

Lo clasificamos en base a diversas escalas: Numéricas, descriptivas: leve (1 - 3), moderado (4 - 6), intenso (7 - 9), insuportable (10 o superior), EVA (escala visual analógica), o bien otras escalas multidimensionales: *Brief Pain Inventory*, *Memorial Pain Assessment Card*, *Mc Gill Pain Questionary*.

Valoración del dolor

Como en toda patología, es fundamental una correcta anamnesis dirigida al dolor, y sus características: localización, irradiación, duración, inicio, intensidad, factores agravantes o desencadenantes, repercusión en el paciente y en su vida diaria, tratamientos previos. Asimismo realizaremos una exploración física y si es preciso pruebas complementarias.

Son aspectos claves:

- Instaurar tratamiento sintomático precoz, e ir ajustando respuesta y reevaluando.
- Creer al paciente.
- Individualizar el tratamiento.
- Tratar el dolor de forma pautada (reloj en mano) y dejar pautas de rescate.
- Prevenir y tratar efectos secundarios.
- Asociar coadyuvantes o AINEs.
- Tratar insomnio.

Son factores que dificultan el control del dolor: subtipos de dolor neuropático y dolor irruptivo, carga emocional, adicción a alcohol o drogas, desarrollo de tolerancia.

Se sigue recomendando para el tratamiento del dolor el empleo de la **escalera analgésica de la OMS** (Fig. 2), si bien en casos de dolor de intensidad moderada o grave se acepta subir directamente a un tercer escalón, por lo que se puede hablar de ascensor analgésico. Asimismo se propone un cuarto escalón en el que estarían los tratamientos más específicos

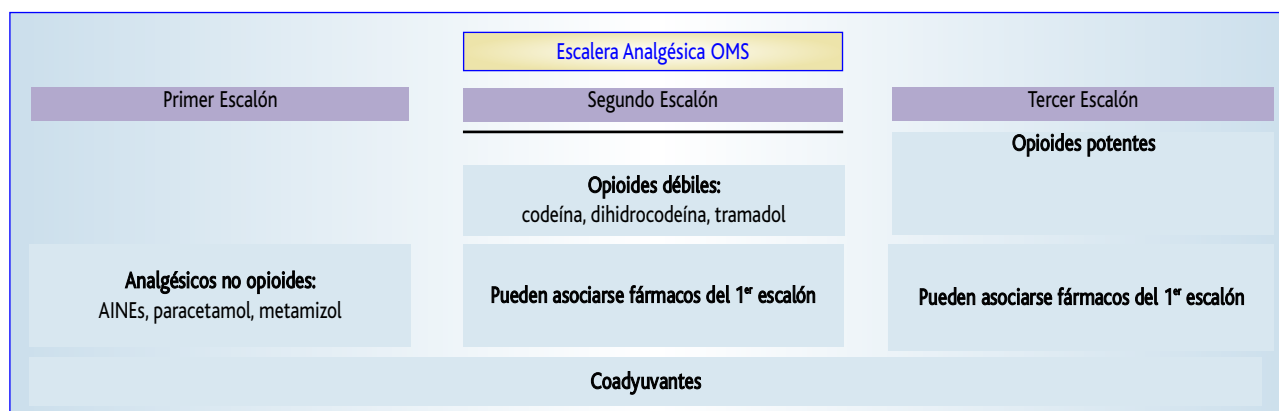


Fig.2.

Tabla 1. Fármacos del 1º escalón

Fármaco	Dosis inicio	Dosis max/día (mg)	Vías administración
Paracetamol	500/6 - 8 h	4.000 (hepatópatas y ancianos menos)	vo, iv, rectal
AAS	500 mg/6 h	6.000	vo
Ibuprofeno	600 mg/6 - 8 h	2.400	vo, rectal
Naproxeno	250 mg/6 - 8 h	1.500	vo, im, rectal
Ketorolaco	10 mg/6 h (30 mg iv)	40 (vo) 90 (iv)	vo, im, iv, sc
Diclofenaco	50 mg/8 - 12 h	150	vo, im, rectal, ¿sc?
Meloxicam	7,5 - 15 mg/24 h	15	vo, rectal
Piroxicam	20 mg/24 h	20	vo, im, rectal
Indometacina	25 mg/8 h	200	vo, rectal, iv

para pacientes con alta complejidad, como bloqueos nerviosos, catéteres epidurales, etc.

Los fármacos del primer escalón (paracetamol, metamizol y AINEs) tienen techo analgésico (no aumentan eficacia a dosis supramáximas y sí efectos secundarios), y pueden tener acción sinérgica con los opioides. En la Tabla 1 se muestran las dosis habituales y vías de administración.

Los fármacos del segundo y tercer escalón son **derivados de opioides** cuyo principal efecto es el analgésico, sin embargo otros efectos de los opioides, de los que se derivan sus efectos secundarios, son:

- SNC: Euforia, bienestar, debilidad, nerviosismo, náuseas, vómitos, somnolencia, miosis, mioclonías, convulsiones, antitusígenos, hipotermia, neurotoxicidad por opiáceos.
- Respiratorio: Dosis altas de depresión respiratoria, rigidez músculos respiratorios.
- Cardiovascular: Hipotensión, bradicardia.
- Digestivo: Sequedad oral, retraso vaciado gástrico, estreñimiento, náuseas, vómitos.
- Urinario: Retención urinaria.
- Piel: Liberación histamina: prurito y enrojecimiento.

Son normas básicas en el empleo de los opioides:

- Administrar con reloj en mano (no con las comidas).
- Pautar simultáneamente:
 - Tratamiento para estreñimiento simultáneo.

– Tratamiento preventivo para náuseas, vómitos (primeros 5 días).

- Dolor crónico dar opioide retardado + rescates con otro de vida media corta (1/6 - 10% dosis total diaria).
- Dolor incidental (1/6 dosis total diaria).
- Inicio dosis bajas, ajustar periódicamente.
- No se recomienda, en general, mezclar opioides.
- Asociar con AINEs o coadyuvantes.

Los **opioides débiles (2º escalón)** más relevantes son el tramadol y la codeína. Están indicados en el tratamiento del dolor agudo y crónico moderado o intenso. Poseen techo analgésico y se puede desarrollar tolerancia. Las dosis más habituales se presentan en la Tabla 2.

Opioides potentes (3º escalón):

Han demostrado su utilidad en dolor agudo y dolor crónico oncológico, si bien en dolor crónico no oncológico existe controversia (nivel evidencia 2a - b ASIP Guidelines 2008). No tienen techo analgésico.

Los más importantes son: Morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina y metadona (Tabla 3).

- Morfina: Es el fármaco de primera elección. Presenta una biodisponibilidad oral 20 - 30% (con variabilidad individual). Las vías de administración son múltiples (oral, intravenoso, subcutáneo, intratecal), así como las presentaciones. La morfina de liberación rápida se administra cada 4

Tabla 2. Opioides débiles (2º escalón)

Opioides menores	Duración (horas)	Dosis inicio	Dosis máxima
Codeína	4	30 mg/4 h	360
Tramadol	4 - 6	12,5 - 50 - 150 mg/4 - 6h vo	400 mg
Tramadol retard	12	100 mg/12 h vo (retard)	400 mg

Tabla 3. Equivalencias de opioides

Morfina oral/subcutánea	2:1	30 mg = 15 mg
Morfina oral/iv	3:1	30 mg = 10 mg
Morfina oral/Tramadol oral	1:4 - 10*	30 mg = 120 - 300 mg
Morfina oral/Codeína oral	1:6 - 12*	30 mg = 180 - 340 mg
Morfina oral/Oxicodona oral	2:1	30 mg = 60 mg
Morfina oral/Metadona	1 - 20 :1	
Morfina iv/Meperidina iv	1:8	30 mg = 240 mg

* Según fuentes.

horas, y la retardada de 12 o 24 según presentación. En pacientes con insuficiencia renal existe mayor riesgo de toxicidad por metabolitos tóxicos.

- Meperidina: Es útil en dolores agudos espásticos de víscera hueca (efecto anticolinérgico). Sin embargo, se considera un fármaco de uso inapropiado para tratamiento crónico y en ancianos (metabolito activo produce disforia, excitación SNC, confusión, convulsiones). Vía iv, im o sc.
- Fentanilo: En Medicina Interna emplearemos preferentemente el fentanilo transdérmico (TTS). Se debe usar para pacientes con requisitos estables de analgesia por su difícil ajuste rápido de dosis. Por esto mismo no se considera útil en fase de últimos días. La fiebre y calor aumentan su absorción. El inicio acción es a las 12 horas, y finaliza su acción 12 - 16 horas tras su retirada. Los rescates se harán con el fentanilo transmucoso comprimidos chup. Algunos pacientes desarrollan rápida tolerancia por su lipofilia.
- Buprenorfina: Es un agonista - antagonista parcial de opioides por lo que presenta diversas características que no lo hacen aconsejable para cuidados paliativos en Medicina Interna (techo analgésico, respuesta sólo parcial a naloxona, necesidad de período de lavado si precisamos rotación de opioide), si disponemos de parches y comprimidos orales de rápida liberación.
- Oxicodona: Agonista semisintético con alta biodisponibilidad oral 60 - 90%. Los comprimidos de liberación rápida tienen una vida media de 2 - 4 horas. Las presentaciones de liberación retardada se administran cada 12 horas. Por su metabolismo hepático se considera más seguro que la morfina en pacientes que tienen insuficiencia renal.
- Metadona: Presenta una vida media muy larga de 15 - 60 horas, por lo que su empleo como analgésico requiere precaución y algunos países limitan su empleo a médicos con experiencia en su uso. Constituye una alternativa a morfina en pacientes con insuficiencia renal por su metabolismo hepático. La dosis inicio en pacientes naive 2,5 mg cada 8 horas, con incrementos de dosis semanales. Es preciso

tener en cuenta que la equivalencia con otros opioides no es lineal, sino variable según dosis previa. Como efectos secundarios graves se han descrito prolongación QT y arritmias.

En la tabla 4 se muestran una serie de fármacos adyuvantes en el tratamiento del dolor y sus indicaciones.

Disnea

Evaluar la causa y realizar un tratamiento etiológico (antibióticos si infección respiratoria, diuréticos si congestión pulmonar, broncodilatadores y corticoides si broncoespasmo, etc.). Si existe ansiedad o componente emocional asociado se pueden asociar benzodiazepinas. Aportar oxígeno sintomático si aporta beneficio, aunque mantenga buena saturación. Son medidas no farmacológicas útiles: correcta humidificación de la boca y nariz, corrientes de aire (ventilador, ventanas), posición corporal incorporada, técnicas de relajación, adaptación de la actividad física. La morfina oral o sistémica se puede emplear, iniciando con dosis bajas (2,5 - 5 mg/4 h o si tomaba previamente aumentar dosis 25 - 50%) y ajustar según respuesta. Metadona y fentanilo pueden ser útiles. Otros fármacos de segunda línea son prometacina o clorpromazina. En fase de últimos días puede ser precisa la sedación.

Anorexia

1º Tranquilizar a paciente y familiares. 2º Liberalizar dieta (lo que le guste). 3º Valorar y tratar patología que lo empeora (xerostomía, estomatitis, náuseas, vómitos, estreñimiento). 4º Si supervivencia estimada menos de un mes corticoides, si es más de un mes acetato de megestrol.

Náuseas y vómitos

Valorar y tratar según etiología. La metoclopramida suele ser el fármaco inicial y es útil tanto en causas centrales como periféricas. En vómitos centrales pueden ser útiles también

Tabla 4. Fármacos adyuvantes en el tratamiento del dolor

Grupo farmacológico	Indicaciones
Antidepresivos: amitriptilina, imipramina, duloxetina, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, trazodona	• Dolor neuropático (tricíclicos, duloxetina) • Dolor asociado a depresión o ansiedad
Anticonvulsivantes: Carbamazepina, gabapentina, pregabalina	• Dolor neuropático
Anestésicos locales: Lidocaína, capsaicina	• Dolor neuropático • Dolor musculoesquelético (capsaicina)
Antagonistas de N - metil - D aspártico: Ketamina	• Disminución dosis de opioides • Dolor neuropático refractario
Corticoides	• Astenia, anorexia, compresión medular, masas tumorales inflamatorias, síndrome de vena cava superior, metástasis óseas, aumento de presión intracraneal, obstrucción intestinal
Relajantes musculares: Ciclobenzapirina, metocarbamol, baclofeno	• Dolor musculoesquelético • Espasmos musculares
Benzodiazepinas	• Ansiedad • Prurito
Bisfosfonatos	• Metástasis óseas
Radioterapia	• Dolor por metástasis óseas

antihistamínicos (ranitidina, dexclorfeniramina), anticolinérgicos (escopolomina), antidopaminérgicos (haloperidol, levomepromacina) y antagonistas 5HT₃ (ondansetrón, granisetron). En caso de metástasis cerebrales son útiles los corticoides (dexametasona).

En vómitos periféricos es útil disminuir y adaptar el volumen de las comidas, los procinéticos (metoclopramida, domperidona), los inhibidores de la secreción ácida (omeprazol, ranitidina), y las fenotiacinas en caso de irritación del nervio vago. Es necesario prevenir y tratar el estreñimiento. En caso de obstrucción intestinal se asocian corticoides, escopolomina y antihistamínicos. En vómitos por quimio o radioterapia son útiles dexametasona, antagonistas 5HT₃ y metoclopramida. En intoxicación digitalica el haloperidol es de elección.

Estreñimiento

Se debe investigar, prevenir y tratar en todos los pacientes en cuidados paliativos y sobre todo si están en tratamiento con opioides.

Si el paciente no tiene buena movilidad e ingesta hídrica los laxantes a base de fibra no se recomiendan, ya que pueden desencadenar obstrucciones intestinales (muy frecuente en cuidados paliativos). Son de elección los laxantes lubricantes (parafina), osmóticos (lactulosa, polietilenglicol -movicol, sol evacuante-, hidróxido de magnesio), emolientes (docusato) y estimulantes (senósidos, bisacodilo).

Si existe sospecha de impactación o fecaloma primero resolución del mismo (enemas ± micralax/aceite/bisacodilo asociado por vía rectal).

Hay que tener en cuenta que el aceite mineral está contraindicado también en ancianos, en pacientes con disfagia, nivel de conciencia fluctuante o con riesgo de vómitos por el riesgo de aspiración y neumonitis química.

En pacientes en tratamiento con opioides el antagonista del receptor mu de opioides a nivel intestinal -metilnaltrexona- puede resultar útil.

Delirium

Los criterios DSM - IV de delirium son:

- Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- Cambio en las funciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje) o alteración perceptiva que no se explica por la existencia de demencia previa o en desarrollo.
- Presentación en un período de tiempo (horas o días) y tendencia a fluctuar a lo largo del día.

Evaluar y tratar la causa, si es posible. En pacientes en tratamiento con opioides se puede disminuir dosis e hidratar si se sospecha toxicidad. En general el fármaco de elección sigue siendo el haloperidol, si bien en pacientes con síndromes extrapiramidales se puede emplear risperidona u olanzapina. Si existe gran agitación es útil la levomepromacina. Se puede asociar midazolam.

Estertores en fase de últimos días

Para prevenirlos se puede emplear la hioscina (no sedante porque no pasa barrera hematoencefálica, pero menos potente). Si ya están establecidos o conviene una mayor sedación se empleará escopolamina (si pasa BHE). Hasta el 75% de los pacientes responden.

Algunos aspectos sobre sedación

Se define la **sedación terminal o paliativa** como la administración deliberada de fármacos en dosis y combinaciones requeridas para reducir la conciencia de una paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar uno o más síntomas refractarios. Requiere,

por tanto, al menos un síntoma refractario a tratamiento. Las indicaciones más frecuentes son las 5 "D" delirium, distress o sufrimiento psicológico, disnea, diátesis hemorrágica y dolor. Es necesario el consentimiento explícito o implícito de paciente y/o familiares que debe quedar siempre reflejado en la historia clínica. Si es posible se recomienda que participen en la indicación de la sedación dos o más médicos.

Los fármacos más útiles en la sedación terminal o paliativa en orden de importancia son: midazolam (de elección), levomepromacina (si predomina agitación), propofol y fenobarbital. Si bien los opiáceos tienen como efecto secundario cierta sedación no son los fármacos de elección para sedar, aunque casi siempre se están empleando en esta fase por otros motivos (dolor, disnea). Se ajustaran las dosis hasta conseguir un nivel de sedación adecuado.

Fármacos que se pueden emplear vía subcutánea

- Opioides: Tramadol, morfina, metadona.
- AINEs: Ketorolaco, ¿diclofenaco?
- Neurolépticos: Haloperidol, levomepromacina*.

- Antieméticos: Metoclopramida.
- Benzodiacepinas: Midazolam.
- Corticoides: Dexametasona*.
- Anticolinérgicos: Hioscina, escopolamina.

Los fármacos con * no deben ser mezclados con otros y precisan vía sc exclusiva para ellos. El resto pueden ser mezclados.

Bibliografía

- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08. <http://www.guiasalud.es/> Estrategia en Cuidados Paliativos. Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- Opioids in the Management of chronic non-cancer pain: an update of the American society of the interventional pain physicians (ASSIP) guidelines. Pain Physician 2008; Opioids Special Issue: 11:S5-S62
- Guía de cuidados paliativos secpal. www.secpal.es.
- Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal. JM Núñez Olarte. E. López Imedio. Editorial Panamericana.

Orientación diagnóstica y terapéutica con sospecha de conectivopatía autoinmune

M. López

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Concepto

Las enfermedades difusas del tejido conectivo constituyen un grupo heterogéneo de afecciones que se caracterizan por la alteración del sistema inmune; pueden llegar a presentar simultáneamente, o a lo largo de su evolución, lesiones en diferentes aparatos o sistemas del organismo. También se conocen como enfermedades autoinmunes sistémicas.

Clasificación de las conectivopatías

Véase Tabla 1.

Orientación diagnóstica

El diagnóstico definitivo de las conectivopatías suele fundamentarse en la consideración de una serie de criterios clínico-biológicos unánimemente aceptados, lo que requiere que la enfermedad se halle suficientemente desarrollada. En estos casos, el diagnóstico en sí no suele presentar mayor complicación. Si bien, nosotros nos vamos a centrar en el diagnóstico de las enfermedades del tejido conectivo en sus fases iniciales, cuando su expresión clínica es menos florida; o en aquellos casos de solapamientos de unas entidades con otras.

De forma general, las conectivopatías son más frecuentes en el sexo femenino, entre los 20 y 50 años de edad.

Hay diferentes signos y síntomas que pueden orientar a la sospecha de una conectivopatía:

- Síntomas inespecíficos: Malestar general, astenia, anorexia, fiebre prolongada.
- Artralgias y mialgias de carácter inflamatorio, con debilidad muscular.
- Debilidad muscular en cinturas (escapular y pelviana).
- Xerostomía, xeroftalmia.
- Disfagia.
- Lesiones cutáneas: Eritema facial, máculas, pápulas, nódulos, fibrosis, púrpura palpable.
- Fenómeno de Raynaud.
- Serositis.
- Citopenias inexplicadas.
- Poliadenopatías, esplenomegalia.
- Afectación neurológica, mononeuritis.
- Infiltrados o lesiones nodulares pulmonares de causa no infecciosa.
- Proteinuria.

El fenómeno de Raynaud bilateral es una forma típica de presentación de algunas conectivopatías. De hecho, puede preceder incluso en años al desarrollo de la enfermedad como tal;

Tabla 1. Clasificación de las conectivopatías

Artritis reumatoide
Artritis juvenil
Comienzo sistémico
Comienzo poliarticular
Comienzo oligoarticular
Lupus eritematoso
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Lupus eritematoso discoide
Lupus relacionado con fármacos
Esclerodermia
Localizada
Esclerosis sistémica
Farmacológicamente inducida
Fascitis difusa con y sin eosinofilia
Polimiositis y dermatomiositis
Vasculitis necrosante y otras vasculopatías
Poliarteritis nudosa
Granulomatosis alérgica
Angiitis por hipersensibilidad
Enfermedad del suero
Púrpura de Schönlein - Henoch
Crioglobulinemia mixta
Asociada a neoplasia
Vasculitis hipocomplementémica
Arteritis granulomatosa
Granulomatosis de Wegener
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Sjögren (primario y secundario)
Síndromes de superposición
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Otras
Otras
Polimialgia reumática
Paniculitis recidivante
Policondritis recidivante
Eritema nodoso

Tabla 2. Presencia de autoanticuerpos en diferentes conectivopatías

Autoanticuerpo	Enfermedad	Frecuencia
ANA	LES	95%
Anti - DNAn	LES	50 - 70%
Anti - ENA (Sm, RNP, Ro, La)	LES, Sjögren	20 - 30%
Factor Reumatoide	AR	80%
Anti Scl - 70	Esclerodermia	20%
Anticentrómero	Esclerodermia	20% (80% en CREST)
Anti - Jo1	Polimiositis	20 - 30%

la conectivopatía a la que más se asocia es la esclerosis sistémica (ES), seguida de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y de lupus eritematoso sistémico (LES). Es muy infrecuente en la artritis reumatoide (AR).

La debilidad muscular es un signo muy típico de la polimiositis y dermatomiositis. No obstante, también aparece en fases iniciales en casi todas las demás enfermedades del tejido conectivo.

Prácticamente todas las conectivopatías pueden presentar lesiones cutáneas, de muy distinta naturaleza. En el LES y las polimiositis/dermatomiositis, es muy típica la fotosensibilidad cutánea. En el momento que aparecen estas manifestaciones cutáneas es recomendable la toma de biopsias para llegar a un diagnóstico histológico (el más frecuente, vasculitis secundaria).

Datos de laboratorio

La sospecha clínica obliga a realizar una determinación analítica básica, que incluya:

- Hemograma completo.
- Perfil bioquímico (con iones, enzimas hepáticas, LDH,...).
- Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación, proteína C reactiva).
- Coagulación.
- Estudio inmunológico inicial:
 - Inmunoglobulinas (Ig): IgA, IgG, IgM.
 - Complemento: C3, C4, CH50.
 - Anticuerpos antinucleares (ANA).
 - Factor reumatoide (FR).

Como ya se ha apuntado antes, es frecuente en las conectivopatías encontrar citopenias, sobre todo, anemia. Además, puede haber hipergammaglobulinemia, por la sobreexpresión de algún autoanticuerpo. Los reactantes de fase aguda orientan al clínico a sospechar la existencia de un brote de la enfermedad, con mayor o menor componente inflamatorio.

Autoanticuerpos

En las conectivopatías, el origen inmune puede acompañarse de sobreexpresión de autoanticuerpos que ayudan a orientar el diagnóstico. Sin embargo, por sí solos, los autoanticuerpos no dan el diagnóstico de la enfermedad. En la actualidad, hay un gran número de estos anticuerpos que se asocian a algu-

nas de estas patologías. Los más destacados, así como la conectivopatía a la que se asocian y su frecuencia se detallan en la Tabla 2.

Orientación terapéutica

En las enfermedades autoinmunes sistémicas puede haber situaciones, sobre todo iniciales, en que no sea necesario un tratamiento específico. En caso de precisar un régimen terapéutico, dependiendo de la severidad de la afectación y los síntomas predominantes, disponemos de una serie de grupos farmacológicos, entre los que destacan:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Glucocorticoides.
- Antimaláricos.
- Inmunosupresores.
- Tratamientos biológicos.
- Inmunoglobulinas.
- Vasodilatadores.

Antiinflamatorios no esteroideos

Se emplean en la primera escala del tratamiento del dolor.

Sus principales indicaciones en las conectivopatías son: artralgias, artritis, tenosinovitis y serositis.

El efecto secundario más importante a tener en cuenta es la gastroerosión que cualquiera de ellos pueden provocar. Por tanto, en estos casos hay que añadir al tratamiento un fármaco gastroprotector (preferiblemente, inhibidor de la bomba de protones).

Glucocorticoides

Son el pilar básico en el tratamiento de la mayoría de manifestaciones de las enfermedades autoinmunes sistémicas, sobre todo en la fase de inflamación. La forma de administración más frecuente es la oral.

Existen diferentes tipos de glucocorticoides que difieren básicamente en su potencia antiinflamatoria. El mecanismo de acción no es del todo conocido. La dosis dependerá de la gravedad, pronóstico y duración de la afectación.

Los efectos secundarios más relevantes son la osteoporosis, la inmunodepresión que conlleva un mayor riesgo de enfermeda-

des infecciosas como la tuberculosis y la infección por *P. Carinii*, y los efectos endocrinometabólicos, como la tendencia a la hiperglucemia o hipertensión arterial.

Antimaláricos

Son fármacos modificadores de enfermedad y ahorradores de corticoides. Sus principales indicaciones serían la afectación cutánea (como en el lupus cutáneo) y la sintomatología articular, tanto en forma de artralgias como de artritis.

Los efectos secundarios más descritos son los oculares (opacidad corneal, maculopatía pigmentaria) y los hematológicos.

Inmunosupresores

Son fármacos que interfieren en los fenómenos celulares imprescindibles para la proliferación celular. Tienen efecto citotóxico, inmunomodulador y antiinflamatorio. En las enfermedades autoinmunes se utilizan a dosis menores que en las enfermedades neoplásicas:

- **Ciclofosfamida:** Es una sustancia alquilante que se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de las vasculitis sistémicas, nefropatía lúpica y alveolitis asociada a diferentes conectivopatías. Puede administrarse oralmente, aunque en forma de pulsos endovenosos presenta menor toxicidad a medio y largo plazo.
- **Azatioprina:** Es un análogo de las purinas. Su metabolito activo es la 6 - mercaptopurina. Puede administrarse durante el embarazo.
- **Metrotexate:** Es un antagonista del ácido fólico. Es el inmunosupresor con mayor experiencia de uso en las manifestaciones articulares de las enfermedades autoinmunes sistémicas rebeldes al tratamiento con corticoides.
- **Micofenolato mofetil:** Está indicado en la nefropatía lúpica.

Tratamientos biológicos

Las terapias biológicas son terapias dirigidas a dianas biológicas, y están basadas en la administración de diversos tipos de moléculas sintéticas, relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas). Las indicaciones terapéuticas actualmente aprobadas para el uso de las terapias biológicas se centran en algunas enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica), enfermedad inflamatoria intestinal y afecciones cutáneas determinadas. El uso de las terapias biológicas en otras conectivopatías se ha extendido en los últimos años debido a la observación de una buena respuesta en determinados pacientes, y a que se ha llegado a plantear a estas terapias como el tratamiento de rescate en determinadas situaciones clínicas.

Los principales principios activos de los que se dispone actualmente son:

- Antagonistas del TNF - α : Etanercept, infliximab, adalimumab.
- Antagonista de IL - 1r: Anakinra.
- Depleción de linfocitos B (anti - CD20): Rituximab.
- Modulación de la coestimulación de linfocitos T: Abatacept.
- Antagonista de IL - 6r: Tocilizumab.

De los pacientes tratados en nuestro medio con terapias biológicas, sin indicación estrictamente establecida, el 80% de los casos incluye pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémicas, miopatías inflamatorias y enfermedad de Behçet. En el 75% de los casos se obtuvo una respuesta favorable, siendo el rituximab el fármaco más utilizado, seguido por tratamientos anti - TNF.

En relación con los efectos adversos son fundamentalmente infecciones (sobre todo con los anti - TNF y anti - CD20). Otro efecto adverso relacionado con el uso de terapias biológicas es el desarrollo de alteraciones clínicas compatibles con una enfermedad autoinmune (lo más descrito, lupus y vasculitis). Los anti - TNF y anti - CD20 también se han relacionado con el desarrollo de linfomas. La aparición de citopenias se ha observado en el tratamiento con anti - IL - 1r y anti - CD20. Parece que hay una mayor frecuencia de aparición de enfermedades desmielinizantes con el uso de anti - TNF y anti - CD20.

Inmunoglobulinas

Son fármacos modificadores de enfermedad. Si bien, la experiencia limitada en su uso, así como los potenciales efectos secundarios, hacen que sean empleados en segunda o tercera línea de tratamiento.

La dosis habitual es de 400 mg/Kg peso/día, en ciclos de 5 días al mes, durante al menos 3 meses.

Vasodilatadores

Los calcio - antagonistas, tipo dihidropiridinas, como el nifedipino se emplean en el fenómeno de Raynaud.

En los últimos años, ha aumentado el uso de nuevos fármacos vasodilatadores como los antagonistas del receptor de la endotelina (bosentán), indicados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y del Raynaud.

Otros vasodilatadores son la doxazosina o vasodilatadores tópicos (como los nitratos).

Aproximación básica al paciente con sospecha de vasculitis sistémicas. Diagnóstico diferencial

J.J. Ríos

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción

Las vasculitis son sin duda uno de los grupos de enfermedades que más interés suscitan al internista, tanto por su intrigantes mecanismos fisiopatogénicos, como por su dimensión sistémica, ya que cualquier órgano de la economía puede resultar afectado, lo que en ocasiones supone todo un reto diagnóstico.

No resulta fácil encontrar una definición que englobe todas las peculiaridades de las vasculitis. Quizás sea la establecida inicialmente por Anthony Fauci, la que mejor describe este grupo de enfermedades. Las vasculitis serían, de acuerdo a su definición, un proceso anatómico-clínico caracterizado por la inflamación y lesión de los vasos sanguíneos, donde suele haber afectación de la luz vascular y ello se asocia a isquemia de los tejidos tributarios del aporte sanguíneo del vaso implicado. Este proceso puede condicionar un amplio y heterogéneo grupo de síndromes ya que pueden verse afectados vasos de cualquier tipo, calibre y localización. La necesidad de establecer una correlación anatómico-clínica y la capacidad de afectación de todo tipo de vasos y tamaños son aspectos fundamentales para la comprensión de estas enfermedades.

El carácter inflamatorio de la lesión del vaso diferencia a las vasculitis de otros procesos (vasculopatías trombóticas, embolígenas, tóxicas...), que pueden confundirse con ellas, y que en conjunto reciben el nombre de pseudovasculitis (Tabla 1.)

Clasificación de las vasculitis

Obviamente el correcto diagnóstico de las vasculitis implica establecer una clasificación de las mismas. Este proceso no es un aspecto meramente académico ya que una correcta clasificación debería tener implicaciones terapéuticas y pronósticas. Han sido muchos los modelos de clasificación propuestos a lo largo del tiempo. Una de las más simples es la que ha tratado de diferenciar las vasculitis primarias de aquellas donde parece existir un condicionante etiológico o vasculitis secundarias: asociadas a fármacos, neoplasias, enfermedades del tejido conjuntivo (lupus, artritis reumatoide...), infecciosas (sífilis, virus...). El Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció en el año 1990 una clasificación basada en la descripción de una serie de criterios definitorios de siete entidades. La utilización de estos criterios permite a los clínicos sentar las bases para el reconocimiento de cada enfermedad pero obvia algu-

nas entidades, y en muchas ocasiones no permite establecer el diagnóstico de un enfermo concreto.

Dos elementos fundamentales han intervenido en las clasificaciones más recientes de las vasculitis: la clasificación en función del tamaño del vaso y el papel de los anticuerpos dirigidos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Hay que tener en cuenta que aunque en cada vasculitis predomina la afectación de un determinado tipo y tamaño de vaso, existe un amplio solapamiento, y así vasculitis de pequeño tamaño como la Granulomatosis de Wegener pueden afectar tanto a arterias de tamaño intermedio como a vénulas (Fig. 1). El descubrimiento de los ANCA en los años 80 y la posterior demostración del papel patogénico de estos anticuerpos ha tenido un enorme impacto en la clasificación y tratamiento de las vasculitis. El reconocimiento mediante inmunofluorescencia (IF) de un patrón citoplasmático difuso (c - ANCA) con anticuerpos dirigidos fundamentalmente frente a la proteinasa - 3, y de un patrón perinuclear (pANCA) con anticuerpos frente al antígeno mieloperoxidasa constituye una importante ayuda para el clínico en el diagnóstico de un grupo concreto de vasculitis, las denominadas vasculitis asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica [PAM] y síndrome de Churg - Strauss).

La consideración del tamaño del vaso y el papel de los ANCA fueron las principales incorporaciones de la clasificación de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill de 1994, y que aún hoy en día es una de las más utilizadas (Tabla 2).

Sospecha del síndrome vasculítico

La aproximación al enfermo con vasculitis requiere perspicacia por parte del clínico ya que la forma de presentación puede ser muy variada, lo que permite considerar a las vasculitis como un gran síndrome con manifestaciones muy diversas. Así sospecharemos la existencia de una vasculitis:

1. Ante una enfermedad multiorgánica de origen incierto, especialmente cuando existen datos clínicos o biológicos de inflamación.
2. Ante un paciente con fiebre prolongada o de origen desconocido (FOD). Así la arteritis de la temporal es la causa más frecuente de FOD en el anciano.
3. En pacientes que muestren afectación visceral clásica en las vasculitis: mononeuritis múltiple, hipertensión arterial, cefalea, dolor abdominal, afectación reno - pulmo-

Tabla 1. Pseudovasculitis

Embolismo de colesterol
 Mixoma cardíaco
 Displasia neuromuscular
 Enfermedad de Marfan
 Neurofibromatosis
 Síndrome antifosfolípido
 Púrpura trombótica trombocitopénica
 Amiloidosis
 Endocarditis bacteriana
 Micobacterias
 Sífilis
 Cocaína
 Simpaticomiméticos

nar. Pero también habrá que considerarlas en algunos casos de afectación visceral aislada como ante una orquitis o estenosis traqueal...

4. En pacientes con lesiones cutáneas como expresión clínica fundamental, especialmente ante una púrpura o livedo.

No obstante, debemos tener en cuenta que las vasculitis son en general enfermedades poco frecuentes y que su incidencia en algunos casos depende de la localización geográfica. En España, en un estudio realizado en Lugo, la incidencia global de vasculitis sistémicas primarias necrotizantes fue del 13,07 por millón de habitantes, y la PAM con 7,91 casos por millón fue la más frecuente.

Vasculitis de grandes vasos

En este grupo se incluye la Arteritis de células gigantes y la Enfermedad de Takayasu. En ambos casos la clínica es consecuencia de las manifestaciones isquémicas que condicionan la inflamación y trombosis del vaso. La Arteritis de células gigantes es más propia de ancianos, la cefalea es un síntoma frecuente y la claudicación mandibular un síntoma muy específi-

Tabla 2. Clasificación de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill

Vasculitis de pequeño vaso

Granulomatosis de Wegener*
 Síndrome de Churg - Strauss*
 Poliangeítis microscópica*
 Púrpura de Schönlein - Henoch
 Vasculitis crioglobulinémica esencial
 Angeítis cutánea leucocitoclástica

Vasculitis de vasos medianos

Poliarteritis nudosa clásica
 Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de grandes vasos

Arteritis (de la temporal) de células gigantes
 Enfermedad de Takayasu

* Vasculitis asociadas a ANCA

co para el diagnóstico. Se debe sospechar una Enfermedad de Takayasu en un paciente joven con ausencia de pulsos, especialmente en miembros superiores, discordancia en la determinación de la presión arterial en las extremidades y datos de inflamación. Los hallazgos anatomopatológicos en ambas vasculitis, con células gigantes y granulomas, pueden ser totalmente superponibles. En la Figura 2 se destacan las características principales de ambas entidades.

Vasculitis de vasos medianos

La panarteritis nodosa (PAN) es el prototipo de las vasculitis que afectan a vasos de mediano tamaño. La presencia de fiebre y síndrome general es muy habitual, y en la experiencia de nuestro centro aparece en más del 80% de los casos. La lesión vascular afecta fundamentalmente al riñón, músculo y nervio periférico. En un porcentaje no desdeñable existe afectación intestinal, que puede cursar con dolor o sangrado digestivo, y

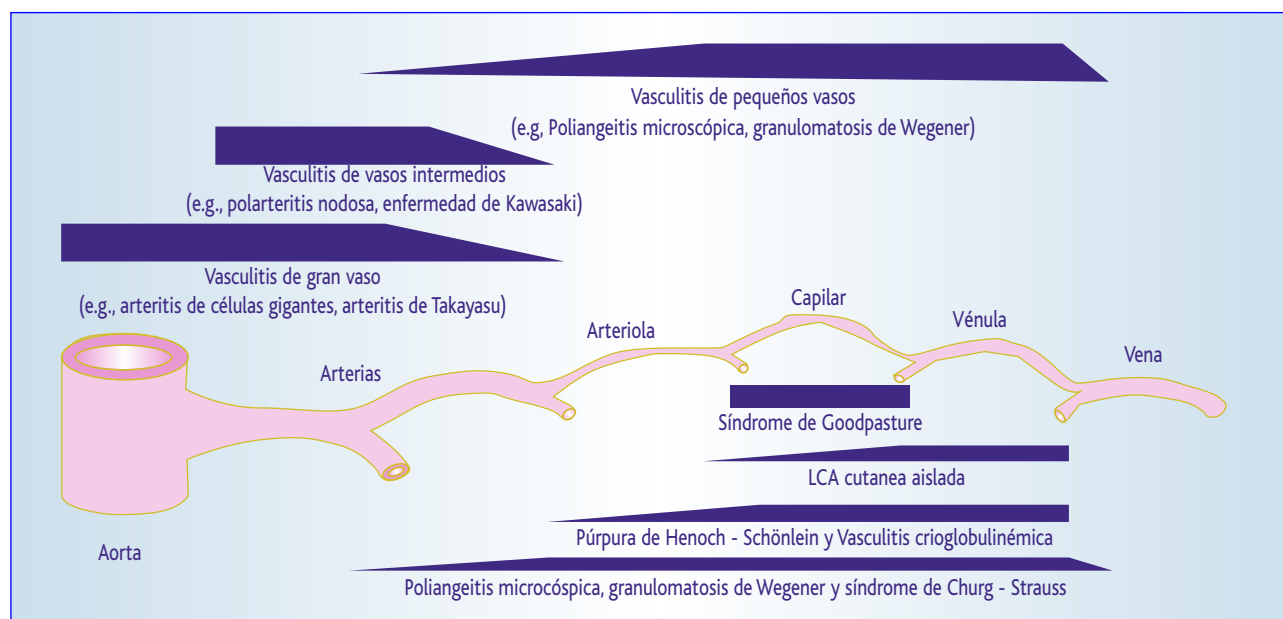


Fig. 1. Espectro de afectación vascular de los distintos tipo de vasculitis. (tomado de New England Journal of Medicine).

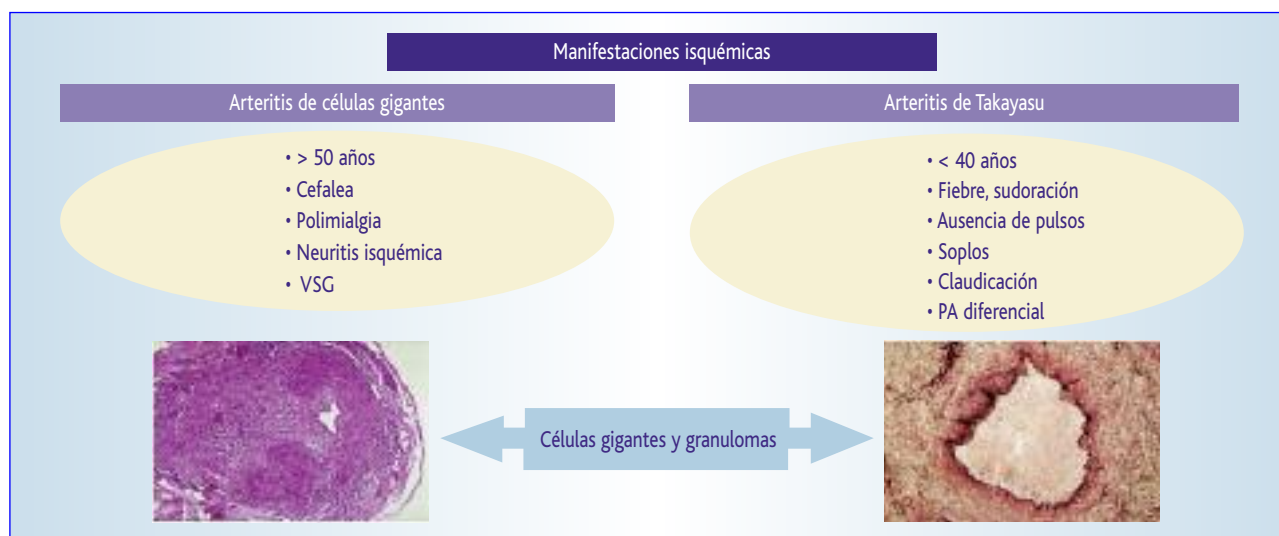


Fig. 2. VSG: Velocidad de sedimentación globular. PA: Presión arterial.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre PAN clásica y PAM

	PAN clásica	PAM
Tamaño del vaso	Mediano, raro arteriolas	Pequeño, capilares y vénulas.
Afectación renal	Vasculitis renal, infartos	Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Afectación pulmonar	No	Hemorragia alveolar
Neuropatía periférica	50 - 80%	10 - 60%
Arteriografía	Microaneurismas, estenosis	Normal
p-ANCA Raro (< 10%)	Frecuente (50 - 80%)	
Asociación VHB	Sí	No
Recidivas	Rara (enfermedad de un "solo tiro")	Frecuentes

VHB: Virus de la hepatitis B.

cutánea, con púrpura o nódulos. Por tanto debe sospecharse una PAN ante un paciente con fiebre, pérdida de peso, HTA, insuficiencia renal y clínica de neuropatía periférica. En los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B asociada puede ser más frecuente la orquitis. La demostración mediante arteriografía de microaneurismas en las arterias renales es un hallazgo muy característico y en ocasiones una gran ayuda para el diagnóstico. Pero la confirmación precisa de la realización de una biopsia, que si se realiza sobre el órgano afecto alcanza una sensibilidad del 70%, donde se demostrará la existencia de vasculitis con necrosis fibrinoide. A la hora de interpretar la biopsia debe recordarse que las lesiones pueden estar en distintos estadios evolutivos y que la afectación del vaso es segmentaria.

Aunque en la PAN puede existir púrpura, esta lesión es expresión de la afectación de los vasos de pequeño tamaño y por ello es más característica de la Poliangeitis microscópica (PAM), que también puede afectar a capilares y vénulas. Aunque en ocasiones las manifestaciones clínicas pueden ser similares, la afectación pulmonar y la presencia de p - ANCA orienta el diagnóstico hacia una PAM.

En la Tabla 3 se exponen las principales diferencias entre ambas vasculitis.

Vasculitis ANCA positivas

Las lesiones del área otorrinolaringológica (ORL) o de la vía aérea superior (nariz en silla de montar, estenosis traqueal...), la afectación pulmonar en forma de nódulos cavitados y la lesión renal (hematuria, insuficiencia renal) son los datos cardinales que permiten sospechar la Granulomatosis de Wegener. Para el diagnóstico la determinación de los c - ANCA es de gran utilidad pero hay que recordar que mientras en las formas diseminadas aparecen en el 90% de los casos, en las limitadas son positivos sólo en el 40%. Y aunque la biopsia es fundamental para completar el diagnóstico, la tríada clásica de granulomas, vasculitis y necrosis no aparece completa en muchos casos.

La PAM puede también compartir algunas características con la Granulomatosis de Wegener. Sin embargo, en la PAM no hay afectación ORL y las manifestaciones pulmonares son en forma de hemorragia alveolar por capilaritis. Además en la mayoría de las vasculitis tipo PAM existe afectación renal por lo que representa la causa más frecuente de síndrome reno - pulmonar. La biopsia puede ofrecer hallazgos similares a la Granulomatosis de Wegener, pero en la PAM no aparecen granulomas. Y aunque los anticuerpos característicos son de tipo p - ANCA, hasta en un

Tabla 4. Diagnóstico diferencial vasculitis asociadas a ANCA

	PAM	G. Wegener	Churg - Strauss
ORL/pulmón	++	++++	+++
Glomerulonefritis	++++	+++	++
SNP/corazón	+	+	+++
Asma	-	-	++++
Eosinofilia	-	-	+
ANCA	p - ANCA	c - ANCA	p - ANCA
	+++	++++	++
Granulomas	-	+	+

15% de las PAM se describe un patrón c - ANCA. No obstante podemos concluir que un paciente con una glomerulonefritis rápidamente progresiva y anticuerpos p - ANCA, tiene con una muy alta probabilidad una vasculitis tipo PAM.

El síndrome de Churg - Strauss se incluye en las vasculitis tipo ANCA, pero sus manifestaciones y pronóstico difieren bastante de sus compañeras. El eosinófilo desempeña un papel fundamental en su patogenia y condiciona muchas de las manifestaciones. Son característicos los antecedentes de sinusitis y asma bronquial, en general de difícil tratamiento, los infiltrados pulmonares evanescentes, y la neuropatía periférica, en ocasiones subclínica y detectada mediante electroneuromiografía. Es habitual la eosinofilia, y los p - ANCA pueden aparecer hasta en el 50% de los casos.

En la Tabla 4 se recogen las principales características de las vasculitis asociadas a ANCA.

ANCA y diagnóstico. Algunas consideraciones

Aunque sin duda el advenimiento de los ANCA ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la patogenia y en el diagnóstico de las vasculitis, su utilización debe realizarse teniendo en cuenta algunas consideraciones.

1. La determinación de los anticuerpos debe realizarse mediante IF y ELISA para obtener la mayor información posible, ya que el patrón de fluorescencia no es específico de un único antígeno.
2. La demostración en los últimos años del papel patogénico de estos anticuerpos apoya el hecho de que su presencia se pueda correlacionar con la extensión y actividad de la vasculitis.
3. Aunque su presencia puede anteceder a un brote de enfermedad, no está definido aún su papel en las recidivas, y siempre estarán sujetos a la clínica que presente el paciente. Por lo tanto, nunca pueden ser el único criterio para establecer un tratamiento.
4. La determinación de los ANCA no excluye el diagnóstico anatomopatológico, sino que lo complementa.

La biopsia en el diagnóstico de las vasculitis

Como el propio Fauci establece en su definición, las vasculitis son un proceso anatómico - clínico, por ello la realización de

biopsia constituye la piedra angular en el diagnóstico de las vasculitis. Sin embargo, a la hora de plantear la realización de una biopsia para el diagnóstico de una vasculitis hay que tener en cuenta:

1. La realización de biopsia sigue siendo imprescindible en la mayoría de los pacientes en que se sospecha una vasculitis.
2. La biopsia debe realizarse sobre el órgano clínicamente afectado ya que ello aumenta su rentabilidad, este aspecto debe compaginarse con la accesibilidad del tejido u órgano lesionado.
3. Debe realizarse biopsia renal en todos los pacientes con sospecha de PAN, Granulomatosis de Wegener y PAM con afectación renal aislada.
4. Dado que en muchos casos la lesión del vaso es segmentaria, la negatividad de la biopsia nunca descarta el diagnóstico de vasculitis.
5. En la mayoría de los casos los hallazgos anatomopatológicos no son patognomónicos de una entidad concreta, por lo que siempre es necesario establecer una correlación clínico - patológica.

Bibliografía

- Langford Carol A, Fauci Anthony S, "Chapter 319. The Vasculitis Syndromes" (Chapter). Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e:
<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2859426>
- Gómez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody patogénesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol* 2009;175:1790-8.
- Barbado FJ, Díaz RM, Ríos Blanco JJ, Gómez-Cerezo J, López M, Casado M, Vázquez JJ. Perspectiva histórica de la clasificación de las vasculitis. *Actas Dermisifiliogr* 2007;98:627-638.
- Barbado FJ, Gómez-Cerezo J, Vázquez E. Protocolo diagnóstico del paciente con sospecha de vasculitis. *Medicine* 2005;9:2055-2058.
- Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Vázquez E, Suárez I, López M, Yébenes L, Torres I, Barbado FJ. Estudio clínico-biológico y radiológico de la Granulomatosis de Wegener en un hospital universitario. *Rev Clin Esp* 2005;205:367-73.
- Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huget P, Alijotas J et al. Churg-Strauss síndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:763-71.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. *N Eng J Med* 1997;337:1512-23.

Aproximación al paciente con poliartritis crónica: orientación diagnóstica y terapéutica

F.J. López - Longo

Servicio de Reumatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La poliartritis crónica es un síndrome caracterizado por la inflamación de 4 o más articulaciones durante al menos 6 semanas. La mayor parte de las enfermedades reumáticas inflamatorias pueden cursar con poliartritis crónica y, especialmente al comienzo de la enfermedad, el diagnóstico diferencial puede ser difícil. La principal causa es la artritis reumatoide (AR), pero puede verse en otras enfermedades (Tabla 1).

Orientación diagnóstica en pacientes con poliartritis crónica

Las herramientas para orientar el diagnóstico en un paciente con poliartritis crónica son la anamnesis, la exploración y las pruebas complementarias (Tabla 1).

Anamnesis

La edad y el sexo del paciente pueden orientar el diagnóstico. La espondilitis anquilosante es más frecuente en varones jóvenes, el lupus eritematoso sistémico (LES) en mujeres jóvenes, la AR en mujeres entre 40 y 60 años y la polimialgia reumática en mayores de 65 años de ambos sexos. En las espondiloartritis y, en menor grado en la AR y en otras conectivopatías hay agregación familiar y los pacientes con dichos antecedentes familiares tienen más riesgo de padecerlas que la población general.

La existencia de artritis debe sospecharse cuando el dolor persiste en reposo (tipo inflamatorio) y se acompaña de rigidez matutina que dura más de 30 minutos, hinchazón, limitación de la movilidad o impotencia funcional, calor y eritema local o síntomas constitucionales. Es muy importante valorar la localización del dolor articular y su simetría. La AR suele cursar con poliartritis crónica simétrica en las manos y en los pies. En las espondiloartritis la poliartritis crónica suele ser asimétrica y hay un claro predominio de las articulaciones de los miembros inferiores.

El patrón articular al inicio de la enfermedad ayuda también a orientar el diagnóstico. Las espondiloartritis y las conectivopatías pueden iniciarse o cursar con oligoartritis o monoartritis agudas o crónicas antes del desarrollo de la poliartritis crónica, pero esto es excepcional en la AR. La excepción es el reumatismo palindrómico en el que la mitad de los pacientes desarrollan AR. Cursa con artritis intermitente y periódica en una o dos articulaciones y dura menos de una semana y se acom-

paña de factor reumatoide o anticuerpos anti - péptido citrulinado cíclico (PCC). La total desaparición de los síntomas articulares con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides puede ocurrir en las espondiloartritis y en las conectivopatías, pero es muy rara en AR.

La diferencia más importante entre las espondiloartritis y la AR es el desarrollo de manifestaciones vertebrales y entesitis en el primer grupo. El dolor vertebral inflamatorio, las entesitis y los denominados "dedos en salchicha" por tenosinovitis en los dedos con artritis en las interfalángicas sugieren el diagnóstico de espondiloartritis.

Con frecuencia el diagnóstico diferencial de las poliartritis crónicas se establece por la existencia de manifestaciones extraarticulares, por lo que la anamnesis por aparatos es esencial. La clave puede estar en síntomas concomitantes como anorexia, astenia, pérdida de peso, fiebre, odinofagia, síntomas cardiorrespiratorios, abdominales, neurológicos o genitourinarios, molestias oculares y, especialmente manifestaciones cutáneas.

Exploración

Suele confirmar o descartar la existencia de artritis, aunque en algunas localizaciones puede ser difícil diferenciar una artritis o una tendinitis. La movilidad articular está siempre limitada. En la palpación de las articulaciones superficiales se nota la consistencia de "almohadillado" característica de la sinovitis. En articulaciones profundas como las caderas, la columna vertebral y las sacroilíacas la artritis se sospecha por el dolor y la limitación del movimiento. Siempre deben explorarse la columna vertebral, las inserciones de los ligamentos periarticulares, los tendones, las bolsas serosas y las articulaciones sacroilíacas. De igual forma, siempre debe realizarse una exploración general exhaustiva, con especial atención al examen neurológico y a las alteraciones cutáneas.

Pruebas complementarias

En la mayoría de los pacientes puede diagnosticarse la causa de la poliartritis crónica con la anamnesis y la exploración, pero debe confirmarse siempre con pruebas complementarias (Tabla 2).

En todos los casos realizaremos una radiografía de tórax y radiografías de las articulaciones inflamadas, o al menos de las

manos y de los pies. Cuando se sospecha espondiloartritis deben añadirse radiografías de las articulaciones sacroilíacas y de la columna vertebral.

Solicitaremos siempre hemograma, bioquímica básica, orina, sedimento y reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). En función de la sospecha concreta se realizan otros estudios, como la identificación de los diferentes autoanticuerpos relacionados con las conectivopatías, estudios microbiológicos, examen ocular, estudio del líquido sinovial, capilaroscopia o electromiografía. Finalmente, pueden ser necesarias biopsias de piel, músculo, labio, grasa abdominal, nervio, riñón u otros órganos.

Orientación terapéutica en pacientes con poliartritis crónica

La principal causa de poliartritis crónica es la AR. El tratamiento de las otras causas de poliartritis es el de la enfermedad de base pero en casos refractarios se utiliza la misma estrategia que en la AR, por lo que nos centraremos en la orientación terapéutica general de esta enfermedad.

La AR es una enfermedad articular inflamatoria, autoinmune, crónica y grave que afecta a un 0,5% de la población española. Se caracteriza por el desarrollo de una poliartritis con tendencia a localizarse en las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, de curso habitualmente crónico con oscilaciones variables de la actividad clínica, y evolución hacia la deformidad y la discapacidad articulares.

Etiopatogenia de la artritis reumatoide

La etiología de la AR es desconocida pero existen indicios de la combinación de factores genéticos y factores ambientales o exógenos, probablemente infecciosos. El evento desencadenante origina una respuesta inflamatoria sistémica, especialmente evidente en la membrana sinovial, y los mecanismos relacionados con su perpetuación son inmunológicos aunque se desconoce la naturaleza de los antígenos implicados. El inicio puede ser independiente del o de los antígenos implicados, pero la fase inflamatoria parece dirigida por antígenos específicos.

El desarrollo de la enfermedad se debe a la interacción entre linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células sinoviales. Una vez procesado el antígeno por la célula presentadora, por interacciones complejas entre los fragmentos del antígeno, las moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad y los receptores de los linfocitos, se produce la activación de los linfocitos T y B. Los linfocitos B pueden actuar también como células presentadoras de antígeno y envían señales estimuladoras esenciales para la activación, la expansión clonal y la función de las células T CD4+, segregan citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF - α) en la membrana sinovial y producen factor reumatoide y otros anticuerpos, formándose complejos inmunes. De hecho, el principal hallazgo histológico en la membrana sinovial reumatoide son los folículos de linfocitos B y células plasmáticas.

La acumulación de estas células depende de los mecanismos de supervivencia celular, que en estos linfocitos B pueden ser

Tabla 1. Principales enfermedades que pueden cursar con poliartritis crónica

Enfermedades inflamatorias sistémicas	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil Enfermedad de Still del adulto Lupus eritematoso sistémico Esclerosis sistémica Polimiositis Síndrome de Sjögren Enfermedad mixta del tejido conjuntivo Vasculitis sistémicas Policondritis recidivante
Espondiloartritis	Espondilitis anquilosante Artritis psoriásica Artritis reactiva/síndrome de Reiter Enfermedad inflamatoria intestinal Espondiloartritis indiferenciadas
Causas poco frecuentes	Artritis por microcristales Polimialgia reumática Enfermedad de Behçet Artritis infecciosas Artritis paraneoplásicas Sarcoidosis Amiloidosis

diferentes a los de otros linfocitos B autorreactivos por la ayuda de linfocitos T que reconocen antígenos exógenos. Esto explicaría la existencia de una respuesta inductora de factor reumatoide anti-inmunoglobulina (Ig) G dependiente de células T y la ausencia aparente de linfocitos T autorreactivos. Sucesivamente, se liberan quimioquinas, selectinas y moléculas de adhesión; se produce la migración de los linfocitos, neutrófilos y otras células hacia la membrana sinovial; y se activan los sinoviocitos y fibroblastos sinoviales, liberándose proteinasas, colagenasas y otros mediadores que destruyen la articulación.

En las articulaciones destacan la proliferación sinovial, la formación de pannus y el desarrollo de erosiones articulares. Las lesiones iniciales en la membrana sinovial corresponden al daño microvascular y al incremento en el número de células de la capa de revestimiento sinovial. Posteriormente, se produce una infiltración perivascular de células mononucleares, la membrana sinovial se vuelve edematosa y se forman proyecciones vellosas. Las principales células implicadas son los linfocitos T, especialmente las células T CD4+ "memoria" activadas, los linfocitos capaces de diferenciarse a células plasmáticas y los macrófagos. La neovascularización y el aflujo de nuevas células son esenciales en el desarrollo de la hiperplasia sinovial y en su transformación en "pannus". Finalmente, se activan los fibroblastos sinoviales y se liberan enzimas capaces de degradar los componentes de la matriz sinovial y cartilaginosa. La fase de destrucción articular también es independiente de los antígenos.

Tabla 2. Herramientas de diagnóstico en un paciente con poliartritis crónica

Anamnesis	Edad y sexo	
	Antecedentes personales y familiares	
	Descripción:	Dolor, rigidez matutina tumefacción, hinchazón limitación de la movilidad calor, rubor
	Articulaciones implicadas y simetría	
	Patrón inicial:	Monoarticular, oligoarticular, poliarticular migratoria, reumatismo palindrómico
	Evolución y respuesta a AINE/corticoides	
	Manifestaciones vertebrales	
	Manifestaciones extra - articulares	
Exploración	Confirmación de la artritis: tumefacción, limitación de movilidad Examen de columna vertebral, tendones, bolsas y músculos Examen cutáneo y exploración general	
Radiología	Tórax Articulaciones inflamadas (manos y pies) Columna vertebral y sacroilíacas (si se sospecha espondiloartritis)	
Laboratorio	Hemograma, bioquímica básica, orina y sedimento Reactantes de fase aguda (VSG, PCR), factor reumatoide, AAN Artritis reumatoide anti - péptido citrulinado Lupus eritematoso sistémico anti - ADN, anti-Sm, C3, C4 Esclerosis sistémica anticentrómero, anti-Scl 70 Polimiositis anti - Jo1, anti - Mi2, anti - PL7, anti - PM - Scl Síndrome de Sjögren anti - Ro, ant - La Enfermedad mixta anti - U1 RNP Vasculitis sistémicas ANCA Espondiloartritis HLA - B27	
Otras pruebas	Capilaroscopia Biopsias: Electromiografía Schirmer Tinción Rosa Bengala Líquido sinovial Serologías Otras pruebas de imagen	Piel Músculo Labio Glándulas salivales Nervio Grasa abdominal Otros órganos

Diagnóstico de Artritis Reumatoide

Los criterios del *American College of Rheumatology* (Tabla 3) tienen una sensibilidad del 94% y una especificidad del 89%, pero no son útiles al comienzo de la enfermedad.

No existen pruebas sensibles y específicas que nos permitan confirmar la enfermedad. La detección de factor reumatoide por técnicas de aglutinación, nefelometría o ELISA continua siendo la principal prueba de laboratorio en el diagnóstico de la AR. Constituye uno de los criterios de clasificación de la enfermedad, aunque su negatividad no excluye el diagnóstico.

Los factores reumatoides son autoanticuerpos dirigidos contra epítopes localizados en el fragmento Fc de la IgG, en la unión de los dominios CH₂ y CH₃ de la cadena pesada gamma. Suelen ser anticuerpos de clase IgM, aunque pueden detectarse isotipos IgG, IgA e IgE. Pueden aparecer antes del inicio de la AR, pero generalmente no se detectan hasta uno o dos años después del inicio de la enfermedad y no es raro que desaparezcan con la remisión clínica.

La sensibilidad en el diagnóstico de la AR oscila entre un 65% y un 90% en hospitales o en consultas especializadas de reumatología en las que el porcentaje de pacientes con AR supera el 10%, con una especificidad del 90%. En atención primaria, con una frecuencia de AR entre 0,5% y 1%, la sensibilidad cae a un 20 - 35% y la especificidad no supera el 25%. El valor predictivo positivo del factor reumatoide es muy bajo, por lo que su detección no sirve para detectar AR en la población general. Los isotipos IgG o IgA no superan al IgM.

Los pacientes con una concentración elevada de factor reumatoide tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad articular erosiva grave, con peores índices articulares, más articulaciones dolorosas, más articulaciones tumefactas, más erosiones radiológicas y peor capacidad funcional. Además, tienen mayor riesgo de desarrollar manifestaciones extra - articulares, mayor necesidad de tratamientos agresivos y más mortalidad. Sin embargo, la detección de factor reumatoide no permite establecer la evolución en un paciente determinado, aunque el aumento del isotipo IgA en los tres primeros años de evolución se asocia a un peor pronóstico. Los niveles de factor reumatoide no son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Tabla 3. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide*

- 1- Rigidez matutina de al menos 1 h (6 semanas)
- 2- Tumefacción en 3 áreas articulares (6 semanas)
- 3- Tumefacción articular en manos (6 semanas)
- 4- Tumefacción articular simétrica (6 semanas)
- 5- Erosiones/osteoporosis yuxta - articular (manos)
- 6- Nódulos reumatoides
- 7- Factor reumatoide positivo

Sensibilidad 94% y Especificidad 89%

*Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.

Los anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas son característicos de la AR. La deiminación o citrulinación es esencial para la formación de estos anticuerpos. El proceso de citrulinación o deiminación está catalizado por la enzima peptidilarginina deiminasa (PAD) que hidroliza el grupo NH_2 del aminoácido arginina cargado positivamente y lo sustituye por un grupo oxígeno, eliminando la carga positiva de la arginina y convirtiéndola en L - citrulina. En la naturaleza existen muy pocas proteínas citrulinadas entre las que se incluyen la proteína básica de la mielina, la filagrina y la trichialina. Hay evidencias de una citrulinación anormal de varios péptidos en enfermedades como AR, esclerosis múltiple y psoriasis, aunque parece que la expresión de anticuerpos frente a proteínas o péptidos citrulinados ocurre preferentemente en la AR. Sin embargo, no es seguro que estas proteínas sean el autoantígeno específico de la AR, ya que ninguna de estas proteínas parece estar presente en el tejido sinovial.

Otras proteínas sí pueden citrulinarse en la membrana sinovial inflamada, como la fibrina y la vimentina, y serían mejores candidatos como autoantígenos principales en la AR. Este proceso se ha comprobado durante la apoptosis, con la consiguiente pérdida de interacciones intermolecular e intramoleculares y una mayor susceptibilidad a la degradación por proteasas. Así, en el caso de los filamentos de vimentina, la citrulinación puede inducir la despolimerización y la ruptura de la integridad del citoesqueleto. Aunque no se han detectado células apoptóticas en el tejido sinovial es posible que determinados factores ambientales induzcan muerte celular anormal de forma local o alteración en la eliminación de las células apoptóticas.

La dificultad de obtener filagrina purificada como antígeno, dio lugar al desarrollo en el laboratorio de péptidos citrulinados sintéticos. Sin embargo, los péptidos citrulinados lineales dificultaron la estandarización de la técnica de ELISA. Posteriormente se utilizó un péptido citrulinado cíclico (PCC) en el que la sustitución de una serina por una cisteína y la forma cíclica hace que los residuos de citrulina se expongan y se unan mejor a los autoanticuerpos. Este artificio resuelve los problemas de reproductividad de las técnicas originales de ELISA contra péptidos lineales e incrementa su especificidad para el diagnóstico de la AR. Actualmente se utiliza de rutina la detección de anticuerpos anti - PCC. Se detectan mediante técnica de ELISA y son muy sensibles y específicos de AR, 64 - 89% y 88 - 99%, respectivamente. Los resultados con el FR son 59 - 79% y 80 - 84% en los mismos pacientes.

Tabla 4. Causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide

Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares	35 - 71%
Infecciones (todas)	10 - 25%
Infecciones respiratorias	8 - 16%
Neoplasias	8 - 20%
Artritis reumatoide (incluyendo vasculitis y amiloidosis)	2 - 19%
Causas renales y genitourinarias (excepto infecciones y amiloidosis)	2 - 17%
Complicaciones gastrointestinales	2 - 8%
Otras causas	1 - 16%

En individuos con riesgo potencial de padecer AR por su historia familiar, se ha documentado la presencia de anticuerpos anti - PCC antes de presentar síntomas de la enfermedad, generalmente 2 años pero incluso hasta 14 años antes. La detección de anticuerpos anti - PCC es muy útil en el diagnóstico precoz de la AR (Fig.1).

Pronóstico de la artritis reumatoide

Durante muchos años se consideró que la AR era una enfermedad de buen pronóstico. En la edición del Kelley's Textbook of Rheumatology de 1981 se leía *"Como se muestra en el Capítulo 60, la AR es en la mayoría de los casos una enfermedad con un buen pronóstico. La mayor parte de los pacientes tienen respuestas satisfactorias al tratamiento, aunque no la respuesta inmediata medida en horas o días que se observa como una enfermedad aguda como la neumonía neumocócica"*. Por tanto, la estrategia terapéutica se centraba en controlar la inflamación y no se planteaba detener la progresión de la enfermedad. *"Como regla general, la mayoría de los reumatólogos prescriben un agente inductor de la remisión tras varios meses de una AR progresiva con independencia de la intensidad de la enfermedad o la edad del paciente"*.

Actualmente, se sabe que la actividad inflamatoria progresa de forma variable y su impacto social es importante ya que produce dolor, fatiga, incapacidad física y un deterioro importante de la calidad de vida del paciente. En su evolución natural la AR sigue un curso progresivo con fases de remisión aparente de la enfermedad y fases de aumento de la actividad inflamatoria. La proliferación sinovial, la formación de pannus y el desarrollo de erosiones óseas conducen a la destrucción articular.

La AR es una enfermedad sistémica, con manifestaciones extra - articulares más o menos graves, y reduce la supervivencia de los pacientes entre 3 y 18 años con respecto a la población general. La mortalidad es significativamente mayor en los pacientes con nódulos reumatoides, erosiones radiológicas y títulos elevados de factor reumatoide sérico. Se consideran factores de mal pronóstico la actividad inflamatoria elevada y persistente, la presencia de nódulos reumatoides, el aumento de VSG, PCR o factor reumatoide desde el inicio de la enfermedad, la asociación de HLA - DR4 o epítipo reumatoide, las erosiones radiológicas precoces, la incapacidad funcional, el sexo masculino, la edad y el tiempo de evolución. Las principales causas de muerte son las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Tabla 4).

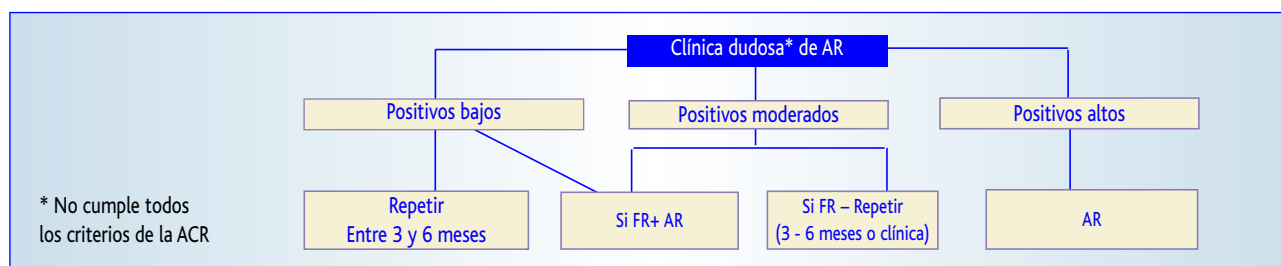


Fig. 1. Algoritmo de utilización de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico en artritis reumatoide precoz.

Evaluación de la actividad clínica en la Artritis Reumatoide

Es esencial en la estrategia terapéutica de la enfermedad. La actividad clínica de la AR se establece utilizando como medidas de desenlace el dolor, la valoración global que hacen el paciente y el médico de la enfermedad, la incapacidad física, el recuento de articulaciones con dolor y tumefacción, los reactantes de fase aguda y las imágenes radiológicas de las articulaciones. En los ensayos clínicos se utilizan diferentes índices compuestos de actividad pero sólo el DAS (disease activity score) de 28 articulaciones (DAS28) se ha utilizado en la práctica clínica. El DAS28 incluye el recuento de articulaciones con dolor o inflamación, la evaluación subjetiva del paciente y los reactantes de fase aguda. Estos índices se han desarrollado para comparar la respuesta al tratamiento en grupos de pacientes y cuando se aplican a pacientes individuales pueden ser diferentes en su interpretación y significado. La función articular y el impacto de la AR sobre la calidad de vida se establecen mediante el índice HAQ (*health assessment questionnaire*).

Con estas herramientas pueden establecerse varios grados de respuesta terapéutica, desde una verdadera remisión clínica a la ausencia de respuesta. Entre ambos extremos pueden establecerse grados de mejoría de la actividad inflamatoria, la progresión radiológica y la incapacidad funcional. Actualmente, es posible plantear como objetivo la remisión clínica o una situación de mínima actividad de la enfermedad. Este cambio se debe a la optimización de la dosis y al manejo de los FAME, a su administración precoz, a la combinación de diferentes FAME y, especialmente, al impacto de las nuevas terapias biológicas.

No existe consenso en la definición de los criterios de curación o remisión en la AR aunque, en general, se acepta que los componentes de dicha definición deben incluir la ausencia de actividad inflamatoria, progresión radiológica y deterioro funcional. El recuento articular es el instrumento más específico para establecer la actividad clínica y el preferido por los reumatólogos, pero ninguna medida aislada es suficiente para medir la actividad clínica de la AR. Los criterios EULAR consideran como remisión clínica un DAS28 inferior a 2,67 aunque algunos estudios establecen valores inferiores a 2,32. La actividad clínica mínima corresponde a un DAS28 igual o inferior a 2,85.

En la práctica, estos índices no sirven para evaluar individualmente a los pacientes. Además, los criterios de remisión deberían incluir la ausencia de progresión funcional y radiológica ya que para conseguir una auténtica remisión completa sostenida debemos eliminar la sinovitis subclínica. Finalmente, el con-

cepto de remisión requiere una respuesta mantenida al suspender el tratamiento, pero la suspensión suele conducir a la recidiva de los síntomas, probablemente porque no existe correlación entre la remisión clínica y la radiológica. A los tres años, el porcentaje de pacientes sin tratamiento que mantienen un DAS inferior a 1,6 oscila entre 6 y 16%, dependiendo de la estrategia terapéutica.

Se considera que existe un fracaso terapéutico cuando el DAS28 se mantiene por encima de 5,178. El fallo en el tratamiento puede ocurrir en los tres primeros meses de administración del fármaco y se habla de fracaso primario o ausencia de respuesta. Cuando la respuesta inicial no se mantiene se habla de pérdida de eficacia. Esta situación es menos frecuente y afecta sólo a un 4% de pacientes tratados con anti-TNF cada año. Muchos pacientes no presentan ni remisión completa ni ausencia de respuesta, sino una situación intermedia que se ha dado en llamar de actividad moderada o respuesta incompleta o parcial. De hecho, se establece una clasificación que va desde la ausencia de actividad o mínima actividad clínica (respuesta completa) a la actividad alta (ausencia de respuesta). Entre ambos extremos podemos encontrar pacientes con actividad clínica baja o moderada (respuesta parcial). Utilizando los criterios EULAR se considera que existe baja actividad clínica cuando el DAS28 se mantiene entre 2,4 y 3,6.

Tratamiento de la Artritis Reumatoide

La estrategia habitualmente aceptada para el tratamiento de la enfermedad hasta la década de 1990 tenía como modelo la denominada "pirámide" de tratamiento de la AR (Fig. 2). Esta estrategia suponía la administración de analgésicos, AINE o dosis bajas de glucocorticoides en la AR leve o moderada, dependiendo del grado de inflamación. Sólo cuando se producía un daño articular evidente se consideraba que la enfermedad era grave y se administraban FAME. Todos los estudios han confirmado que esta estrategia terapéutica tradicional es ineficaz y conduce a un deterioro progresivo del paciente. El estudio de Kirwan demuestra que, a pesar de los tratamientos, la enfermedad progresa, se controla la inflamación, pero no se detiene la destrucción articular ni el deterioro funcional.

El tratamiento conservador preconizado hasta finales del siglo pasado es claramente insatisfactorio, no controla los síntomas de la enfermedad de forma continuada y, sobre todo, no detiene la progresión de la enfermedad. Casi el 75% de los pacientes desarrollan daño estructural irreversible dentro de los primeros dos o tres años de evolución y la reducción del daño articular irreversible está ligado a la introducción a tiempo de agentes que retardan la progresión de la enfermedad.

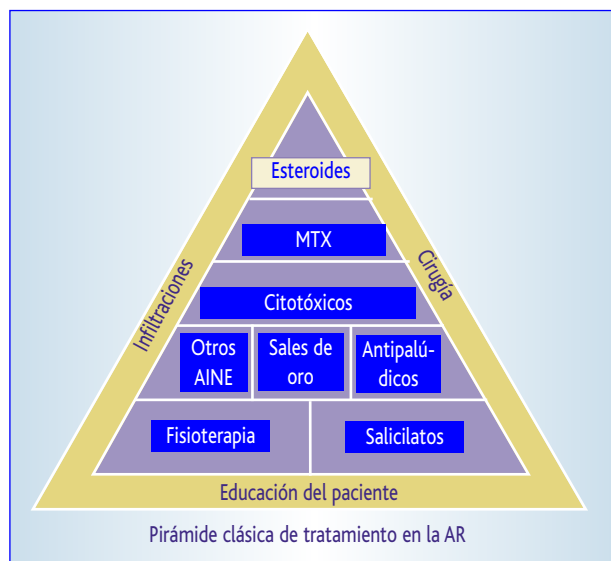


Fig. 2. Pirámide clásica: tratamiento de la artritis reumatoide en 1990.

Diferentes estudios han demostrado que la introducción precoz de estos fármacos puede reducir o prevenir el daño articular. Por tanto, las claves del éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide son el diagnóstico precoz, a ser posible en los tres primeros meses desde el inicio de los síntomas, la identificación de los pacientes con mayor riesgo de enfermedad progresiva grave y la administración inmediata de fármacos capaces de controlar los síntomas y detener la evolución de la enfermedad.

Los principales FAME disponibles hasta 1999 para el tratamiento de la artritis reumatoide eran el metotrexato, la sulfasalacina, las sales de oro, los antipalúdicos, la azatioprina y la ciclosporina, en monodosis o en combinación. El más utilizado ha sido y es el metotrexato, por su eficacia, baja toxicidad y menor precio que los otros fármacos. Los FAME tradicionales pueden aliviar los síntomas, mejorar la función articular y retrasar o ralentizar la progresión radiológica, pero es raro que consigan una remisión prolongada. Su acción está limitada por la toxicidad y la pérdida de respuesta a largo plazo. Las sales de oro o la D - penicilamina consiguen una remisión sostenida en menos del 2% de los pacientes y más del 80% de los tratamientos se han abandonado en dos años. Sólo entre el 7 y el 22% de los pacientes tratados con metotrexato, ciclosporina A o sulfasalacina obtienen la remisión según los criterios de la ACR y con frecuencia no se mantiene a lo largo del tiempo. Las dosis bajas de corticoides añadidas a los FAME mejoran los síntomas, pero no inducen remisión. Las combinaciones de FAME tradicionales y la leflunomida obtienen porcentajes de remisión entre el 13 y el 42% según los criterios de remisión EULAR.

El panorama ha cambiado radicalmente desde el año 2.000 con la utilización de la leflunomida y las terapias biológicas. El principal objetivo del tratamiento es el control de la actividad de la enfermedad, lo que supone aliviar el dolor, disminuir el daño articular, mantener la capacidad funcional y mejorar la calidad de vida. Actualmente, además de controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad, el tratamiento de la AR tiene como objetivos evitar la progresión de la enfermedad antes de que se produzca un daño irreparable y reducir la mortalidad. Por tanto, el tratamiento debe ser agresivo y precoz, capaz de

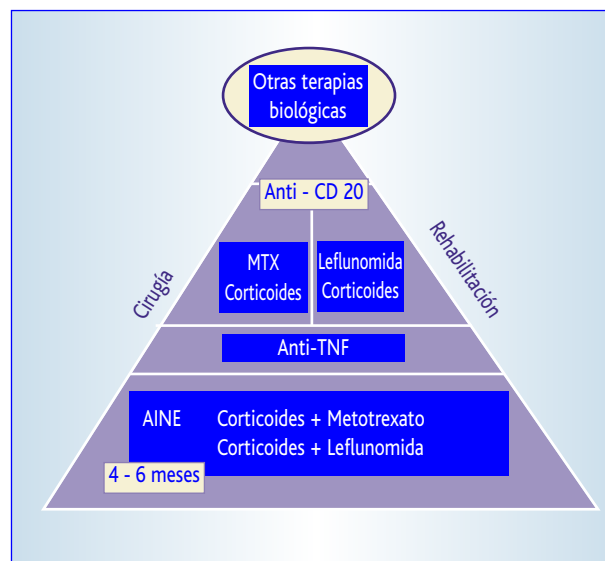


Fig. 3. Tratamiento actual de la artritis reumatoide.

inducir y mantener la remisión desde el inicio de la enfermedad. Diferentes estudios han demostrado que la introducción precoz de FAME en monoterapia o en tratamiento combinado puede reducir o prevenir el daño articular. En contra de la pirámide clásica, los FAME deben administrarse desde el inicio de la enfermedad (Fig. 3). La Sociedad Española de Reumatología ha recomendado utilizar el metotrexato como fármaco de elección en la artritis reumatoide de reciente comienzo o en los pacientes evolucionados no tratados con fármacos modificadores de la evolución, entre 10 y 15 mg a la semana por vía oral, con o sin dosis bajas de glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos. Si en unas 4 semanas no se obtiene respuesta debe aumentarse la dosis hasta los 20 mg a la semana. Si no se obtiene la remisión de los síntomas pasados dos o tres meses debe sustituirse el metotrexato por 20 mg al día de leflunomida por vía oral o utilizar ambos en combinación. Si pasados otros dos o tres meses no se obtiene respuesta está indicada la administración de terapias biológicas, en general un fármaco bloqueador del TNF - α . En la última revisión del consenso se acepta que, en casos de enfermedad grave, puede utilizarse el anti - TNF - α desde el inicio de la enfermedad o una vez haya fracasado el metotrexato.

Terapias biológicas

Son mucho más específicas y están dirigidas a bloquear las células T o sus acciones, bloquear la relación entre las células B y las células presentadoras de antígeno, o bloquear las propias células B. En la AR hay un aumento de citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF - α e IL - 1, que activan células T y B, y estimulan la angiogénesis, el desarrollo de los infiltrados inflamatorios y la formación del pannus, y la destrucción del cartílago y del hueso. La inhibición de las citoquinas puede conseguirse mediante su neutralización directa, el bloqueo de sus receptores o la activación de vías metabólicas anti - inflamatorias. Los fármacos anti - TNF - α disponibles actualmente son el péptido antagonista del receptor del TNF - α (etanercept) y los anticuerpos monoclonales anti - TNF - α , quiméricos (infliximab) o humanizados (adalimumab). El etanercept se administra por vía subcutánea, 25 mg dos veces por semana o 50 mg en monodosis

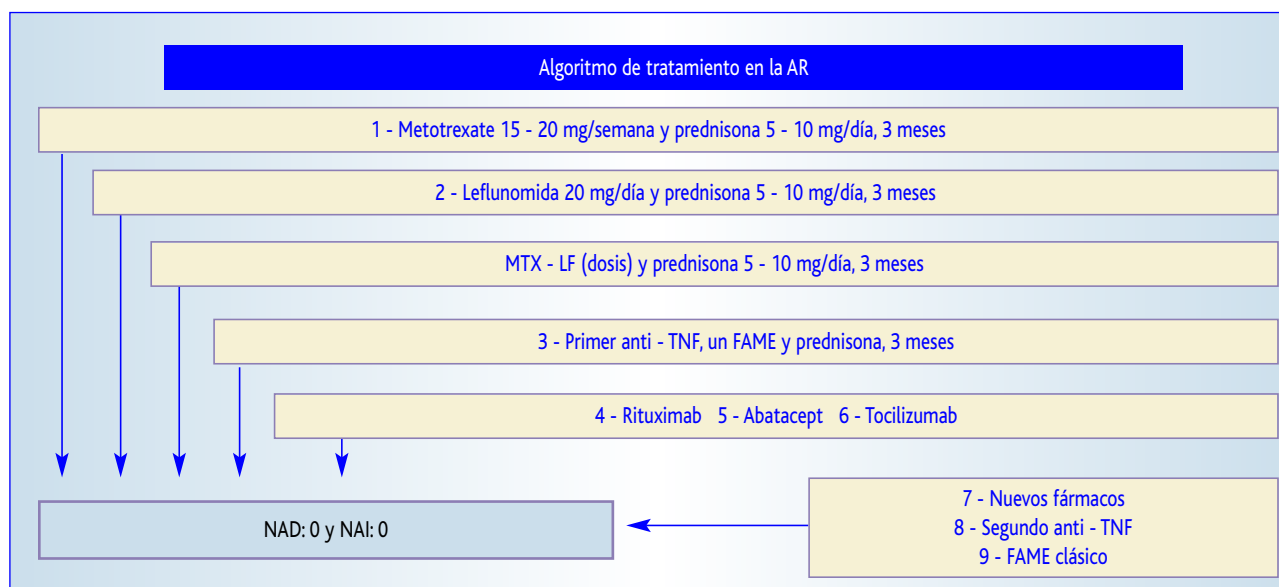


Fig. 4. Algoritmo de tratamiento farmacológico secuencial en la AR.

semanal. El infliximab se administra por vía intravenosa, de 3 a 5 mg por kilo de peso por infusión en las semanas 0, 2, 6 y después cada 8 semanas. El adalimumab se administra por vía subcutánea, 40 mg cada dos semanas.

Los fármacos anti - TNF - α han demostrado ser muy eficaces en el control del dolor y la inflamación, reducen la actividad de la enfermedad y obtienen remisiones clínicas mantenidas, mejoran la función articular y la calidad de vida del paciente, y reducen o retrasan la progresión radiológica. Utilizando los criterios EULAR en pacientes incluidos en ensayos clínicos, pueden conseguir una remisión clínica de dos años de duración hasta en un 31% de los pacientes tratados con infliximab, un 41% con etanercept y un 50% con adalimumab. Entre un 25% y un 40% de los pacientes abandonan el tratamiento entre el segundo y el cuarto año, respectivamente, por ineficacia, intolerancia o efectos adversos graves. En estudios abiertos sin preselección de pacientes, generalmente con pacientes mucho más graves y refractarios a otros tratamientos, el porcentaje de remisiones a largo plazo es inferior al 10%.

Los últimos fármacos aprobados para el tratamiento de la AR son el rituximab, el abatacept y el tocilizumab. El rituximab es un anticuerpo quimérico murino/humano anti - CD20 que elimina selectivamente los linfocitos B por activación del sistema del complemento, la citotoxicidad celular o la apoptosis pero no afecta a las células progenitoras, dendríticas o plasmáticas. Las células B son muy importantes en la destrucción articular por su papel en la secreción de citoquinas, la presentación de antígenos, la activación de células T, la producción de autoanticuerpos como los factores reumatoides o los anticuerpos contra proteínas citrulinadas y la perpetuación de la inflamación. Se administra por vía intravenosa, dos dosis de 1 gr con dos semanas de intervalo, con nuevas infusiones cada seis meses o cuando reaparezca la actividad inflamatoria.

El abatacept es una proteína de fusión humana CTLA - 4 - Ig que inhibe la coestimulación de las células T. Se administra por vía intravenosa en 30 minutos, una vez al mes, y la dosis

depende del peso del paciente (entre 500 mg cuando el peso es inferior a 60 kg y 1 gr cuando supera los 100 kg). El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como un antagonista del receptor de la IL - 6. Se administra por vía intravenosa una vez al mes, 8 mg/kg en cada infusión.

Estrategia terapéutica

La estrategia es muy clara en los pacientes con remisión clínica y en los pacientes con ausencia de respuesta. En los primeros debe mantenerse la remisión y en los segundos debe conseguirse la remisión o, al menos, una respuesta parcial. No obstante, pasar de un DAS 5,8 a 3,6 puede ser una buena respuesta en un ensayo clínico, pero debemos preguntarnos si es lo que desea el paciente. Incluso si el DAS28 es inferior a 2,6 puede tener inflamadas las rodillas con la alteración funcional consiguiente. Es evidente que la mayoría de los pacientes no se conforman con una mejoría parcial o transitoria y desea la curación o lo más parecido a la curación que pueda conseguirse. Actualmente, el objetivo principal del tratamiento en la AR es la remisión clínica definida como DAS28 inferior a 2,4 (ausencia de actividad inflamatoria) durante tres meses, con tratamiento (remisión completa) o sin tratamiento (curación), y en ausencia de progresión radiológica y funcional medidas por pruebas de imagen e índice HAQ.

Para conseguir la remisión clínica debemos iniciar precozmente la administración de FAME, inmediatamente después del diagnóstico, y usar los más eficaces según las recomendaciones de los comités nacionales e internacionales, incluyendo las nuevas terapias biológicas. Deben utilizarse las dosis adecuadas y realizar un control riguroso del tratamiento. El cambio de fármaco debe ser rápido, en tres meses. En la mayoría de los pacientes, el metotrexato constituye la primera opción terapéutica y es la base de la terapia combinada, pero sigue discutiéndose el papel de los glucocorticoides o si debe iniciarse la terapia con un solo fármaco o con terapias combinadas. En general, cuando fracasa la monoterapia con metotrexato, leflunomida u otro FAME o una combinación de FAME, suele prefe-

irse la combinación de metotrexato y una terapia anti - TNF (Fig. 4).

Cuando fracasa el bloqueo del TNF está aprobada la administración de rituximab, abatacept o tocilizumab, asociados a metotrexato u otro FAME como la leflunomida. A corto plazo dispondremos de fármacos capaces de bloquear la activación de células T, como el atacicept, el alefacept (proteína de fusión del antígeno linfocitario [LFA]) o el efalizumab (anticuerpos monoclonales anti - LFA), anticuerpos anti - C5a (pexelizumab) o proteínas de fusión para bloquear receptores de quimioquinas (CCR1).

Bibliografía

- López-Longo FJ, González CM, Monteagudo I, Carreño L. Laboratorio y líquido sinovial en la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp* 2000;200: 69-75.
- Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways, and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-76.
- Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:246-2.
- Sergent JS. Polyarticular arthritis. In Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB (eds.) *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: *Elsevier Saunders* 2005; 514-21.
- Rodríguez-Valverde V, Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2006;2(supl 2):S52-9.
- O'Dell JR. The BeSt way to treat early rheumatoid arthritis? *Ann Intern Med* 2007;146:459-60.
- Blanch J. Poliartritis. En Cañete JD, Gómez-Reino JJ, González-Gay MA, Herrero-Beaumont G, Morillas L, Pablos JL, Sanmartí R. *Manual SER de las enfermedades reumáticas*, 5ª ed., cap 10. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008; 83-7.
- Hübscher O. Pattern recognition in arthritis. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008;213-8.
- López Longo FJ. Pruebas de laboratorio en Reumatología. En Cañete JD, Gómez-Reino JJ, González-Gay MA, Herrero-Beaumont G, Morillas L, Pablos JL, Sanmartí R (eds). *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2008;41-9.
- López Longo FJ. ¿Por qué necesitamos marcadores biológicos en el diagnóstico de la artritis reumatoide? En López-Longo FJ, Rodríguez-Mahou M, González de Buitrago JM (ed.). *Péptidos citrulinados: un nuevo marcador en artritis reumatoide*. San Cugat del Vallés, Barcelona: Roche Diagnostics SL, 2008;9-22.
- López Longo FJ. ¿A qué llamamos respuesta inadecuada o parcial? En Rodríguez de la Serna A (ed.). *Rituximab. Tratamiento biológico de la artritis reumatoide*. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2009; 9-19.

Aproximación básica al paciente con osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas

J.S. Filgueira, C. López, M. Torrea

Servicio de Medicina Interna - Osteoporosis.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad ósea generalizada y la enfermedad metabólica ósea más frecuente; comparativamente la mortalidad y morbilidad de la osteoporosis es muy similar a la del accidente cerebro vascular agudo (ACVA) y la del infarto de miocardio. La osteoporosis es un proceso tan frecuente como la diabetes mellitus o la EPOC, enfermedades muy comunes y conocidas por el colectivo médico.

Las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis.

Aceptándose su definición por consenso, como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas.

Como consecuencia de las fracturas la carga económica de la osteoporosis es grande. La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente, que puede ser grave y cuando se complica afecta seriamente a la vida del paciente y de su familia, especialmente si la enferma queda incapacitada después de una fractura.

Se estima que en España padecen osteoporosis cerca de dos millones y medio de mujeres, aunque la mayoría no están diagnosticadas ni reciben tratamiento. La osteoporosis ocupa el segundo lugar como problema de salud, siendo superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares, debido a los costes sociales y económicos que conlleva. Además, un reciente informe de la Organización Mundial de la Salud señalaba que en Europa se produce una fractura cada 30 segundos debido a la osteoporosis. La sensibilidad que este organismo internacional tiene con respecto a la osteoporosis, ha llevado a declarar esta década como la Década del Hueso y la Articulación.

Epidemiología y consecuencias de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad muy común y tanto hombres como mujeres pueden padecerla.

La pérdida ósea con la edad tiene lugar en todo el esqueleto, en todas las razas y culturas y en ambos sexos. Sin embargo,

el patrón de la pérdida ósea difiere significativamente entre el hombre y la mujer con una pronunciada aceleración en la mujer en la post - menopausia. Esta pérdida ósea acelerada es uno de los principales factores de riesgo de fractura osteoporótica entre las mujeres.

La mayor prevalencia de osteoporosis en la mujer que en el hombre se debe a 3 razones:

- La masa ósea en las mujeres es menor que en los hombres.
- La esperanza de vida en las mujeres es mayor.
- La menopausia.

La incidencia de fractura de cadera se eleva a partir de los 60 años considerablemente sobre la de la población más joven. Las fracturas osteoporóticas de cadera afectan tanto a hombres como a mujeres, aunque más a las mujeres debido a caída más precoz e intensa de su masa ósea después de la menopausia.

La incidencia anual de fractura de cadera en el sexo femenino es de 1.200 mujeres por cada 100.000 habitantes.

Algunos datos ilustrativos de la importancia de la osteoporosis figuran en la Tabla 1.

Aunque tradicionalmente no se ha tenido en cuenta, el riesgo basal de fractura de una mujer de 50 años es muy alto, porque muchas mujeres desarrollarán osteoporosis en su etapa postmenopáusica. Autores como Kanis (1994) han calculado en estudios poblacionales que a la edad de 80 años aproximadamente un 70% de las mujeres tienen una DMO (densidad mineral ósea) en rango de osteoporosis.

En España el problema de la osteoporosis tiene gran dimensión: se producen más de 50.000 fracturas de cadera al año y aproximadamente 200.000 fracturas de Colles.

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de estimar debido al infradiagnóstico (la mayor parte son asintomáticas).

El estudio de A. Rapado recogió una incidencia anual muy elevada (1.800 fracturas por 100.000 habitantes y año).

Un estudio de la Fundación Internacional para la Osteoporosis (IOF) demostró que si se analizan los días de hospitalización en mujeres mayores de 45 años en Europa distribuidos por patologías, las fracturas de cadera son causa de más días

Tabla 1.

Mujer de 50 años de edad tiene:

- Un 16% de probabilidades de sufrir una fractura de cadera
- Un 32% de probabilidades de sufrir una fractura vertebral
- Un 15% de probabilidades de sufrir una fractura de muñeca
- Más de un 50% de probabilidades de sufrir al menos un tipo de fractura osteoporótica

Consecuencias de la fractura de cadera:

- La mortalidad se incrementa entre un 15 - 30% sólo en el primer año tras la fractura
- Y de las que sobreviven:
 - 20% van a hospitales para crónicos por dependencia total
 - 50% necesita asistencia al caminar o para otras actividades
 - Sólo el 25% recobra su movilidad anterior

de hospitalización que enfermedades como el EPOC o el cáncer de mama.

La fractura de cadera es, por tanto, la causa más frecuente de hospitalización de las mujeres europeas mayores de 50 años.

Por lo tanto, la osteoporosis se podría asemejar a un iceberg en el que la parte visible representa las fracturas sintomáticas (las más frecuentes son las de cadera y muñeca) que son tratadas por el médico.

En la parte oculta del iceberg se encuentran más de los 2/3 de los pacientes. Tienen osteoporosis sin fractura, pero tienen una baja masa ósea, cambios en la microarquitectura del hueso y son susceptibles de sufrir fracturas, especialmente fracturas vertebrales.

Un porcentaje importante de las fracturas vertebrales escapa al diagnóstico clínico ya que sólo 1/3 de las deformaciones vertebrales apreciadas en las radiografías llaman la atención del médico y menos del 10% necesitan ingreso hospitalario.

Fisiopatología

Composición del hueso

El tejido óseo está formado por la matriz ósea y por las células óseas.

Matriz Ósea

A su vez, la **matriz** ósea está formada por 2 componentes:

- La porción orgánica
- La porción mineral.

La porción orgánica (1/3 del peso del hueso): Está formada por proteínas colágenas y no colágenas:

- **Colágeno:** Representa el 90% de las proteínas de matriz osteoide. Es colágeno de tipo I, fibrilar. El colágeno constituye el armazón de la estructura ósea.
- **Proteínas no colágenas:** Contribuyen a la estructura y la fisiología dinámica del hueso.

El colágeno junto con las glicoproteínas y proteínas no colágenas, forman la **sustancia osteoide**.

La porción mineral está formada por sales minerales complejas:

- 80% de sal de fosfato cálcico (hidroxiapatita).
- 14% de sal de carbonato cálcico.
- 6% de fosfato de magnesio y fluoruro cálcico.

La hidroxiapatita tiene una gran superficie que facilita el depósito de agua e iones en su superficie. El 99% de la matriz está mineralizada.

Las células óseas

En la osteoporosis existe un desbalance metabólico típico en la actividad de las células encargadas del remodelado óseo, de modo que hay un incremento en la resorción (destrucción) ósea no compensada por la formación ósea.

La destrucción ósea siempre está elevada en la osteoporosis, e indica un incremento en el número y actividad de los osteoclastos, las células "destructoras". La formación ósea, a cargo de los osteoblastos, puede estar disminuida, normal o elevada, pero nunca compensa el incremento en la destrucción, de modo que el balance metabólico neto es negativo.

La homeostasis (búsqueda de un equilibrio fisiológico constante) del calcio y del hueso está regulada por hormonas y factores locales (autocrinos y paracrinos) que coordinan las funciones renal, hepática e intestinal, fundamentalmente para el balance externo del calcio extracelular y la integridad del esqueleto.

Factores hormonales que regulan el remodelado óseo

Factores locales que regulan el remodelado óseo

La matriz ósea es rica en factores de crecimiento, sintetizados por las propias células, y en citocinas, procedentes de células del estroma y del sistema hematopoyético, que presentan actividad en la regulación de la formación y resorción ósea (Tabla 2).

Diagnóstico de la osteoporosis

- Métodos más habituales para medir la masa ósea.
- Valoración de factores de riesgo.
- Datos de laboratorio.

Métodos más habituales para medir la masa ósea

Los criterios diagnósticos de osteoporosis basados en la masa ósea. Los utilizados habitualmente:

Densitometría (DXA)

En 1994 un informe de la OMS estableció los criterios para el diagnóstico de osteoporosis en función del T - score (Tabla 3).

Indicaciones de la DMO

Vienen determinadas por las situaciones clínicas de alto riesgo (menopausia precoz, corticoterapia crónica, malabsorción, hiperparatiroidismo, mieloma, postrasplante, hipertiroidismo,

Tabla 2.

BMP	Proteínas de la matriz ósea.
TGFb	Factor de crecimiento. Estimula replicación de precursores osteoblásticos y reduce reabsorción ósea.
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estimula replicación osteoblástica.
BFGF	Factor de crecimiento básico del fibroblasto. Estimulante de la producción de colágeno.
IGF	Factores insulínicos del crecimiento. Modulan la función osteoblástica y proliferación local.
Vit D	La forma activa de la Vit D (1,25 (OH) 2D3) interviene en la resorción y mineralización. Los receptores están en el osteoblasto.
Hormonas tiroideas	Su exceso incrementa el recambio óseo.
Insulina	Estimula la síntesis de matriz ósea y su mineralización.
Hormona del crecimiento	Estimula el crecimiento óseo.

anorexia nerviosa, historia materna de fractura de cadera, índice de masa corporal bajo $< 19 \text{ Kg/m}^2$, deformidades vertebrales, historia de fractura no traumática y, por último, monitorización de respuesta terapéutica).

En quién NO está indicada la densitometría ósea

- Cuando la decisión de tratar al paciente no va a modificarse por la densitometría.
- Cuando el paciente no puede o no está dispuesto a seguir las indicaciones derivadas de la medición.
- En mujeres premenopáusicas sanas o embarazadas.
- En hombres sin factores de riesgo.
- Cuando la estandarización y los controles de calidad del centro de densitometría sean insuficientes para asegurar resultados precisos.

Otros métodos de determinación, como son los ultrasonidos cuantitativos (QUS), son limitados y, en cualquier caso, no se pueden utilizar los mismos criterios que con DXA.

Tomando como base los criterios epidemiológicos y de correlación con la DEXA axial, el punto de corte a partir del cual es más probable el diagnóstico de osteoporosis se sitúa en un T-score entre -1,5 y -1,8, es un método adecuado para estudios poblacionales y de identificación de factores de riesgo.

A pesar de las limitaciones en la práctica clínica, y mientras no dispongamos de una técnica que permita evaluar la resistencia ósea en su conjunto la densitometría sigue siendo una herramienta básica en el diagnóstico de osteoporosis y en la valoración del riesgo de fractura, pero con gran utilidad si la combinamos con otros factores de riesgo clínico.

Valoración de factores de riesgo

Los factores de riesgo clínicos de fracturas más consistentes y potentes son:

- Antecedente familiar de fractura.
- Antecedente personal de fractura periférica después de los 50 años.

Tabla 3. Clasificación de la osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud

Definición	Criterios
Normal	Valor de CMO o DMO superior a 0,1 DE por debajo de la media normal en jóvenes.
Baja masa ósea (osteopenia)	CMO o DMO 0,1 - 2,5 DE por debajo de la media de un joven normal.
Osteoporosis	CNO o DMO más de 2,5 DE por debajo de la media normal en jóvenes.
Osteoporosis establecida	Osteoporosis (véase arriba) con una o más fracturas por fragilidad

DMO = Densidad mineral ósea, CMO = Contenido mineral óseo, DE = Desviación estándar
Adaptado de: WHO Study Group

- Fractura vertebral previa.
- Índice de masa corporal menor o igual a 19.

Factores de riesgo elevados

Los factores óseos de riesgo elevado tienen unos datos de interés a considerar: como se ha comentado, la masa ósea presente está en función de la cantidad que se alcanza durante la fase de desarrollo y maduración esquelética y de las pérdidas que se producen (Tabla 4).

Predisposición genética

- *Historia familiar:* La importancia del componente genético está claramente establecido (antecedente familiar de osteoporosis).
- *Raza:* las personas de raza negra, en las que la densidad ósea es mayor, presentan una menor incidencia de fractu-

Tabla 4. Factores óseos de riesgo elevado

- 1. Predisposición genética a perder excesivo DMO:**
 - a) Historia familiar de primer grado de OP o fractura
 - b) Raza blanca o caucásica
 - c) Bajo peso
- 2. Déficit de estrógenos: Hipogonadismos**
 - a) Menopausia precoz (< 45 años)
 - b) Menopausia quirúrgica a cualquier edad de la vida fértil
 - c) Amenorrea primaria o secundaria de más de un año (anorexia, deportistas,...)
- 3. Edad avanzada (a mayor edad más riesgo de caídas)**
- 4. Secundarismos**
 - a) Endocrinopatías: DM tipo 1, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo
 - b) Pat. digestiva: gastrectomías, hepatopatía crónica, EII, Sd. MAI
 - c) EPOC: corticoides 5 mg prednisona/al día/3 m o equivalente
 - d) Hemopatías, nefropatías y otras

Agencia d' Avaluació de Tecnologia mèdica. M. Espallargues, M.D. Estrada. AATM. Junio 1999.

ras. La raza blanca y amarilla tienen una mayor predisposición. El fenotipo de mujer más predispuesta se define como aquella mujer blanca de corta estatura, bajo peso y estructura ósea grácil.

- **Bajo peso:** La delgadez excesiva (mediada genéticamente) (IMC menos de 19 Kg/m²) constituye un factor de riesgo y diversos estudios han demostrado la relación entre peso corporal y masa ósea en el riesgo de fractura. Puede afectar a las tasas de pérdida ósea debido a que, en las mujeres postmenopáusicas, los niveles plasmáticos de estrona y estríol son proporcionales al peso corporal, lo que posiblemente está relacionado con la eficacia de la conversión, por el tejido adiposo, de androstendiona a estrona.

Déficit estrógenos: Hipogonadismo:

La causa más frecuente de osteoporosis hipogonadal es la asociada a la menopausia natural, pero todas las causas de insuficiencia gonadal inducen una pérdida ósea.

En los hombres el declive androgénico puede contribuir a causar pérdidas esqueléticas, si bien la relación entre un estatus gonadal disminuido y el riesgo de fracturas no se ha determinado completamente.

Otras causas conocidas son el hipopituitarismo, síndrome de Klinefelter, postcastración...

- **Menarquia tardía,** menopausia precoz o largos períodos de amenorrea. Todos minimizan el estado hormonal y éste es importante para estabilizar la masa ósea (este mecanismo es el mismo que ocurre en otras situaciones, como en la ooforectomía bilateral).
- **Nuliparidad:** Es importante destacar el hecho de que la cantidad de embarazos y de partos, y el tiempo total de lactancia, no están relacionados como factores determinantes, a largo plazo, de la densidad mineral ósea; sin embargo, hay controversias, en cuanto al efecto de los contraceptivos orales, pues depende en gran medida del preparado utilizado y del tiempo que ha sido utilizado.
- **Ooforectomía:** La histerectomía con ooforectomía bilateral conduce a una pérdida ósea importante y las tasas de pérdida iniciales son superiores a las que se producen en las mujeres que sufren una menopausia natural. Existe alguna evidencia de que el inicio de la menopausia puede acelerarse por una histerectomía simple e incluso por una ligadura de trompas.
- **La anorexia nerviosa** está en relación con amenorreas prolongadas.

Edad avanzada

A medida que ésta progresa aumenta el riesgo de osteoporosis (la incidencia de osteoporosis aumenta exponencialmente después de los 50 años de edad). La incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad en ambos sexos (a partir de los 65 - 70 años se constata en algunos individuos una menor síntesis de 1 - 25 (OH₃) vit D₃ y la absorción intestinal de calcio es menor).

Secundarismo

- **Hipertiroidismo:** Los pacientes con hipertiroidismo muestran un incremento en la tasa de remodelación ósea, y los índices bioquímicos del "turnover" óseo pueden estar moderadamente aumentados. La hipercalcemia es frecuente. La hipercalcemia aparece en raras ocasiones. Se cree

que esta alteración se produce por una acción directa de la hormona tiroidea al aumentar el "turnover óseo".

- **Hiperparatiroidismo primario:** Relativamente frecuente y afecta a 1 de cada 1.000 personas. En la mayoría la hipercalcemia está asociada a un adenoma celular en glándula paratiroidea. Más frecuente en mujeres y suele aparecer después de la menopausia. Se produce un aumento de la frecuencia de remodelación ósea y un aumento del "turnover óseo". El diagnóstico se basa en la presencia de elevación de PTH circulante en presencia de hipercalcemia. La radiología incluye erosiones subperiósticas en bordes radiales de las falanges medias y cráneo con aspecto de "sal y pimienta".
- **Diabetes mellitus insulín dependiente:** Se ha observado la existencia de un contenido mineral óseo reducido en pacientes diabéticos. Algunos estudios sugieren que la osteoporosis es más marcada en enfermos que padecen una diabetes mal controlada. Se ha descrito un incremento del riesgo de fracturas en pacientes con neuropatía periférica, en los que la osteoporosis cortical puede ser importante.
- **Enfermedad de Cushing:** Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el metabolismo óseo están bien establecidos. Este síndrome se asocia con osteoporosis y fracturas. La osteoporosis es más marcada en las áreas axiales que en apendiculares.
- **Hepatopatías:** Las hepatopatías crónicas y en especial la cirrosis biliar primaria se asocian con osteoporosis. La insuficiencia hepática, el abuso de alcohol y la malnutrición pueden ser factores asociados.

Los factores de riesgo moderado

- Menopausia fisiológica.
- Fumador activo (menos de 1 c/día o 15 paq/año) (Grado B o C).
- Baja ingesta de calcio (menos de 500 - 850 mg/día).
- Déficit de Vit. D. Baja o nula exposición solar.
- Sexo (mujer): PMO más bajo.
- Fármacos: Corticoides, metotrexate, heparina, hormonas tiroideas, ciclosporina A, litio, carbamacepina, fenobarbital, hidantoínas, flúor, aluminio, colestiramina.
- Sedentarismo.
- Café: mas de 4 tazas al día aumenta la calciuria: Fr. cadera (Grado C).
- Alcohol: abuso de alcohol, historia personal de abuso. (Grado B o C).

Una serie de consideraciones acerca de estos factores:

Sexo

Diversos factores contribuyen a que las mujeres tengan mayor tendencia a la osteoporosis:

- Pico de masa ósea más bajo que los hombres.
- Mayor pérdida relacionada con la edad, la cual se acelera con la menopausia. La tasa de pérdida es aproximadamente del 0,3 - 0,5% por año en los hombres, mientras que en las mujeres es de 1 - 5% por año en los primeros 5 - 10 años después de la menopausia. Se estima que en toda la vida las mujeres pueden llegar a perder hasta el 35% de su hueso cortical.
- Expectativa de vida mayor, por lo que están expuestas a tener una masa ósea menor. En hombres, la tasa de fracturas aumenta sustancialmente después de los 75 años

de edad, mientras que en las mujeres se observa un incremento después de los 45 años. En mujeres, hasta los 65 años, se incrementan las fracturas del antebrazo. Después de esta edad, las fracturas de cadera tienen una mayor importancia en ambos sexos y desde los 85 años en adelante la cadera es el sitio más frecuente de fractura.

Déficit de Vit B, baja o nula exposición solar

- Exposición solar: La baja exposición solar destaca en ancianos institucionalizados.
- Vitamina D: En ausencia de 1 - 25 - dihidroxivitamina D la absorción del calcio se produce por transporte pasivo y se reduce a un 10% del contenido en la dieta. Un déficit prolongado de vitamina D induce osteomalacia, pero si el déficit de vitamina D es de menor duración se produce un hiperparatiroidismo secundario y aumento en la frecuencia de activación ósea. Aunque en la menopausia se han observado alteraciones del metabolismo de la vitamina D, se sugiere que éstas son consecuencia de la osteoporosis, en lugar de ser un factor contribuyente. Hay más evidencias de que las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D se producen con el envejecimiento, como consecuencia del deterioro de la función renal, lo cual es causa de hiperparatiroidismo secundario. Las razones por las que se llega a un estado nutricional deficitario en vitamina D en ancianos son multifactoriales, siendo importantes el déficit dietético y la falta de exposición solar. Otra causa de déficit puede ser su rápida metabolización por la toma de medicación anticonvulsivantes.

Nutrición

Influye de manera determinante en la osteoporosis.

- Bajo aporte de calcio, de vitamina D o de albúmina sérica contribuirá a una mayor osteopenia. Se ha observado que un simple suplemento proteico (20 g/día) acelera la curación de la fractura de cadera y disminuye la tasa de pérdida ósea. En dietas ricas en calcio las concentraciones séricas de hormona paratiroidea y de fosfatasa alcalina son más bajas, así como la excreción urinaria de hidroxiprolina, lo que parece demostrar una menor pérdida ósea. En adultos con hipocalcemia, la tasa de renovación ósea se incrementa debido a un aumento en la frecuencia de activación. Al disminuir la calcemia se estimula la PTH y la síntesis de calcitriol, a su vez esto incrementa la activación de la remodelación ósea e induce una pequeña, pero significativa, reducción de masa ósea. Diversos estudios epidemiológicos muestran una asociación entre la ingesta de calcio durante el transcurso de la vida y la densidad ósea o un menor riesgo de fractura. La ingesta proteica elevada (frecuente en países desarrollados) puede incrementar el riesgo de osteoporosis, por aumento de la calciuria. Del mismo modo, las dietas altas en fosfatos pueden inducir hiperparatiroidismo secundario e hipercalcemia. Las dietas altas en sodio también aumentan la excreción urinaria de calcio.
- Déficit de lactasa: El déficit de lactasa se asocia con el hecho de evitar la leche (intolerancia) y con ella el calcio que contiene. Sin embargo, los estudios poblacionales han proporcionado resultados dispares respecto a la asociación de intolerancia a la leche y osteoporosis o incremento de fracturas.

Una herramienta de trabajo, de la que disponemos en la actualidad, es el índice FRAX (www.frax.com)

Considerando los factores de riesgo, junto con los datos de DMO de cuello de fémur, se establece un porcentaje de riesgo para sufrir una fractura de cadera o de otro tipo osteoporótica en los próximos diez años (ver en dicha página las explicaciones del método).

Marcadores óseos

- Marcadores óseos.
- Marcadores de formación ósea.

Marcadores de formación ósea

Péptido de procolágeno tipo I N - terminal (PINP)

El procolágeno de tipo I es el precursor del colágeno de tipo I, que se deposita en la matriz ósea. Al fragmentarse, el procolágeno tipo I da lugar, además de al colágeno tipo I, a dos péptidos: el péptido de procolágeno tipo I amino terminal (PINP) y el péptido de procolágeno tipo I carboxi-terminal (PICP).

Ambos pueden medirse en plasma. Las concentraciones séricas de PINP están elevadas en procesos caracterizados por un remodelado óseo elevado. Se han encontrado aumentos después de la menopausia y en pacientes con osteoporosis, aunque menos significativos que los cambios observados en la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea.

Fosfatasa alcalina

Existen distintos órganos, además del hueso, cuyas células son muy ricas en fosfatasa alcalina (hígado, intestino, riñón, bazo,...), por lo que la medición de los valores séricos totales de esta enzima no nos informa específicamente del estado metabólico del hueso. Actualmente es posible medir los niveles séricos de la isoenzima ósea, siendo un parámetro muy fiel de la actividad osteoblástica.

Los niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea se elevan un 70 - 80% en los años posteriores a la menopausia, prueba del aumento del remodelado óseo.

La medición de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina en el suero por métodos inmunológicos es más sensible en la osteoporosis. Esta medición radio - inmunológica está disponible en la rutina clínica (Ostase).

Fosfatasa alcalina: débil sensibilidad y especificidad.

Marcadores de resorción ósea (Tabla 5)

CrossLaps, puentes de unión de piridinolina o enlaces cruzados de colágeno: Las fibras de colágeno tipo I,

Tabla 5. Marcadores de remodelado óseo

- Osteocalcina
- Fosfatasa alcalina ósea
- Propéptidos carboxi y aminoterminal del procolágeno tipo I (P1CP - P1NP)
- Piridinolina y Deoxipiridinolina
- Telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre y orina - NTx en orina)

Conclusión: la determinación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en la paciente con osteoporosis, aunque puede ser de utilidad en la evaluación del riesgo de fractura y de la respuesta terapéutica (recomendación B).

formadas por el osteoblasto y depositadas en la matriz ósea, componen uniones dentro de la misma molécula con telopeptidos aminoterminales y carboxiterminales adheridos en posiciones específicas de la molécula.

Son los denominados puentes de unión de piridinolinas, existiendo la piridinolina (Pyr) y la desoxipiridinolina (Dpyr). Durante la degradación del colágeno tipo I, pasan a la sangre y son eliminadas por la orina, existiendo técnicas de medición de las piridinolinas totales, las piridinolinas libres y de los telopeptidos amino - terminal (s - NTx) y carboxi - terminal (s - CTx). Son los marcadores que más se han investigado durante los últimos años.

Tratamiento de la osteoporosis

Después de haber realizado el diagnóstico de osteoporosis y teniendo en cuenta los datos densitométricos así como los factores de riesgo y el índice Frax si de él disponemos, vamos a intentar abordar todas estas cuestiones relacionadas con el tratamiento de nuestras pacientes:

- *¿A quién tratamos?* Hemos de tener claro cuáles son los objetivos del tratamiento, sus indicaciones, contraindicaciones y si realmente existe un límite de edad para iniciar ese tratamiento.
- *¿Con qué tratamos?* Existen diferentes fármacos en el mercado y no todos consiguen los mismos efectos ni tienen la misma potencia de acción.
- *La importancia de la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis:* es un elemento esencial.
- *Determinantes de la adherencia al tratamiento:* La osteoporosis es una patología crónica que implica un tratamiento a largo plazo y, sin embargo, el 22,7% de los pacientes a los 12 meses ya ha abandonado los suplementos de calcio y vitamina D.
- El *objetivo* del tratamiento de la osteoporosis.

Recuperar el balance óseo: *normalizar el turnover*.

Comenzando por las intervenciones no farmacológicas

Aumentar la dieta rica en calcio, evitar o prevenir caídas, aumentar el ejercicio, evitar factores de riesgo (exceso de cafeína, dietas hiperproteicas, alcohol, etc.). Es decir, aplicar los consejos osteosaludables en el sentido tanto higiénico, de ejercicio como dietético.

Considerar el bajo consumo de calcio en nuestra población, el déficit de vit D < de 30 ng.

En un Trabajo publicado en *Lancet*, que es un metaanálisis estadísticamente muy sólido, demuestra que la suplementación con calcio solo o la suplementación con calcio y vitamina D es eficaz en la reducción del riesgo de fractura de cadera.

Fármacos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis

Los fármacos indicados en el tratamiento de la osteoporosis se clasifican en la Tabla 6.

A continuación pasemos a dar unos datos sobre los mecanismos de acción y su administración.

Tabla 6. Fármacos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis

<i>Antirreabsortivos</i>	• Bisfosfonatos: - Etidronato - Alendronato - Risedronato - Ibandronato - Ac. zoledronato • SERMs • Estrógenos • Calcitonina • Dexmosuban.
<i>Osteoformadores</i>	• PTH 1 - 34 y PTH 1 - 84.
<i>Mecanismo desconocido (Dual)</i>	• Ranelato de estroncio

Tratamiento hormonal sustitutivo TSH

La utilización de estrógenos solos o asociados a progestágenos. Existen datos sobre la eficacia en la DMO pero son escasos los ensayos dirigidos a la prevención de fracturas, la publicación del estudio WHOI, que cuestiona la seguridad del TSH, ha cambiado su perfil de prescripción, no siendo aconsejable prolongar la TSH hasta más de tres años después de la menopausia siendo su indicación más para controlar el síndrome climático.

Estimuladores selectivos de los receptores estrogénicos SERMs

- Agonista en hueso y vascular.
- Antagonista en mama.

En hueso funciona como un estrógeno débil.

Raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral, aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales. Administración: 60 mg/día.

Calcitonina

Hormona polipeptídica que inhibe reversiblemente la actividad del osteoclasto, administración intranasal en el estudio PROOF se comprobó la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero no el de fracturas periféricas, la calcitonina de salmón tiene un efecto analgésico muy útil en el tratamiento del dolor agudo de la fractura vertebral, sería de elección si no se les puede administrar otros tipos de fármacos y en especial a ancianos. Administración: 200 UI/día.

Bisfosfonatos

Acción de los bisfosfonatos en la osteoporosis

El recambio óseo, uno de los principales condicionantes del riesgo de fracturas, es la relación entre la resorción ósea y la formación de hueso. Cuando la resorción ósea es mayor que la formación, se pierde hueso. El mecanismo de acción principal de los bisfosfonatos es la inhibición de la resorción ósea,

lo que disminuye el recambio óseo. La menor tasa de recambio óseo induce un aumento de la DMO en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Aunque el incremento de la DMO se asocia de manera independiente a un riesgo reducido de fracturas, es esencial que el nuevo hueso formado durante el tratamiento sea de calidad normal para que su fuerza y su resistencia a las fracturas sean mayores. Estudios histomorfométricos han confirmado que el tratamiento con bisfosfonatos produce hueso nuevo de calidad normal, con una estructura laminar y una mineralización normales. En resumen, los bisfosfonatos actúan disminuyendo el recambio óseo, aumentando la densidad mineral ósea y reforzando el hueso, por lo que desempeñan un papel fundamental en la reducción del riesgo de fracturas. Aunque su mecanismo de acción sea similar, los resultados del estudio demuestran que no todos los bisfosfonatos tienen la misma eficacia.

Etidronato

Tiene un efecto positivo sobre la DMO lumbar y de fémur. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia sobre la fractura no vertebral.

Alendronato y risedronato

Efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral, disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral de administración semanal. Administración alendronato: 70 mg/semana, risedronato: 35 mg/semana.

Ibandronato

Efecto positivo en la DMO lumbar y femoral, disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, tiene la comodidad de su administración mensual. Administración: 150 mg/mensual.

Ac. zoledrónico

De administración anual *iv*, disminuye el riesgo de fractura vertebral y de cadera. Administración: 5 mg *iv*/anual.

Dexmosuban

La importancia del RANK ligando en la biología del osteoclasto.

El RANK ligando se ha identificado como el mediador primario de la formación, función y supervivencia del osteoclasto.

El polipéptido RANK ligando es un tipo de proteína transmembrana que se une al receptor de superficie de células expresadas, incluyendo el osteoclasto. Además se expresa en progenitores osteoclásticos, en condrocitos, en células epiteliales de la glándula mamaria y en células trofoblásticas.

Cuando el RANK ligando se une al receptor RANK se determina la maduración de osteoclasto prefusión a osteoclasto multinucleado y finalmente a osteoclasto activado.

La osteoprotegerina (OPG) neutraliza el efecto del RANK ligando, conduciendo a la inhibición de la reabsorción del hueso, es, por lo tanto, un importante inhibidor de la diferenciación y función del osteoclasto.

La expresión de RANK ligando y OPG están coordinadas en regular la reabsorción del hueso y la densidad de una forma positiva y negativa para controlar el estado de activación del RANK en el osteoclasto.

La OPG impide la unión del RANK ligando al receptor RANK en la superficie del osteoclasto y del precursor del osteoclasto, inhibiendo la formación y función del osteoclasto, con la supresión de la reabsorción ósea y afectando a la supervivencia del osteoclasto induciendo a una apoptosis del osteoclasto maduro.

En estudios ha demostrado un incremento en la DMO y una reducción en la tasa de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales la administración es por vía subcutánea cada seis meses.

Este fármaco, de momento, no está comercializado en la Unión Europea.

Acción de los fármacos anabólicos en la remodelación ósea

El único fármaco osteoformador disponible en este momento es la PTH.

Su administración intermitente actúa sobre todo en la estimulación de la formación ósea.

Disponemos de dos productos, teriparatida (fragmento 1 - 34 de la molécula) y la molécula intacta o PTH 1 - 84; la administración subcutánea produce un incremento de la DMO y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y posiblemente también en el de fracturas no vertebrales.

Administración: PTH 1 - 34: 40 UI/día durante 24 meses
PTH intacta: 100 ug/día durante 24 meses

Ranelato de estroncio

Es el primer tratamiento de la osteoporosis que actúa aumentando la formación de hueso y reduciendo la resorción ósea de forma simultánea: un mecanismo de acción dual que permite reequilibrar el remodelado óseo a favor de la formación ósea.

El ranelato de estroncio ofrece las propiedades de los agentes antirresortivos y osteoformadores en uno. Aunque de una menor potencia comparativamente con los antirreabsortivos y los osteoformadores.

Produce un incremento en la DMO y reduce el riesgo de fracturas, tanto vertebral, como no vertebral y de cadera. Administración: 2 g/día.

El tratamiento de la osteoporosis debe individualizarse en cada caso. Teniendo en cuenta el objetivo principal del mismo, que es la prevención de la fractura, siendo secundarios aumentar la DMO o frenar la reabsorción ósea. Por lo que debemos considerar un fracaso en el tratamiento, y, por lo tanto replantearlo con otro fármaco del mismo o diferente grupo, si a pesar de la estabilidad o mejoría de la DMO el paciente se fractura en pleno tratamiento y cumplimiento del mismo.

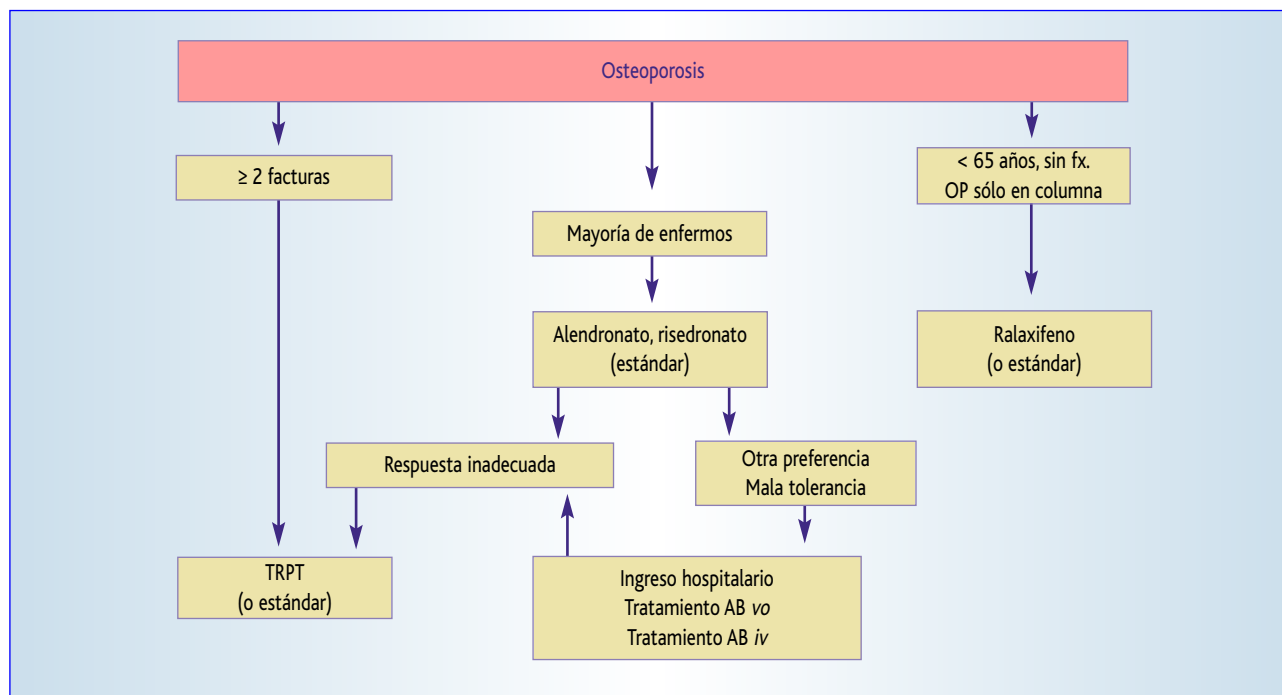


Fig. 1. Esquema de tratamiento de la SEIOMM.

El esquema de la SEIOMM nos ayuda a la hora de plantearse el tratamiento (Fig. 1).

Páginas principales a consultar

SEIOMM www.seiommm.org

En la Sociedad Española de Medicina Interna existe el grupo de trabajo de Osteoporosis, al que podéis entrar a través de la página de la sociedad y a continuación en la de grupos de trabajo. Invitándoos a que forméis parte de este grupo de trabajo.

SEMI www.fesemi.org Foro del grupo de trabajo se OP de SEMI
 SEMERGEN www.semergen.es
 SECOT www.secot.es
 SER www.ser.es
 SEEN www.seen.es
 SEFRAOS www.sefraos.com
 AEEM www.aeem.es
 NOF www.nof.org
 ASBMR www.asbmr.org
 IOF www.osteofound.org
 IBMS www.ibmsonline.org
 ECTS www.ectsoc.org
 ISCD www.iscd.org

Bibliografía

- Marcus R, Feldman D, et al. Osteoporosis. 3ª Edition. Volume I. Editorial: Elsevier.
- Kanis Ja, Dawson A, et al. Cost-effectiveness of preventing hips fractures in the general female population. *Osteoporosis int* 2001; 12:356-61.
- Cummings SR, Bates D, et al. Clinical Use of bone Densitometry. *JAMA*, October 16,2002-Vol. 288,nº15.1889-1896.
- FRAX Identifying people at high risk of fracture. International Osteoporosis Foundation.
- Gonzalez J, Gualiabens N, et al. Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Post-menopausica Glucocorticoidea y del Varón. SEIOMM. *Revista Clínica Española*. Vol 208.Extr 1.Mayo 2008.
- Sousa M, Gómez de Tejada MJ, et al. Papel del calcio y Vitamina D en el tratamiento de la Osteoporosis. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* Vol. 2.Nº 1.Marzo 2010.62-72.
- Raisz LG. Screening for Osteoporosis. *NEJM* 353;2 July 14, 2005.
- Sosa M. Protocolos en Osteoporosis. *Revista Clínica Española*. Vol 209.Febre 2009.
- Cummings SR, San Martin J M.D.,et al. Denosumab for Prevention of Fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 361;8. Augst 20-2009.
- Smith MR P.h. D. ,Egerdie B, et al. Denosumab in men receiving androgen -deprivation Therapy for prostate cancer. *NEJM*.361;8. August 20,2009.
- Bischoff-Ferrary HA, Willett WC. Fracture prevention with Vitamie D supplementation. *JAMA*, May 11,2005-Vol 293. Nº 18. Pag 2257-2264.
- Canalis E, Giustina A, et al. Mechanisms of anabolic Therapy for Osteoporosis. *NEJM* 357; 9. Augt 30,2007. Pag 905-916.

Valoración geriátrica de un paciente ingresado en un hospital de agudos

F. Formiga

UFISS de Geriatria. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Fundamentos

La valoración geriátrica global es un proceso multidimensional e interdisciplinar que pretende cuantificar las capacidades y problemas médicos (físicos y mentales), funcionales y sociales del anciano con la intención de elaborar un plan exhaustivo para el tratamiento y seguimiento a largo plazo. La valoración geriátrica constituye la herramienta esencial de la geriatría en particular, y en general, un instrumento necesario para la correcta atención a los ancianos por los profesionales de todas las especialidades médicas, que atienden a pacientes ancianos.

El incremento de la pirámide poblacional y el desarrollo de alternativas a la hospitalización convencional comporta que un elevado porcentaje de los pacientes ingresados en los hospitales de agudos sean pacientes en edad avanzada, con una importante comorbilidad añadida y, en general, frágiles y graves. En todos estos pacientes, sin que sea un factor diferencial en el servicio en que estén ingresados, la valoración geriátrica debe realizarse desde un punto de vista global y es básico que se complemente la historia clínica con una correcta valoración de la situación social, funcional y cognitiva.

Pocos estudios dudan de la eficacia de la realización de una correcta valoración geriátrica en los hospitales de agudos y, por el contrario, la mayoría de ellos han demostrado su efectividad en términos de conseguir una menor pérdida funcional, una menor estancia hospitalaria, un porcentaje menor de nueva institucionalización al alta hospitalaria y de un posterior menor número de reingresos. Además dicha valoración deberá ser capaz de ayudarnos a conseguir, en el paciente agudo hospitalizado, un uso racional de las exploraciones y de los diversos servicios, y así mismo una adecuada planificación del alta hospitalaria.

¿A quién debe realizarse la valoración geriátrica global?

Alguno de los aspectos en los que no existe una respuesta clara y, por lo tanto, debe definirse es en qué grupo de pacientes ingresados en los hospitales de agudos debe realizarse una valoración geriátrica y, por otro lado, qué elementos debe incluir. Probablemente la respuesta a la primera pregunta es que debe realizarse a todos aquellos

pacientes en que al hacerlo se mejora la calidad asistencial dada, entendida como una actuación adecuada, ecuánime, accesible, aceptable, eficaz, eficiente, en que exista una continuidad en la asistencia y que dé satisfacción tanto al paciente como, y muy importante, al propio profesional sanitario. Y probablemente más que definir un grupo de edad en que deba realizarse, el paciente diana sería todo aquel paciente identificado como frágil, y esto significaría que debería de hacerse prácticamente a la mayoría de pacientes ingresados actualmente en los hospitales de agudos.

¿Qué elementos debe incluir una valoración geriátrica global?

No existen unos estándares de qué componentes debe incluir una adecuada valoración geriátrica en los hospitales de agudos, por ello en este artículo intentaremos reflexionar sobre ello. También somos conscientes de que algunas de las pruebas o clasificaciones recomendadas se diseñaron y validaron en niveles extrahospitalarios o en subgrupos de enfermedades.

Debe realizarse siempre unos mínimos (Fig. 1). Así nadie duda que debe incluir información sobre aspectos de la funcionalidad, y aunque puede ser muy útil recoger el antecedente de si el paciente realizaba actividades instrumentales (cocinar, comprar, conducir, etc.), ya sea de manera informal o con alguna escala, lo realmente indispensable es recoger la capacidad funcional previa con una escala cuantitativa para actividades básicas de la vida diaria como es el índice de Barthel (Tabla 1). Para evaluar el nivel cognitivo de los pacientes debe recogerse la información del cuidador principal de cómo era previamente el estado cognitivo del paciente y posteriormente realizar un primer cribaje con el *Short Portable Mental Status Questionnaire* (Tabla 2). En los pacientes con más de 4 fallos (deterioro cognitivo moderado) si se descarta la existencia de *delirium*, deberán ser evaluados previamente al alta con el Miniexamen cognitivo de Lobo (Tabla 3) que puntúa sobre 35 puntos (menos de 24 es indicativo de deterioro cognitivo en mayores de 65 años) y los pacientes en que se confirma dicho deterioro cognitivo deberán ser derivados a unidades específicas de estudio de demencia. Si ya existe un diagnóstico previo de demencia ayudará que apoyemos el diagnóstico con el estadio de la enfermedad según la escala de deterioro global (GDS - FAST) de Reisberg.

Tabla 1. Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria) (versión original)

Retrete:

- 10 **Independiente:** Entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte.
- 5 **Necesita ayuda:** Necesita ayuda para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse.
- 0 **Dependiente:** Incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

Traslado sillón-cama:

- 15 **Independiente:** No necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente.
- 10 **Mínima ayuda:** Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física (p. ej., la ofrecida por el cónyuge).
- 5 **Gran ayuda:** Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama.
- 0 **Dependiente:** Necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

Deambulaci3n:

- 15 **Independiente:** Puede usar cualquier ayuda (prótesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50 m o equivalente sin ayuda o supervisión.
- 10 **Necesita ayuda:** Supervisión física o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m.
- 5 **Independiente en silla de ruedas:** Propulsa su silla de ruedas al menos 50 m. Gira esquinas solo.
- 0 **Dependiente:** Requiere ayuda mayor.

Escalones:

- 10 **Independiente:** Capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisión, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo.
- 5 **Necesita ayuda:** Supervisión física o verbal.
- 0 **Dependiente:** Necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones.

Comentarios: Evalúa actividades básicas de la vida diaria, necesarias para la independencia en el autocuidado, su deterioro implica la necesidad de ayuda de otra persona. La evaluación de las actividades no es disf3rmica, por lo que permite evaluar situaciones de ayuda intermedia (útil para evaluar los progresos en un programa de rehabilitaci3n). Ésta es la versi3n popular y más utilizada en el ámbi to de la rehabilitaci3n y de la geriatría.

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versi3n: Baztán JJ, Pérez de Molino J, Alarc3n T, San Crist3bal E, Izquierdo G, Manzarbelúa J. Índice de Barthel: instrumento v3lido para la valoraci3n funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993;28:32-40.

Versi3n original: Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.

Tabla 2. Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer.
Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer

	Acierto	Error
1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (mes, día y año)	()	()
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	()	()
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?	()	()
4. ¿Cuál es su número de teléfono?	()	()
¿Cuál es su direcci3n? (si no tiene teléfono)		
5. ¿Qué edad tiene usted?	()	()
6. ¿Cuál es la fecha de nacimiento?	()	()
7. ¿Cómo se llama el rey de España?	()	()
8. ¿Quién mandaba en España antes del Rey?	()	()
9. Diga el nombre y los apellidos de su madre	()	()
10. Restar de 3 en 3 a partir de 20	()	()

0 - 2 errores: normal

3 - 7 errores: deterioro mental leve - moderado

8 - 10 errores: deterioro mental severo

Con baja escolarizaci3n se permite un error más.

Con estudios superiores se contabiliza con un error menos.

Comentarios: Al igual que el *Mini - Mental State Examination de Folstein* y el *Mini - examen cognoscitivo de Lobo* evalúa funci3n cognitiva, su alteraci3n indica únicamente que puede existir deterioro cognitivo, el cual puede ser una manifestaci3n de diversas enfermedades o síndromes (delirium, depresi3n, demencia, etc.). Es un test rápido de screening, su deterioro indica que debe profundizarse en la valoraci3n.

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versi3n: Baztán JJ, Pérez de Molino J, Alarc3n T, San Crist3bal E, Izquierdo G, Manzarbelúa J. Índice de Barthel: instrumento v3lido para la valoraci3n funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993;28:32-40.

Versi3n original: Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.

Tabla 3. Mini examen cognoscitivo de Lobo (MEC - 35)

Orientación temporal:						
Día	0					1
Fecha	0					1
Mes	0					1
Estación	0					1
Año	0					1
Orientación espacial:						
Hospital o lugar	0					1
Planta	0					1
Ciudad	0					1
Provincia	0					1
Nación	0					1
Fijación:						
Repita 3 palabras (repetir hasta que aprenda)						
Peseta	0					1
Caballo	0					1
Manzana	0					1
Concentración y cálculo:						
Si tiene 30 pesetas y me va dando de 3 en 3, ¿cuántas le van quedando?	0	1	2	3	4	5
Repita estos números: 5 - 9 - 2 (hasta que los aprenda)						
Ahora hacia atrás	0	1	2	3		
Memoria:						
¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?	0	1	2	3		
Lenguaje:						
Mostrar un bolígrafo, ¿qué es esto?	0					1
Repetirlo con el reloj	0					1
Repita esta frase: "En un trigal hay 5 perros"	0					1
Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?						
¿Qué son el rojo y el verde?	0					1
¿Que son un perro y un gato?	0					1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1	2	3		
Lea esto y haga lo que dice:						
CIERRE LOS OJOS						
Escriba una frase	0					1
Copie este dibujo	0					1
						
Total = Años escolarización = Deterioro cognitivo = < 23 puntos en población geriátrica con escolaridad normal. < 20 puntos en población geriátrica con baja escolaridad o analfabetismo.						

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Lobo A, Ezquerro J, Gómez-Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El minexamen cognoscitivo: un test sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1979;7:189-201.

Completaría el trípode inicial, junto a la valoración funcional y cognitiva, una mínima valoración social en que se identificara el cuidador principal, se preguntará por el estado civil del paciente, y la existencia o no de barreras arquitectónicas que dificulten el alta a domicilio; excepto en pacientes muy concretos no son necesarias escalas específicas de riesgo social.

Con datos de funcionalidad previa, cognición y edad, ya podemos definir un perfil que nos ayude a identificar a un grupo de pacientes en riesgo de deterioro funcional después de una enfermedad aguda que comporte una hospitalización. Sager et al. reportaron en 1996 el *Hospital Admission Risk Profile*, que da tres niveles de riesgo (bajo, intermedio o alto) según la

puntuación en los apartados de edad, la capacidad para instrumentales y en el Mini - Mental abreviado. De hecho, ya solamente con la información recibida por la capacidad funcional para básicas de la vida diaria previa al ingreso podemos tener un factor pronóstico en la mayoría de pacientes ancianos hospitalizados. En estudios con dos de las patologías que más frecuentemente comportan un ingreso hospitalario en el paciente anciano, como son la insuficiencia cardíaca o la fractura de fémur se ha descrito que la funcionalidad previa al ingreso es un buen predictor de mortalidad al año.

Esta valoración básica debe complementarse con una exploración para conocer el estado anímico, en la que no será nece-

Tabla 4. Escala de depresión geriátrica. *Geriatric Depression Scale de Yesavage* (versión abreviada de 15 preguntas)

Instrucciones:

Interrogar al paciente acerca de las siguientes cuestiones y escoger la respuesta más adecuada sobre cómo se ha sentido en las últimas 2 semanas. Marcar con un círculo la respuesta escogida y al final sumar la puntuación.

Si el Mini - Mental de Folstein es 14 puntos, la aplicación de la escala puede no ser variable (*J Am Geriatr Soc* 1994; 42:490).

	Sí	No
1. ¿Está usted básicamente satisfecho con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se aburre a menudo?	1	0
5. ¿Está usted animado casi todo el tiempo?	0	1
6. ¿Tiene miedo de que le vaya a pasar algo malo?	1	0
7. ¿Está usted contento durante el día?	0	1
8. ¿Se siente desamparado o abandonado?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa o en la habitación en vez de salir y hacer cosas nuevas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. ¿Cree que es estupendo vivir?	0	1
12. ¿Se siente usted inútil tal como está ahora?	1	0
13. ¿Se siente lleno de energía?	0	1
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	1	0

Puntuación total =

Puntuación: ≥ 5 indica probable depresión

El diagnóstico se debe confirmar evaluando los criterios DSM - IV de los diferentes trastornos depresivos.

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Martí D, Miralles R, Llorach I, García-Paleiro P, Esperanza A, Guillén J, Cervera AM. Trastornos depresivos en una unidad de convalecencia: experiencia y validación de una versión española de 15 preguntas de la escala de depresión geriátrica de Yesavage. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000;35:7-14.

Versión original de 15 ítems: Sheikh JI & Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, ed. *Clinica Gerontology: A Guide to Assessment and intervention*. New York: Haworth Press; 1985.

sario en nuestra opinión aplicar encuestas para depresión como el Yesavage (Tabla 4) y bastará con la valoración clínica, y se podrá preguntar sobre la autopercepción de salud en una pregunta simple sin necesidad de escalas complejas. Sí que será importante el estar alerta sobre el estado nutricional de nuestros pacientes, y probablemente será útil que además del peso y la talla, cuantifiquemos el riesgo con alguna escala. El riesgo nutricional se puede valorar mediante la versión abreviada del *Mini - Nutritional Assessment* (MNA-SF), que tiene un rango de puntuación de 0 - 14, valores por debajo de 11 identifican pacientes con mayor riesgo de malnutrición. Dicha escala permite complementar la información de los parámetros nutricionales clásicos, como el colesterol, número de linfocitos totales o albúmina que pueden estar alterados en relación con el proceso que provoca el ingreso. En un estudio con pacientes ingresados con fractura de fémur no se ha encontrado correlación entre estos parámetros nutricionales y el MNA - SF.

También será importante que los profesionales que atiendan pacientes de edad avanzada conozcan bien los diversos síndromes geriátricos (*delirium*, disfagia, caídas, inmovilidad, incontinencia, insomnio, etc.), para su prevención (básico) y tratamiento si aparecen. El campo de las úlceras de decúbito es un claro ejemplo donde las actuaciones multidisciplinares correctas han conseguido importantes avances desde hace años.

En el paciente anciano es frecuente la coexistencia de diversas patologías diferentes a la que ha motivado el ingreso; es por ello que la cuantificación de la comorbilidad con un índice como el de Charlson (Tabla 5) será útil para dar una idea de la complejidad de los pacientes. Además existe una gran prevalencia de polifarmacia y riesgo de reacciones adversas a los medicamentos, junto a patologías infra o mal tratadas (osteoporosis, insuficiencia cardíaca, etc.); por ello será importante revisar y mejorar al máximo la calidad y la necesidad de la medicación prescrita al anciano.

A la exploración física habitual será importante añadir información sobre la vista, el oído, la boca, la piel y la detección sistemática de la posible existencia de hipotensión ortostática. En los pacientes en que sea factible habría que valorar si existen alteraciones de la marcha.

También será importante y necesario el aprender a identificar los pacientes con enfermedades crónicas en fase terminal (demencia, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc). Es básico mejorar al máximo la atención en el momento del final de la vida con un aceptable manejo de los principios del tratamiento paliativo, evitando al máximo la futilidad y respetando en lo posible los deseos previos del paciente.

Tabla 5. Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencia de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: incluye evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/d objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatías crónicas moderadas/severas: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total)=	
Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión: Charlson M, Pompei P, Alas KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. <i>J Chron Dis</i> 1987;40:373-83.	

Además los profesionales sanitarios que atiendan a pacientes ancianos deberán ser expertos en la enfermedad que motive el ingreso y conocer las recomendaciones específicas de las diversas sociedades para el paciente anciano. Estos pacientes deben beneficiarse de estar incluidos en protocolos y algoritmos diagnósticos y de tratamiento que ayuden a reducir la variabilidad. No obstante, en el paciente anciano frágil, más que en cualquier otro paciente, frecuentemente habrá que saber individualizar y tener precaución al aplicar los indicadores de calidad en los pacientes frágiles incorporando el hábito de comentar estos pacientes en la sesión clínica. Finalmente, además de planificar el alta, habrá que saber comentar con los cuidadores las diversas posibilidades diagnósticas y terapéuticas; y ser receptivos a sus opiniones.

La valoración descrita debería realizarse en todos los niveles de hospitalización de agudos, y una vez realizadas deben quedar reflejadas en el informe de alta de los pacientes.

Estas recomendaciones deben ser entendidas dentro de un modelo actual donde el paciente de edad avanzada está ingresado durante varios días en el hospital de agudos, y posteriormente es dado de alta a su domicilio habitual y/o a otros destinos pero no a unidades de subagudos; si existieran estas unidades probablemente sería el lugar idóneo donde poder completar adecuadamente la valoración geriátrica y realizar intervenciones apropiadas.

Bibliografía

- González Montalvo JJ, Gutiérrez Rodríguez J, Alarcón Alarcón MT. Aplicación de la valoración geriátrica para el correcto uso de niveles asistenciales en la atención del anciano. Propuesta de un diagrama objetivo de toma de decisiones. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998;33:115-120.
- Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM, Fortinsky RH, Kowal J. A randomized trial of care in a hospital medic unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med* 1995;332:1338-44.
- Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984;311:1664-70.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Med State Med J* 1965;14:61-5.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433-41.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Díaz JL, De la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999;112:767-774.
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiat* 1982;139:1136-9.

Evaluación del *Delirium* en el paciente anciano. Diagnóstico diferencial con la demencia

F. Formiga

UFISS de Geriátria. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Introducción

El *delirium* o síndrome confusional agudo es uno de los trastornos mentales orgánicos más frecuentes, que puede aparecer en personas de todas las edades, pero mayoritariamente en los pacientes de mayor edad en el momento de un ingreso hospitalario.

Epidemiología

La frecuencia de presentación de *delirium* es muy variable, habiéndose descrito que entre el 10% y el 56% de los ancianos puede presentarlo durante un ingreso hospitalario. Los porcentajes de prevalencia de *delirium* son en todos los estudios más altos en las personas de mayor edad y varían según las características de los pacientes, del lugar donde se realiza el estudio (unidad de cuidados intensivos, hospitalización convencional, etc.) y de la sensibilidad e intensidad del método de detección empleado. En un interesante estudio multicéntrico realizado en nuestro país se ha estudiado la prevalencia de *delirium* mediante la técnica de un corte transversal en pacientes ingresados en Unidades de Hospitalización de Medicina Interna por enfermedad no quirúrgica y en horario diurno, destacando que el 25,4% de los pacientes presentaban *delirium* en el momento de la valoración.

Características clínicas

El *delirium* consiste en un síndrome clínico caracterizado por una alteración aguda o subaguda de la conciencia/atención y de las capacidades mentales, con una tendencia a las fluctuaciones a lo largo del día, predominando en diversos estudios en forma de una mayor presentación después de la puesta del sol. Este trastorno acostumbra a ser en principio reversible, de corta duración y suele acompañarse de manifestaciones asociadas a alteraciones del ciclo vigilia - sueño, del comportamiento psicomotor y de las emociones.

En ocasiones un cuadro prodrómico puede preceder en algunas horas o días al *delirium* establecido. Las características clínicas del cuadro establecido de *delirium* pueden estar enmarcadas por los trastornos que siguen:

- Trastorno en la atención: el paciente durante la entrevista aparece con falta de concentración y se distrae por cualquier cosa, no logra fijar su mente en nada.

- Comienzo agudo y curso fluctuante: el cuadro se establece en pocas horas o días, y el curso de forma muy característica es fluctuante, pudiendo ocurrir que a lo largo del mismo día, incluso de la misma entrevista, el paciente en unos momentos reúna los criterios de delirio y en otros no. Junto al anterior son dos de las características claves en la clínica del *delirium*.
- Trastornos de la percepción: pueden existir alucinaciones, errores de identificación e ideas delirantes; así como macropsias y micropsias, donde el paciente tiene la percepción que los objetos o personas que ve son de tamaño distinto al que en realidad tienen.
- Trastorno cognitivo: son habituales las alteraciones de la memoria inmediata y de trabajo, del lenguaje y de la desorientación temporo - espacial.
- Cambios en el nivel de conciencia: el paciente con *delirium* puede presentar estados de hiperalerta o de hiperalerta.
- Trastornos psicomotores: podemos encontrarnos con pacientes que presentan un estado psicomotor hiperactivo, hipoactivo o mixtos. Los estados hipoactivos pasan más fácilmente desapercibidos y son a menudo infra-diagnosticados.

Diagnóstico

El diagnóstico del *delirium* es básicamente clínico, siendo los criterios clínicos más utilizados los del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM IV) (Tabla 1). No obstante, la herramienta diagnóstica más frecuente es el *Confusion Assessment Method* (CAM) (Tabla 2), tal vez por ser rápida y no requerir que sea realizada por médicos especialistas, sino que puede ser empleada por el personal de enfermería.

Etiopatogenia

La fisiopatología del *delirium* es aún poco conocida, seguramente debido a que no existe un buen modelo experimental. Se ha descrito la participación de estructuras corticales y subcorticales con afectación de la sustancia blanca y de las proyecciones tálamo - corticales. Actualmente la hipótesis con la que más se trabaja en la patogénesis del *delirium* es la que combina el papel de los neurotransmisores, y de la inflamación.

**Tabla 1. Criterios clínicos para *delirium* del
*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)***

- A.- Alteración de la conciencia con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B.- Cambio de las funciones cognitivas (como déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de alteraciones perceptivas, que no se explica por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.
- C.- La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D.- Existen indicios a través de la historia clínica, la exploración física o de las pruebas de laboratorio, de que la alteración es un efecto fisiológico directo de: enfermedad médica, inducido por sustancias o medicamento (uso, abuso, privación), exposición a un tóxico o debido a múltiples etiologías.

Etiología. Factores predisponentes y desencadenantes

El *delirium*, como otros grandes síndromes geriátricos, es un buen ejemplo de síndrome multifactorial. Si se busca bien, se identifica al menos una causa en el 80 - 95% de los casos y con mucha frecuencia existen varias causas, simultáneas o encadenadas.

El primer factor predisponente es la propia hospitalización, que por sí misma y unida a otras características frecuentemente presentes (aislamiento, cuidados intensivos, cambios de habitación, falta de elementos de orientación y de estímulo sensorial, y la presencia de restricciones físicas) hacen al paciente anciano hospitalizado especialmente vulnerable ante el *delirium*. Entre los otros factores predisponentes más destacados se encuentran: la edad, el déficit cognitivo, los fármacos, las alteraciones en los órganos de los sentidos, los trastornos del ánimo, la comorbilidad, la deshidratación, la cirugía por proceso agudo no electiva y un bajo nivel de sodio. En cuanto a los factores precipitantes o desencadenantes, los más frecuentes en los pacientes hospitalizados son las infecciones y los fármacos (administración o privación de fármacos psicoactivos y la administración de fármacos anticolinérgicos).

En definitiva, la instauración del *delirium* se produce por la interacción de factores predisponentes y precipitantes. Si un paciente tiene pocos factores de riesgo deberán actuar uno o varios factores precipitantes de peso para que aparezca el *delirium*; sin embargo, si el paciente reúne una gran cantidad de factores predisponentes el factor precipitante puede ser mucho más banal: un simple cambio de habitación o incluso un cambio de ubicación dentro de la propia habitación. En la Tabla 3 se muestra esta idea de manera gráfica y en la Tabla 4 se muestran los principales factores favorecedores y desencadenantes.

Aproximación diagnóstica

Será básico realizar una completa anamnesis dando gran importancia a la figura del cuidador principal, una exploración física general y neurológica detallada, y una revisión exhaustiva del tratamiento farmacológico. Finalmente habrá que individualizar según cada caso la realización de determinadas pruebas complementarias especialmente en los casos en que la etiología no se ha podido establecer (p. ej., introducción o retirada de benzodiazepinas) y recordando siempre que el *delirium* puede ser la presentación atípica de numerosas enfermedades.

Curso y pronóstico. *Delirium* versus demencia

El curso y el pronóstico de un episodio de *delirium* variarán dependiendo en buena medida de los factores predisponentes y precipitantes que lo hayan provocado. Sí es evidente que el *delirium* por sí mismo ensombrece el pronóstico de los que lo sufren con respecto a otros pacientes con el mismo estado clínico basal que no lo desarrollan. Aunque en principio el cuadro de *delirium* se consideraba reversible, actualmente se ha demostrado que sólo un bajo porcentaje de los ancianos hospitalizados que han sufrido *delirium* es dado de alta con el cuadro totalmente resuelto. Además el *delirium* tiene unas complicaciones a corto plazo, durante el período de ingreso hospitalario: aumento de caídas, incontinencia, úlceras por presión, desconexión de catéteres, dehiscencias de suturas y se asocia a un incremento de la mortalidad y estancia hospitalaria. También en el *delirium* existen unas importantes consecuencias a largo plazo, como un aumento del porcentaje de pacientes que requieren ser institucionalizados, una mayor progresión de pacientes al diagnóstico de novo de demencia, un mayor deterioro funcional y finalmente un aumento de la mortalidad a largo plazo.

***Delirium* y mortalidad**

La mortalidad asociada al *delirium* varía ampliamente entre los estudios realizados.

Así, la mortalidad en los ancianos ingresados en el hospital en unidades convencionales oscila según las series entre el 5% y el 63,6%. El impacto del *delirium* sobre la mortalidad se prolonga en el tiempo. De este modo, hasta el 60,9% de los ancianos dados de alta del hospital que han tenido un episodio de *delirium* han fallecido al año de seguimiento. La mortalidad diferida a largo plazo es mayor en los pacientes que han tenido *delirium* y no se ha resuelto al alta hospitalaria que en aquellos que han tenido *delirium*, pero al alta se ha resuelto completamente.

***Delirium* y demencia**

Los pacientes ancianos no se "demencian" bruscamente. La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro adquirido, habitualmente progresivo y persistente de la función cognitiva con repercusión en las actividades de la vida diaria del individuo. Los dos tipos más prevalentes de demencia son, por orden de frecuencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV). La prevalencia e incidencia

Tabla 2. Confusion Assessment Method (CAM).
El diagnóstico de *delirium* por el CAM requiere la presencia de la 1 y la 2 más alguna de las otras dos (3 y/o 4).

1. Inicio agudo y curso fluctuante

Viene indicado por responder de forma afirmativa a las siguientes cuestiones:

- ¿Hay evidencia de un cambio del estado mental del paciente con respecto a su estado previo hace unos días?
- ¿Ha presentado cambios de conducta el día anterior, fluctuando la gravedad?

2. Inatención

Viene indicado por responder de forma afirmativa a las siguientes cuestiones:

- ¿Presenta el paciente dificultades para fijar la atención? (p. ej., se distrae fácilmente, siendo difícil mantener una conversación; las preguntas deben repetirse, persevera en una respuesta previa, contesta una por otra o tiene dificultad para saber de qué estaba hablando).

3. Desorganización del pensamiento

Viene indicado por responder de forma afirmativa a las siguientes cuestiones:

- ¿Presenta el paciente un discurso desorganizado e incoherente, con una conversación irrelevante, ideas poco claras o ilógicas, con cambios de tema de forma impredecible?

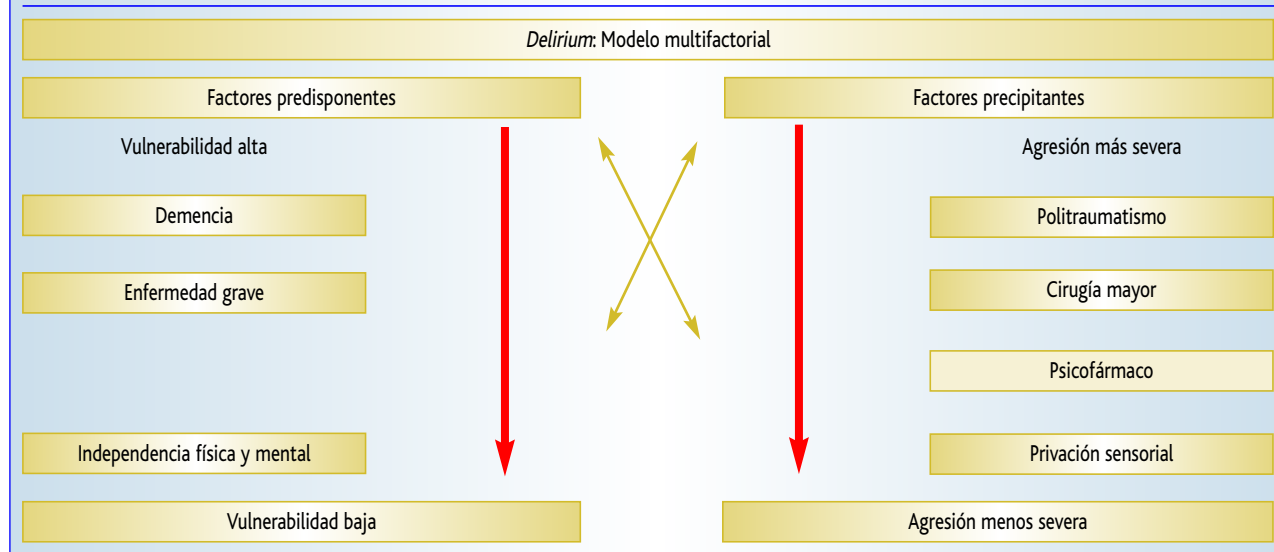
4. Alteración del nivel de conciencia

Viene indicado por responder de forma afirmativa a otra posibilidad diferente a un estado de "alerta normal" en la siguiente cuestión:

- ¿Qué nivel de conciencia (como capacidad de ser influido por el entorno) presenta el paciente?

1. Alerta (normal)
2. Vigilante (hiperalerta)
3. Letárgico (inhibido, somnoliento)
4. Estuporoso (difícil despertarlo)
5. Comatoso (no se despierta)

Tabla 3. Modelo multifactorial del *delirium*



de demencia aumenta con la edad. A pesar de esta alta prevalencia, la demencia está infradiagnosticada, sobre todo en estadios leves y moderados y generalmente se tarda una media de 5 años desde el inicio de los síntomas hasta que se diagnostica. Cuando un paciente presenta síntomas de alarma que sugieren una demencia es básico el comprobar que existe un deterioro cognitivo mediante entrevista, exploración física, neurológica y mental, que incluya tests estructurados y valoración de la situación funcional. Siempre es necesario comprobar la información con un cuidador. Deberemos realizar pruebas complementarias para intentar obtener un diagnóstico etiológico y descartar comorbilidad asociada. Así, se necesitará una prueba de imagen

(TAC, RM), determinación de hormonas tiroideas, vitamina B12, folatos, serología luética. El test neuropsicológico más usado en nuestro medio es el Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC), adaptación del Mini Mental de Folstein (MSSE) a la población española. La presencia de alteraciones en la exploración física o neurológica orienta hacia la causa del deterioro cognitivo y ayuda establecer la fase de demencia. La realización de otras pruebas debe hacerse de acuerdo con la clínica (EEG, punción lumbar), y/o en el curso de estudios de investigación.

El diagnóstico de una demencia es fundamentalmente clínico y debe ajustarse a criterios estandarizados (Tabla 5). Los obje-

Tabla 4. Principales factores predisponentes y desencadenantes

Factores predisponentes	Factores desencadenantes
Características demográficas: – Edad 65 años o más – Varón Fármacos: – Tto. con múltiples psicotropos – Polimedicación (anticolinérgicos, antiarrítmicos, analgésicos) – Abuso de alcohol Estado cognitivo: – Demencia – Deterioro cognitivo – Historia previa de <i>delirium</i> Trastornos del ánimo: – Depresión – Ansiedad	Fármacos: – Hipnóticos – Narcóticos – Anticolinérgicos – Polimedicación – Deprivación de drogas, fármacos o alcohol Enfermedades neurológicas primarias: – ACV – Hemorragia intracraneal – Meningitis o encefalitis Patología intercurrente – Infecciones – Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico
Factores predisponentes	Factores precipitantes
Comorbilidad: – Enfermedades graves – Pluripatología – Enf. crónica renal o hepática – ACV previos – Enfermedades neurológicas – Trastorno metabólico – Fractura o trauma – Enfermedad terminal – HIV positivo Estado funcional: – Déficit funcional, dependencia – Síndrome de inmovilidad – Historia de caídas Deprivación sensorial: – Déficit visuales – Déficit auditivos Trastornos en la ingesta: – Deshidratación – Desnutrición	Enfermedades agudas severas: – Fiebre – Hipoxia – Dolor – Desnutrición – Alteraciones metabólicas – Cirugía Ambientales: – Ingreso en UCI – Restricciones físicas – Sonda vesical – Múltiples procedimientos – Estrés emocional Trastornos del sueño

tivos actuales del tratamiento son retrasar el deterioro cognitivo y la progresión de la enfermedad, conservar la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria y controlar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. Las

medidas no farmacológicas (rehabilitación cognitiva y conductual) constituyen la base del tratamiento de las demencias y con frecuencia deben ser complementadas con medidas farmacológicas como en la enfermedad de Alzheimer (anticolines-

Tabla 5. Criterios diagnósticos del DSM - IV para la demencia tipo Alzheimer

- A) El desarrollo de múltiples déficits cognitivos manifestados a la vez por:
 1. Alteración de la memoria (capacidad alterada en aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).
 2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - a) Afasia (alteración del lenguaje).
 - b) Apraxia (alteración de la capacidad de realizar actividades motoras a pesar de una función motora intacta).
 - c) Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificar objetos a pesar de una función sensorial intacta).
 - d) Alteración en la función ejecutiva (por ejemplo, planificar, organizar, secuencias, abstraer).
- B) Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 causan una alteración significativa en el funcionamiento social o laboral, y representan una disminución significativa respecto al nivel previo de funcionamiento.
- C) El curso se caracteriza por un inicio gradual y una disminución cognitiva continuada.
- D) Los efectos cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes:
 1. Otras condiciones del sistema nervioso central que causan déficit progresivos en la memoria y la cognición (por ejemplo, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia a presión normal, tumor cerebral).
 2. Condiciones sistémicas que se conocen como causa de demencia (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, deficiencia de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por HIV).
 3. Condiciones inducidas por sustancias.
 4. Otras alteraciones instrumentales.
- E) Los déficits no acontecen exclusivamente durante el curso de un *delirium*.
- F) La alteración no es mejor explicada por otra alteración (por ejemplo, alteración depresiva mayor, esquizofrenia).

terásicos, memantina) o cuando los síntomas conductuales y psicológicos así lo requieren.

El estado cognitivo puede deteriorarse en los ancianos que han tenido un episodio de *delirium*. Así, se ha descrito que la puntuación del *Mini Mental State test de Folstein* disminuye al cabo de un año de un episodio de *delirium* una media de 5 puntos en aquellos pacientes con demencia previa, descenso más acusado en comparación con el descenso de 3 puntos en los que no tienen demencia. En estudios de seguimiento a medio plazo se ha reportado que el tener *delirium* puede indicar una mayor posibilidad de realizar el diagnóstico de demencia. Se ha estimado que la incidencia anual de demencia en los ancianos que han tenido un episodio de *delirium* es del 18,1%, mientras que aquellos que no han tenido *delirium* tienen una incidencia de 5,6% anual.

Prevención

Es básico que se incorporen en la práctica clínica diaria los conocimientos precisos que nos permitan identificar los factores predisponentes y los posibles desencadenantes de *delirium*.

Prevención no farmacológica

Una correcta prevención no farmacológica sería aquella que contemple un ambiente adecuado, de fácil orientación, con ausencia de ruido y en el que no haya cambios injustificados de ubicación ni de personal que esté al cuidado del paciente.

Será básico la información a los familiares y/o acompañantes, con una actitud empática, proponiéndoles la incorporación de objetos personales (fotos, etc.) y la necesidad de acompañamiento de estos pacientes durante el ingreso hospitalario. Por parte del personal que atiende al paciente son importantes actitudes como llamarle por su nombre, hablar con tono de voz tranquilo, mensajes cortos y sencillos, manteniendo la vista para reforzar la comunicación verbal y la no verbal. Además habrá que recordar el lugar y el día en que vivimos (colocar calendarios, relojes), mantener al máximo su capacidad de visión y audición (gafas, audífonos) y explicarle todo aquello que vayamos a hacerle en cada momento, aunque pensemos que no nos entienda. Dos aspectos prácticos y útiles son el mantener la cama con cierto grado de incorporación (unos 45º, a ser posible) y dejar una luz encendida a lo largo de la noche.

Prevención farmacológica

Actualmente no disponemos de un buen fármaco profiláctico para el *delirium* y hasta hace poco no disponíamos de ningún estudio al respecto. Basándose en el conocimiento del déficit colinérgico en la patogenia del *delirium*, tres estudios recientes con fármacos Inhibidores de la acetil colinesterasa han evaluado su eficacia. Se trata de estudios iniciales, con escaso número de pacientes, y aunque no se comprueba dicho beneficio en la prevención de *delirium*, en alguno de ellos sí que se aprecia una tendencia positiva hacia ello. Otros autores han evaluado la utilización de neurolépticos para el tratamiento preventivo farmacológico. Se ha descrito una reducción en la

severidad y duración del *delirium*, aunque sin conseguir una reducción en la incidencia de aquellos pacientes ingresados por fractura de fémur que fueron tratados con dosis bajas de haloperidol de forma profiláctica.

Tratamiento

El *delirium* puede instaurarse clínicamente a pesar de haber efectuado, de forma correcta, cada uno de los procedimientos previamente descritos para prevenirlo, mientras que en otras ocasiones puede manifestarse al no haber seguido una sistemática correcta, de identificación del riesgo ni de prevención del mismo. Por todo ello, el tratamiento del *delirium* lo hemos de iniciar con todas las medidas expresadas en el apartado de prevención no farmacológica y ampliarlo con nuevas estrategias a nivel no farmacológico, y a nivel farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

Una vez instaurado el *delirium*, lo primero y básico será intentar mantener la seguridad del paciente preservando en la medida de lo posible su funcionalidad. Será útil intentar tranquilizar al paciente y evidentemente a su familia, a la que debemos explicar lo que le está ocurriendo. Además hay que tener en cuenta que los familiares pueden ser muy útiles, no sólo en la prevención del *delirium*, sino también en la resolución del mismo con su labor de compañía y orientación al paciente.

Así el tratamiento no farmacológico debe ir dirigido a preservar la integridad física del paciente, utilizando medidas de protección (barandas, cojines, etc.), y a prevenir posibles complicaciones (úlceras, broncoaspiraciones, caídas, etc.). Las sujeciones mecánicas deberían ser evitadas, sólo utilizándolas en caso de riesgo evidente y no controlable con otras medidas, dado que, además de agravar el *delirium* y la agitación, incrementan el riesgo de fracturas, lesiones y muerte. Otro aspecto básico es el no descuidar una correcta hidratación.

Tratamiento farmacológico

Por un lado, deberá tratar en lo posible los factores desencadenantes (tratamiento etiológico), y, por otra parte, deberá intentar controlar la sintomatología del *delirium* (tratamiento sintomático). En ocasiones, el etiológico debe preceder al sintomático y, en otras, el sintomático al etiológico; sin embargo, lo más frecuente es que ambos tratamientos se apliquen de forma conjunta.

Cuando sea necesario el tratamiento farmacológico, el grupo farmacológico de primera línea recomendado actualmente en el tratamiento del *delirium* son los neurolepticos. Así, dentro de los neurolepticos típicos el haloperidol se considera el de primera elección por tener algunas ventajas, como menores efectos anticolinérgicos y sedantes, y tener la posibilidad de poder administrarlo por la vía oral y la parenteral. En referencia a los neurolepticos atípicos, especialmente la risperidona y en menor lugar la olanzapina y quetiapina, presentan la misma efectividad en el control de síntomas conductuales, observán-

dose menos efectos secundarios y menor morbilidad. Recordar que en general las benzodiacepinas deben ser evitadas. Sólo estarían indicadas en algunos casos de *delirium*: abstinencia alcohólica, privación de benzodiacepinas, cuadros de intolerancia a neurolepticos (antecedentes de síndrome neuroleptico maligno), o en caso de convulsiones.

Bibliografía

- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157-65.
- Formiga F, Marcos E, Sole A, Valencia E, Lora-Tamayo J, Pujol R. Síndrome confusional agudo en pacientes ancianos ingresados por patología médica. *Rev Clin Esp* 2005;205:484-8.
- Formiga F, Marcos E, Olmedo C, Ramón JM, López-Soto A, Pujol R. Factores favorecedores de la aparición de cuadro confusional agudo en pacientes mayores de 84 años con fractura de fémur. *Med Clin (Barc)* 2005;124:535-7.
- Álvarez-Fernández B, Gómez-Huelgas R. Síndrome confusional agudo en el paciente hospitalizado. En: López Soto A, Formiga Pérez F, Ruiz Hidalgo D, Duaso Magaña E, editores. *Clínicas en Geriátrica Hospitalaria*. Barcelona, 2006: p. 29-42.
- Formiga F, San José A, López-Soto A, Ruiz D, Urrutia A, Duaso E. Prevalencia de delirium en pacientes ingresados por patología médica. *Med Clin (Barc)* 2007;12:571-4.
- Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992;161:843-45.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Ed (DSM-IV-R). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying Confusion: The confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113:941-8.
- Enric Duaso Magaña. Delirium. En Rey A, editor. *Emergencias neurológicas*. Masson. Barcelona, 2005: p.1-18.
- Ruiz. D. Pronóstico del síndrome confusional agudo en ancianos. *Rev Mult Ger* 2007;17:685-9.
- Duaso E, Formiga F, López-Soto A, Mañas M, Gómez N. Prevención y tratamiento del delirium. *Rev Mut Ger* 2007;17:83-8.
- Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalised older patient. *N Engl J Med* 1999;340:669-76.
- Mc Khann C, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, García JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crok T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.
- Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:653-9.

Aproximación diagnóstica al coma

F. Alonso - Frech

Servicio de Neurología.

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

Coma: definición, diagnóstico diferencial y fisiopatología

El coma se define como un estado caracterizado por la ausencia completa de respuesta a estímulos (o bien, si existen, estas respuestas son inadecuadas). El paciente permanece con los ojos cerrados, no puede ser despertado y no tiene conocimiento de sí mismo ni del entorno que le rodea. Para establecer el diagnóstico de coma, esta situación debe prolongarse por más de una hora.

Esta definición encierra dos conceptos (capacidad de despertar y conciencia) claves para comprender la fisiopatología del coma y establecer una delimitación estricta con otros estados. Para que exista conciencia debe existir integridad del córtex cerebral, ya que es en los hemisferios cerebrales donde se integra el contenido del conocimiento de uno mismo y del entorno. Por otra parte, el córtex cerebral necesita de la activación de estructuras inferiores, como son los núcleos talámicos mediales y el sistema reticular activador ascendente que se alberga en el tronco cerebral, a nivel del tegmento pontino y del tectum mesencefálico.

De estos breves conceptos anatómico - fisiológicos se deduce que, cualquier situación que ocasione una supresión de la función o un daño estructural amplio del sistema reticular activador o de los núcleos de proyección o de la corteza cerebral, puede dar lugar a una situación de coma.

Hay un continuum entre el estado de vigilia y el coma. En ocasiones el empleo de cierta terminología puede dar lugar a confusión, por lo que, como se verá más adelante, es preferible el cuantificar la situación del paciente mediante escalas objetivas a utilizar determinados conceptos como los que se definen a continuación:

- Somnolencia: estado semejante al sueño fisiológico.
- Obnubilación: reducción del nivel de conciencia, el paciente puede ser despertado pero responde tardíamente a los estímulos verbales.
- Estupor: reducción del nivel de conciencia, el paciente precisa estímulos vigorosos para responder, volviendo a un nivel de conciencia bajo si se le deja de estimular, las respuestas a órdenes verbales pueden estar ausentes.

Por otra parte, el coma es una situación dinámica, siendo muy infrecuente una situación de coma crónico, ya que lo habitual

es que, según se ilustra en la Figura 1, tras un coma al que se puede llegar de manera progresiva o tras un daño cerebral agudo, se evolucione bien hacia la recuperación del paciente, con mayor o menor grado de dependencia y de conciencia o bien al fallecimiento. Es, por tanto, importante conocer con propiedad estas situaciones evolutivas del coma y su pronóstico:

- **Estado vegetativo:** Estado caracterizado por presencia de vigilia, pero con ausencia de conciencia propia o del entorno. Existen ciclos de vigilia y sueño y el paciente puede realizar movimientos pero sin propósito alguno. Hay respuestas reflejas pero no conscientes a los diversos estímulos. Se denomina estado vegetativo persistente cuando se prolonga por más de un mes y permanente cuando dura más de 3 - 12 meses (según el origen traumático o anóxico). La constatación de seguimiento ocular, respuesta a la amenaza o fijación ocular sostenida, sugiere evolución a un estado de mínima conciencia.
- **Estado de mínima conciencia:** Estado de vigilia en el que el paciente manifiesta conocimiento propio y del entorno, hay respuesta a órdenes simples, generalmente monosílabos o gestuales, los movimientos poseen una intención clara. La evolución suele ser favorable hacia estados de conciencia mayor y menor dependencia, pero también pueden cronificarse.
- **Estado de cautiverio:** El paciente posee un estado de conciencia intacto, pero sólo puede comunicarse mediante movimientos oculares y de parpadeo, ya que padece una tetraparesia y anartria por lesión del tectum.
- **Muerte cerebral:** Cese irreversible en las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de los hemisferios cerebrales como del tronco - encéfalo. El diagnóstico de muerte encefálica supone un acto de gran trascendencia ético - médica - legal, y su declaración exige retirar todas las medidas artificiales de soporte (incluida la ventilación) o realizar la extracción de órganos para trasplantar.

Etiología del coma

Cualquier situación que ocasione una supresión de la función o un daño estructural de las estructuras de las que depende la conciencia (córtex cerebral) o de las responsables de la activación de ésta (sistema reticular activador y núcleos talámicos de proyección) puede dar lugar a un coma.

Es más frecuente el origen funcional (60%) frente al estructural.

Tabla 1 Etiología del coma

Causas estructurales	Causas funcionales
Traumatismo craneoencefálico - Trauma directo - Daño axonal difuso Accidente cerebro vascular - Tálamo y ganglios basales - Mesencefálico/protuberancial - Trombosis de arteria basilar - Hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, hematoma epidural - Infarto maligno arteria cerebral media - Trombosis venosa cortical - Vasculitis - Apoplejía hipofisaria Tumores - Tumor del SNC - Carcinomatosis - Gliomatosis cerebri Infecciones - Meningitis bacteriana aguda - Encefalitis vírica - Malaria cerebral - Absceso, empiema cerebral - E. Creutzfeld - Jakob - Septicemia - Leucoencefalitis hemorrágica diseminada - Endocarditis embolígena Otras - Hidrocefalia aguda - Embolismo graso - Mielinolisis central pontina	Tóxicas - Alcohol - Drogas de abuso (opiáceos benzodiacepinas) - Insecticidas - Gases (monóxido de carbono) - Metales pesados Metabólicas - Anoxia - Hipercapnia - Hipoglucemia - Hiperglucemia - Hiponatremia - Hipernatremia - Hipercalcemia - Hipocalcemia - Uremia - Encefalopatía hepática - Mixedema - Tirotoxicosis - Addison - Cetoacidosis diabética - Coma Hiperosmolar - Alcalosis - Malnutrición severa Otras - Hipotermia - Hipertermia - Estado post - contusión - Post crisis - Status no convulsivo

En la (tabla 1) se desglosan todas las posibles causas estructurales y funcionales de un coma.

Pautas de actuación ante un coma

La valoración de un paciente en coma puede tener lugar en el ámbito de urgencias, cuando se recibe un paciente que ha sufrido un traumatismo craneal, un ACVA, etc. O bien corresponder a una situación evolutiva durante la hospitalización de un paciente. Siempre ha de considerarse una situación de emergencia en la que debe actuarse de manera sistemática y ordenada que podríamos sistematizar de la siguiente manera:

Actuación inmediata

En un primer momento debe seguirse una pauta de actuación inmediata destinada a aplicar las maniobras terapéuticas específicas para mantener las funciones vitales y evitar provocar un mayor daño neurológico. Ante cualquier situación de coma debe administrarse glucosa y tiamina intravenosa sin esperar a la confirmación analítica, también ante la mínima sospecha de intoxicación por opiáceos (depresión respiratoria, miosis)

deberá administrarse naloxona, ya que la administración precoz de este antídoto junto a ventilación con ambú puede evitar la intubación oro - traqueal. A veces es necesaria la administración de bolus repetidos debido a poseer una vida media menor que la de los opiáceos. La administración de flumazenilo en bolus de 0,25 mg/minuto hasta 1 gramo, revierte la intoxicación por benzodiacepinas, pero en intoxicaciones mixtas por depresores del SNC debe estar atento ante la posibilidad que se precipite una crisis convulsiva por privación (Fig. 2).

Identificar causas que precisen tratamiento inmediato

De manera simultánea a esta primera actuación que precisa cualquier paciente vital, debería obtenerse información acerca de causas posibles de la situación de coma que requieran iniciar sin demora un tratamiento específico, y que son la presencia de una herniación de estructuras cerebrales, infección aguda del SNC o la presencia de crisis.

La administración de agentes hipo - osmolares, como el manitol al 20%, tiene efecto a los pocos minutos y se mantiene

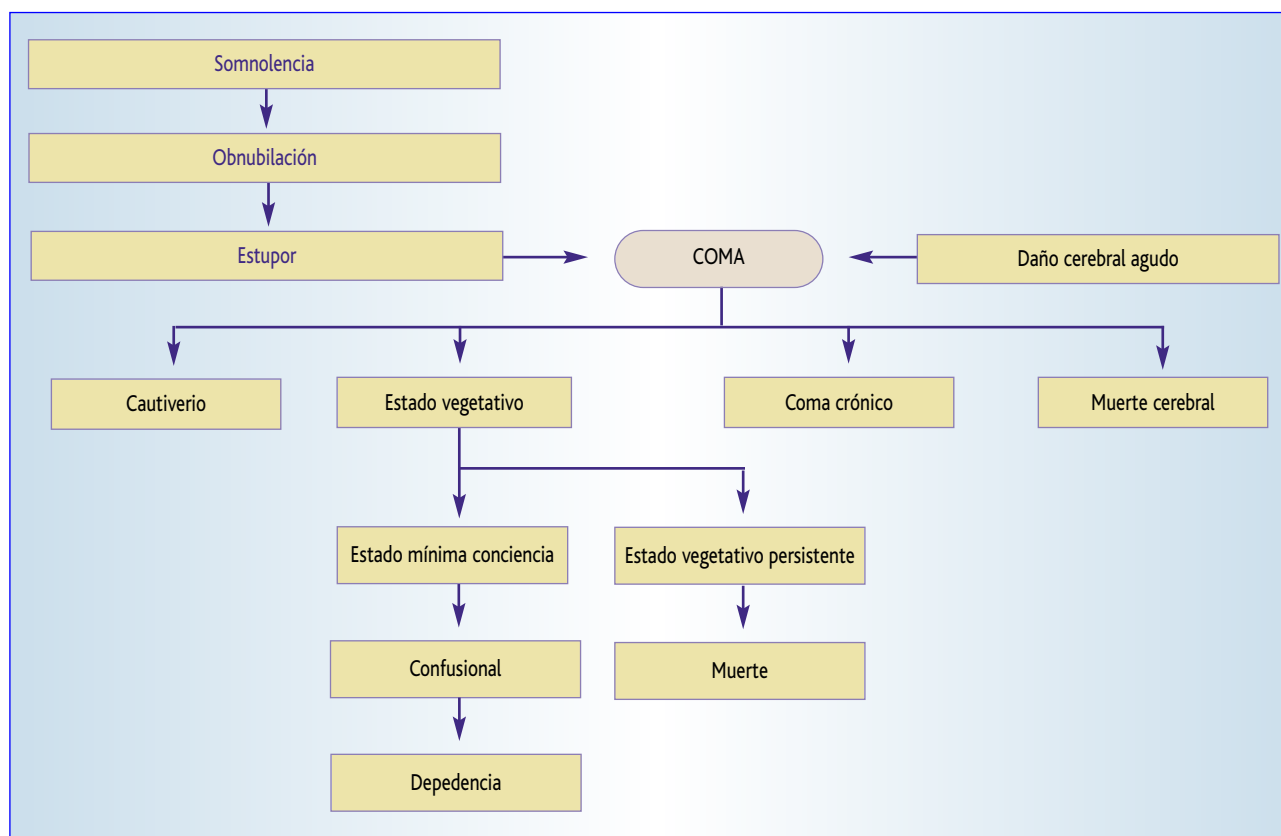


Fig. 1. Evolución del coma.

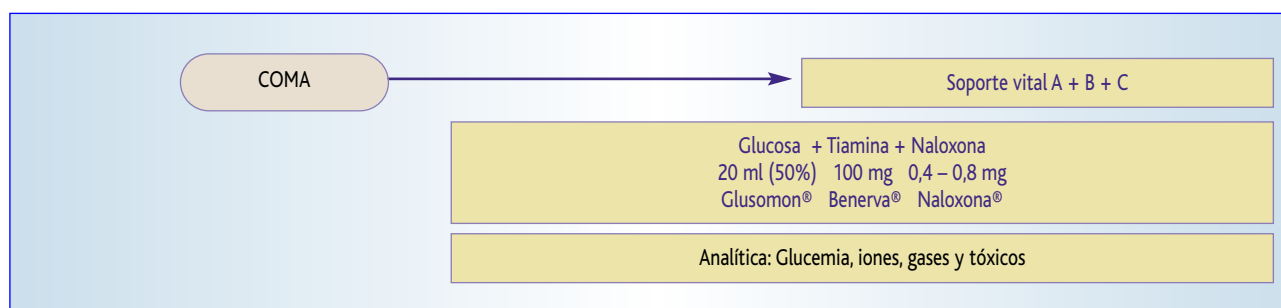


Fig. 2. Actuación básica inicial ante una situación de coma.

durante horas, por lo que puede repetirse cada 4 - 6 horas, debe controlarse que la osmolaridad plasmática no supere 315 mOsm/l y también la hipopotasemia. Los corticoides comienzan a actuar a las 4 - 6 horas de su administración con un pico a 24 horas, pero sólo son eficaces en edema vasogénico secundario a tumores o abscesos cerebrales.

Realización de prueba de imagen cerebral

La realización de una TAC cerebral no debe demorar nunca las actuaciones descritas en los pasos 1 y 2 (Fig. 3).

Identificación de otras causas del coma

Tras estas primeras actuaciones, se debe recabar la mayor información posible a través de la historia clínica, la explo-

ración física (general y neurológica) y la aportada por las pruebas complementarias dirigidas a identificar la profundidad del coma, establecer la topografía de la lesión, diferenciar entre las distintas posibilidades etiológicas y si hay más de una causa, tratar aquellas potencialmente reversibles (Fig. 4).

Medidas de actuación general ante el enfermo crítico

Por último, no deben descuidarse una serie de medidas generales encaminadas a evitar complicaciones posteriores y que deben incluir:

- Control de constantes vitales (tensión arterial, hipertermia)
- Elevación de la cabecera de la cama 45°
- Evitar la sobrecarga de volumen

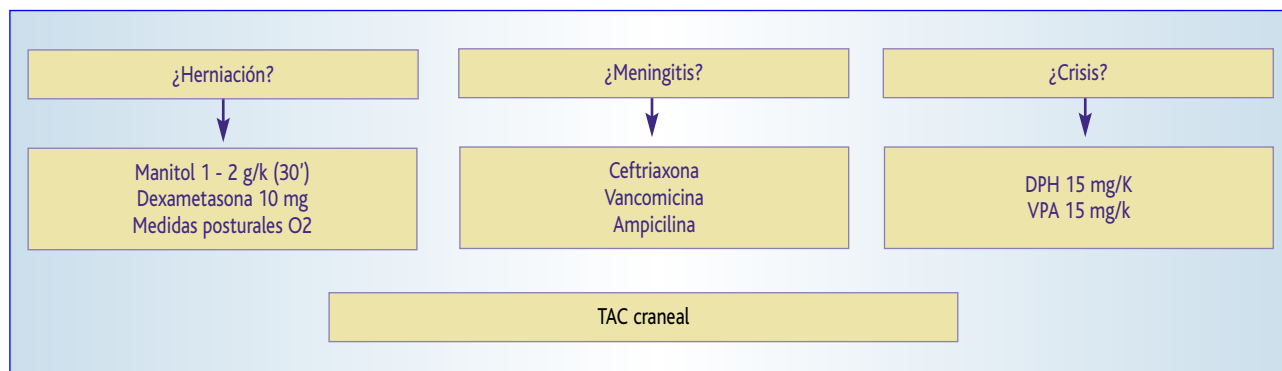


Fig. 3.

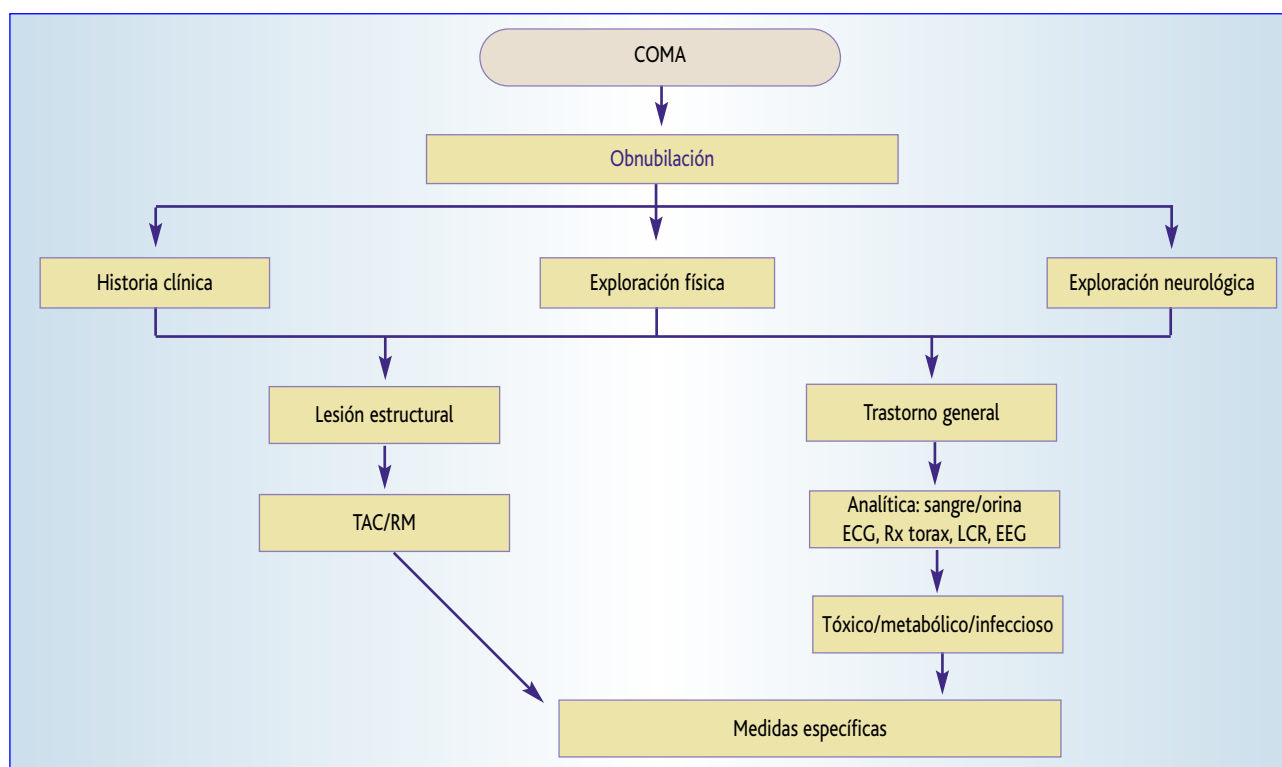


Fig. 4.

- Hiperventilación controlada que favorezca una vasoconstricción cerebral que evite el edema cerebral
- Control de glucemia y tratamiento de la hiperglucemia con insulina
- Inicialmente sonda nasgástrica a bolsa y comenzar con nutrición enteral de manera precoz
- Control de diuresis por sonda vesical
- Profilaxis de trombosis venosa profunda
- Profilaxis de ulcus gástrico
- Protección corneal mediante gotas de celulosa y oclusión palpebral
- Protección de úlceras por decúbito
- Evitar desarrollo de fecalomas con laxantes.

Historia clínica en el coma

La obtención de información sobre los antecedentes personales y el devenir de la historia clínica en una situación de coma,

tiene muchas veces un matiz más detectivesco que de una anamnesis formal.

Muchas veces la causa es obvia, como ocurre en un coma tras un accidente con traumatismo craneoencefálico severo o tras una parada cardio - respiratoria, pero en otras la causa puede no ser tan clara y es entonces importante analizar la situación en la que fue hallado el paciente, los objetos personales que lo acompañaban (informes previos, placas identificadoras de enfermedad previa, envases de medicación consumida) así como la información que los testigos o familiares puedan aportar, ésta es especialmente valiosa en cuanto a los datos que puedan aportar sobre síntomas premonitorios que apunten a una causa concreta del coma, por ejemplo, fiebre y cefalea en los días previos que haga pensar en una meningitis o en pródromos de una hemorragia subaracnoidea, historia previa de convulsiones, síntomas focales previos como déficits neurológicos focales que hagan pensar en patología cerebro - vascular (sobre

todo de fosa posterior como vértigo, debilidad, clínica de pares craneales), antecedentes de enfermedad metabólica previa, situación de abandono personal, consumo de tóxicos, así como historia de un curso agudo o progresivo de la situación.

Exploración general en el coma

La primera inspección del paciente puede revelar signos traumáticos que indiquen la posible causa del coma, por ejemplo, una equimosis periorbitaria o una otorragia apuntarán hacia un traumatismo craneoencefálico previo, lo mismo que una herida en la mucosa lingual lo hará hacia una crisis convulsiva. Hay signos cutáneos que deben tenerse en cuenta como la púrpura meningocócica, los estigmas hepáticos, la coloración rojo cereza en intoxicación por monóxido de carbono, la hiperpigmentación addisoniana, las lesiones bullosas por intoxicación de barbitúricos, las petequias por embolismo graso y los estigmas mucocutáneos en el tratamiento crónico por difenilhidantoína.

Las constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura) deben valorarse también convenientemente.

• Tensión arterial:

- aumento en la hipertensión intracraneal, ACV
- disminución en la sepsis, hipovolemia, Addison, intoxicaciones

• Frecuencia cardíaca:

- aumento en la sepsis, hipovolemia, intoxicación CO
- disminución en la hipertensión intracraneal, mixedema

• Temperatura:

- aumento en la sepsis, infección, intoxicación por anticolinérgicos, síndrome neuroléptico
- disminución en la intoxicación etílica, hipoglucemia, mixedema

Exploración neurológica en el coma

La exploración neurológica es la parte más importante en la valoración de un coma, ya que aporta información sobre la profundidad del coma, el nivel lesional y la posible etiología. Debe realizarse de manera sistemática y completa y comprende tres pasos: observación neutral del paciente, grado de respuesta a estímulos y exploración de reflejos del tronco del encéfalo.

Observación neutral

Es importante observar el comportamiento del paciente de manera espontánea. Tras la apertura pasiva de los ojos, debe explorarse la posición primaria de la mirada en busca de desconjugaciones que apunten a afectación estructural hemisférica (desviación ipsilateral a la lesión y contralateral a la hemiparesia) o troncoencefálica (desviación contralateral a la lesión). De gran importancia es la presencia espontánea de movimientos oculares conjugados de translación lenta (similares a los observados durante el sueño fisiológico) y que indican con gran probabilidad la indemnidad del tronco.

Debe valorarse también la presencia de movimientos anormales espontáneos, como temblores y mioclonías o crisis parciales motoras multifocales (más probable origen metabólico o anóxico), debe valorarse también si el paciente moviliza

espontáneamente menos un hemicuerpo, lo que hará pensar en una lesión hemisférica contralateral o si presenta alguna respuesta de descerebración o decorticación.

Grado de respuesta a estímulos

Los estímulos deben ser verbales y nociceptivos, los verbales deben ser así mismo neutros (solicitar al paciente una orden como abrir los ojos) y significativos (llamando al paciente por su nombre y preguntarle por su estado).

Los estímulos dolorosos deben salvaguardar la dignidad del paciente y evitar equimosis innecesarias, para ello debe presionarse a nivel de la escotadura supraorbitaria, el dorso de las falanges distales o sobre el manubrio esternal.

Al estímulo doloroso el paciente puede localizar el dolor, retirar la extremidad estimulada, presentar posturas anormales o no presentar ningún tipo de respuesta. Hay que valorar las asimetrías entre hemicuerpos que puedan indicar un daño estructural cerebral o de tronco.

Las respuestas anormales son de dos tipos:

- **Respuesta en decorticación:** Tiene lugar una aducción de los hombros, flexión y pronación de antebrazo, flexión de las muñecas y extensión de miembros inferiores con flexión plantar del pie. Es indicativa de daño cortical que progresa a diencefalo, pero puede obtenerse también en comas de causa metabólica.
- **Respuesta en descerebración:** Tiene lugar una aducción de los hombros, extensión con pronación de antebrazo, acompañada de flexión de las muñecas y extensión de miembros inferiores con flexión plantar del pie. Es indicativa de daño mesencefálico alto y cuando se produce de nuevo debe hacer pensar en la posibilidad de una herniación transtentorial. Es raro que se obtenga en comas de causa metabólica, pero es posible si éste es muy profundo.

Exploración de reflejos troncoencefálicos

Reflejos pupilares

Se debe valorar el tamaño, la forma y asimetría de las pupilas. El reflejo fotomotor está mediado por el II par craneal que tras el estímulo luminoso lleva el impulso al área pretectal del mesencefalo donde comienza la vía eferente mediada por el III par craneal, que hará sinapsis en el núcleo de Edinger-Westphal, de allí al ganglio ciliar para terminar en los nervios ciliares que constriñen la pupila (Fig. 5).

- **Pupilas medias** (3 - 5 mm) con reactividad normal, tienen lugar en la mayor parte de los comas de causa metabólica.
- **Pupilas medias o midriáticas** (8 - 9 mm) arreactivas, indican daño mesencefálico, pero pueden observarse en la herniación transtentorial (*herniación central que empuja los ganglios de la base a través de la tienda del cerebelo y comprime secuencialmente a diencefalo, mesencefalo, protuberancia y bulbo raquídeo*), la encefalopatía anóxica, la hipotermia y las intoxicaciones por anticolinérgicos o glutetímida. Cuando se afecta el tegmento mesencefálico pueden presentar irregularidades en su contorno o desplazarse hacia un lado.

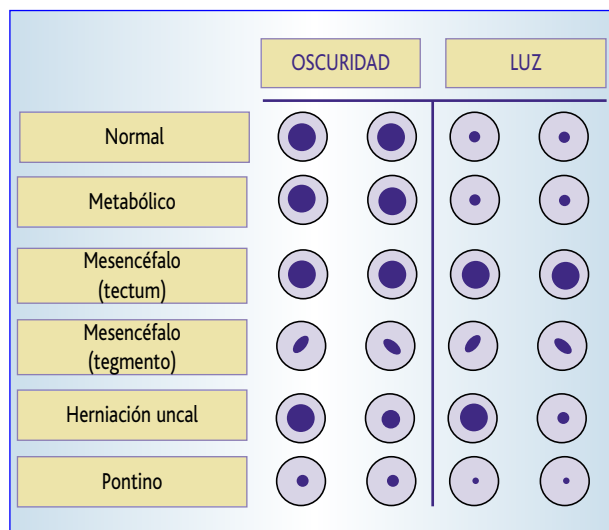


Fig. 5.

- **Pupila midriática arreactiva unilateral**, indica una lesión del III par craneal a consecuencia de una herniación uncinal (*herniación lateral del lóbulo temporal a través de la tienda del cerebelo que comprime directamente el mesencéfalo*), también puede ocurrir por una compresión directa de un aneurisma de la comunicante posterior. La paresia del III par puede presentarse como midriasis arreactiva aislada, pero lo más común es que se asocien ptosis y desviación ocular ipsilateral en abducción.
- **Pupilas mióticas o puntiformes arreactivas**, son indicativas de un daño protuberancial o intoxicación por opiáceos.

Reflejo corneal

El arco reflejo comprende una rama aferente mediada por el trigémino (V par craneal), siendo la vía eferente el nervio facial (VII par craneal). Se obtiene rozando la superficie corneal con una gasa humedecida, lo que desencadena una desviación hacia arriba del globo ocular con cierre del párpado.

Su afectación (en ausencia de patología periférica de cualquiera de los nervios trigémino o facial) indica una lesión de la protuberancia.

Reflejos óculo - cefálicos

La circuitería de este reflejo es algo más compleja; el giro brusco de la cabeza hacia un lado activa los conductos semicirculares del laberinto, que transmiten el estímulo por el VIII par craneal que sinapta con el VI par a nivel de la unión bulbo protuberancial y que media la abducción de un ojo, estando la adducción del otro ojo mediada por la conexión del VI par con el III par a través del fascículo longitudinal medial en el trayecto ponto - mesencefálico.

No debe realizarse si se sospecha patología medular cervical. El reflejo consiste en una desviación ocular conjugada en sentido contrario al lado del giro de la cabeza (vertical u horizontal). Su preservación indica integridad del troncoencéfalo (bulbo - ponto - mesencefálico) y su afectación indica por lo general un daño estructural de éste, si bien pueden afectarse

Tabla 2. Escala de valoración de comas de GLASGOW

Respuesta motriz

- Obedece órdenes	6
- Localiza dolor	5
- Se retira al dolor	4
- Flexiona al dolor (decortización)	3
- Extiende al dolor (descerebración)	2
- Ausencia de respuesta	1

Apertura ocular

- Espontánea	4
- A órdenes verbales	3
- Al dolor	2
- Sin respuesta	1

Respuesta verbal

- Orientada	5
- Conversación confusa	4
- Palabras inapropiadas	3
- Sonidos incomprensibles	2
- Sin respuesta	1

también en intoxicación por barbitúricos o en el coma metabólico profundo.

Reflejos óculo - vestibulares

Sus bases anatómicas son semejantes a las del reflejo óculo-cefálico. Deben realizarse ante la sospecha de patología cervical que impida practicar los óculo - cefálicos, o cuando el resultado de éstos sea impreciso. Previamente debe comprobarse mediante el examen con un otoscopio la integridad de la membrana timpánica y la permeabilidad del conducto auditivo externo, entonces, se introduce con la cabecera elevada unos 30°, 50 - 200 ml de agua fría con una jeringa, en el paciente en coma, con el tronco del encéfalo íntegro, presentará una desviación ocular conjugada hacia el lado instilado. La prueba debe practicarse en ambos oídos con un intervalo de unos 5 minutos. Los reflejos óculo - vestibulares se pueden afectar además de en las lesiones estructurales del tronco del encéfalo, ante la presencia de drogas ototóxicas o bloqueantes neuromusculares.

Consideraciones generales ante un coma

- El estado de coma es una situación dinámica, que puede evolucionar en horas, por lo que se debe dejar constancia exacta de los datos exploratorios, siendo la mejor manera de hacerlo mediante la puntuación de la escala de Glasgow (Tabla 2) que valora la respuesta verbal, la apertura de ojos y la mejor respuesta motora. Se considera que el paciente está en coma cuando su puntuación es menor de 8. Pierde valor en pacientes intubados y afásicos, pero hoy en día es la escala más aceptada.
- El coma metabólico es más frecuente y generalmente es de instauración progresiva.
- En el coma metabólico los signos neurológicos pueden no corresponder a un nivel anatómico concreto y ser cambiantes, en general, en presencia de oftalmoplegia y reflejo fotomotor normal, sospechar coma metabólico.

- En general, el coma metabólico se suele acompañar de pupilas normales o ligeramente pequeñas y reactivas a la luz (salvo las excepciones mencionadas).
- La respuesta motora al dolor tiene menos valor localizador que las respuestas pupilares y en los comas metabólicos la afectación motora suele ser más simétrica que en las lesiones supratentoriales.
- En los comas metabólicos se observan con más frecuencia movimiento involuntarios de tipo temblor, mioclonías o crisis parciales).

Bibliografía recomendada

- Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma (3rd edition). Philadelphia: FA. Davis, 1983.
- Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in clinical neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Ropper AH. Acute confusional states and coma en Harrison's Neurology in Clinical Medicine. Editor Stephen L. Hauser. Mc Graw Hill, 2006.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *The Lancet Neurology*. 3, sep 2004; 537-546.

Protocolo básico ante el paciente con ictus. Fase aguda y crónica

S. Diz

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción

La enfermedad cerebrovascular continúa siendo en la actualidad un problema de salud de primera magnitud. Constituye la tercera causa de muerte en el mundo occidental y la primera causa de invalidez permanente, produciendo secuelas importantes en el 30 - 40% de los pacientes afectados. Esta carga epidemiológica supone un enorme coste tanto humano como económico.

Estamos asistiendo en los últimos años a una disminución de la mortalidad por ictus, en parte debido al mejor control de ciertos factores causales y al desarrollo de nuevos tratamientos médicos dirigidos a disminuir el área cerebral lesionada, interviniendo de forma precoz. Por ello se hace necesario en su abordaje un diagnóstico temprano y certero, así como la aplicación lo antes posible de un tratamiento específico que disminuya la mortalidad y las secuelas.

Definición y tipos de ictus

Entendemos por ictus la aparición repentina de un déficit neurológico encefálico, focal no convulsivo, causado por una enfermedad vascular, ya sea isquémica o hemorrágica, sin que haya mediado traumatismo.

Se pueden dividir, según la naturaleza de la lesión, en dos grandes grupos etiológicos: isquémicos (los más frecuentes, aproximadamente el 80%) y hemorrágicos (Fig. 1).

Accidente isquémico transitorio (AIT)

Se define como un episodio breve de disfunción neurológica, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de una hora, sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen. Representan del 15 - 20% del total de los ictus.

Se clasifica, en función del territorio vascular afectado, en carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado. En función de sus manifestaciones clínicas se clasifica en retiniano (amaurosis fugaz), hemisférico cortical, lacunar o atípico.

Los pacientes con AIT se consideran un grupo de alto riesgo de ictus y de otros acontecimientos vasculares, principalmente coronarios. Así, se ha determinado un riesgo de ictus del 4,4 - 11,5% en el primer mes tras el AIT.

Infarto cerebral o ictus isquémico

Déficit neurológico de más de 24 horas de evolución. Indica la presencia de una necrosis tisular. Representan del 45 - 50% del total de los ictus. Se dividen en varios tipos:

- Infarto cerebral aterotrombótico: generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar. Suelen estar presentes uno o varios factores de riesgo vascular. Es imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada o la demostración mediante técnicas invasivas (angiografía) o no invasivas (eco Doppler) de oclusión o estenosis en las arterias cerebrales, correlacionable con la clínica del paciente.
- Infarto cerebral lacunar: es de pequeño tamaño lesional (< 15 mm de diámetro), localizado en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales. Clínicamente ocasiona un síndrome lacunar en un paciente con factores de riesgo vascular.
- Infarto cardioembólico: generalmente de tamaño medio o grande y de topografía cortical. Es imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena y la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa de forma concomitante.
- Infarto de causa rara: es de tamaño pequeño, mediano o grande, en un paciente sin factores de riesgo vascular cerebral y en el que se ha descartado el origen cardioembólico, aterotrombótico o lacunar. Suele estar provocado por una arteriopatía distinta de la aterotrombótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, etc...) o por una enfermedad sistémica (conectivopatía, trastorno de la coagulación, etc...).
- Infarto de etiología indeterminada: bien por coexistencia de 2 o más posibles etiologías, por causa desconocida tras completar estudio, o bien por estudio incompleto o insuficiente.

Ictus hemorrágico

Supone en torno al 20% de los casos incidentes de ictus, excluyendo las derivadas del trauma craneoencefálico.

- La hemorragia o hematoma intraparenquimatoso se trata de una colección hemática dentro del parénquima encefálico (abierta o no a ventrículos), derivada habitualmente de la rotura de arterias de pequeño calibre y de las arteriolas. Es

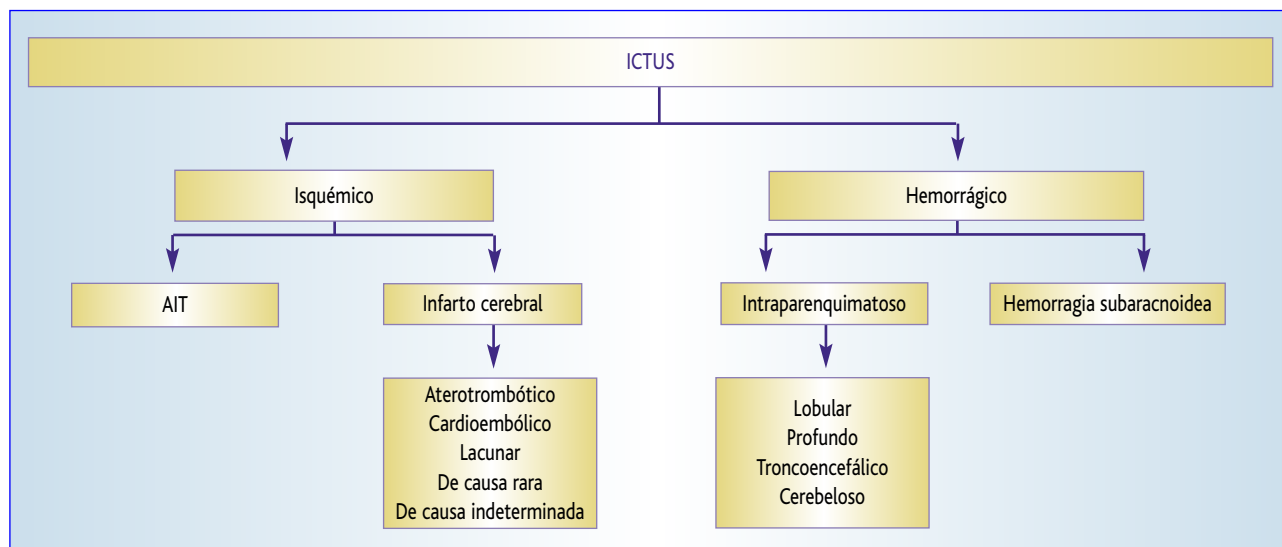


Fig. 1. Clasificación del ictus según la naturaleza de la lesión.

menos frecuente que el ictus isquémico, pero se asocia a una mayor mortalidad (35 - 50% a los 30 días) y morbilidad. Su causa más frecuente es la hipertensión arterial. Otras causas relevantes son la angiopatía amiloide (propia de ancianos), malformaciones vasculares (aneurismas, malformaciones arteriovenosas), fármacos (anticoagulantes), tóxicos (alcohol, cocaína) y enfermedades hematológicas (discrasias sanguíneas, coagulopatías). Su localización más frecuente es en los ganglios basales (40%).

- La hemorragia subaracnoidea primaria representa alrededor del 1 - 2% de los ictus y está causada principalmente por la ruptura de un aneurisma arterial sacular dentro del espacio subaracnoideo. En la mayoría de las ocasiones este aneurisma es congénito y se suele localizar en el territorio de la arteria carótida interna o en la comunicante anterior.

Mecanismos fisiopatológicos del ictus

Véase Tabla 1.

Factores de riesgo de ictus

Véase Tabla 2.

Presentación clínica

La presentación clínica del paciente con ictus es heterogénea y depende del territorio neurovascular afectado y del tipo de ictus. Es importante la localización de la lesión, ya que se asocia a diferentes mecanismos etiológicos y, por tanto, influye en el manejo terapéutico posterior:

- Los síndromes neurovasculares isquémicos más habituales de presentación se resumen en las Tablas 3, 4, 5 y 6.
- La presentación clínica del hematoma cerebral intraparenquimatoso es también la de un déficit neurológico focal agudo que habitualmente se asocia a cefalea, náuseas, vómitos y alteración del nivel de conciencia con más frecuencia que en los ictus isquémicos. Durante las primeras

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos del ictus

- Afectación intrínseca de la pared del vaso cerebral:
 - Arteriosclerosis (más frecuente)
 - Lipohialinosis
 - Inflamación
 - Depósito de amiloide
 - Disección arterial
 - Malformación
 - Dilatación aneurismática
 - Trombosis venosa
- Embolia cardíaca o desde la circulación extracranial
- Flujo cerebral inadecuado:
 - Descenso en la presión de perfusión
 - Aumento en la viscosidad de la sangre
- Trombosis *in situ* de una vena o seno venoso cerebral
- Ruptura de un vaso en el espacio subaracnoideo o intracerebral

horas hay una progresión de los síntomas, siendo infrecuente la mejoría precoz. La presencia de convulsiones al inicio de los síntomas debe orientar a la existencia de una hemorragia lobar o bien un embolismo cerebral.

- La hemorragia subaracnoidea primaria se suele presentar con una cefalea explosiva seguida de signos de hipertensión intracraneal (náuseas, vómitos, pérdida de conciencia) y en ocasiones de un síndrome meníngeo muy severo. El grado de sospecha clínica debe ser elevado. La existencia en este contexto de una hemorragia retiniana o subhialoidea confirma la probabilidad diagnóstica.

Perfil evolutivo del ictus

- Ictus progresivo o en evolución: cuando las manifestaciones clínicas iniciales evolucionan hacia el empeoramiento, bien por progresión de la focalidad neurológica inicial o por la aparición de nuevos signos neurológicos.
- Ictus con tendencia a la mejoría o con secuelas mínimas: cuando sigue un curso regresivo y a las 3 semanas del ini-

Tabla 2. Factores de riesgo de ictus

Modificables	Potencialmente modificables
• HTA • Tabaquismo • Consumo de alcohol y drogas • Hipercolesterolemia • Cardiopatía embolígena • Ictus o AIT previos • Estenosis carotídea asintomática • Anemia de células falciformes	• Diabetes mellitus • Obesidad • Hiperhomocisteinemia • Estados de hipercoagulación • Hipertrofia ventricular izquierda
No modificables	Factores de riesgo menos documentados
• Edad • Sexo • Factores hereditarios • Raza/etnia • Nivel sociocultural	• Uso de anticonceptivos orales • Inactividad física • Factores dietéticos • Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina • Migraña

Tabla 5. Infarto lacunar (ausencia obligatoria de signos o síntomas corticales)

- Síndrome motor puro (más frecuente)
- Síndrome sensitivo puro
- Síndrome sensitivo - motor
- Síndrome hemiparesia - ataxia
- Síndrome disartria mano - torpe

cio de los síntomas, la recuperación de la focalidad neurológica es igual o superior al 80% del total.

- Ictus estable: cuando el déficit neurológico inicial no se modifica. En los infartos del territorio vascular carotídeo deben transcurrir un mínimo de 24 horas sin modificación del cuadro clínico para considerar que es estable. Si el ictus ocurre en el territorio vertebrobasilar, tienen que haber transcurrido un mínimo de 72 horas.

Diagnóstico y sistemática asistencial

La valoración inicial ha de incluir la realización de una adecuada historia clínica, interrogando sobre la presencia de factores de riesgo vascular, medicación concomitante y recogiendo la hora de inicio de los síntomas focales. Exploración física completa, mostrando especial atención en la recogida de constantes como TA y glucemia capilar, y exploración neurológica detallada, utilizando escalas de valoración del nivel de conciencia, como la escala de Glasgow, y de la severidad del déficit, como la escala NIHSS.

Esta evaluación debe ser rápida y permitirá el diagnóstico clínico de sospecha de ictus. Se completará con la realización de algunas pruebas complementarias (Tabla 7) que permitirán confirmar el diagnóstico de ictus excluyendo otro tipo de lesiones, establecer la etiología más probable y comenzar el tratamiento más adecuado.

El procedimiento diagnóstico ha de completarse en el menor tiempo posible, siendo recomendable la evaluación precoz por un especialista.

Tabla 3. Infarto de la circulación anterior: arteria cerebral anterior (ACA) y/o arteria cerebral media (ACM)

- Disfunción cerebral superior o cortical (afasia si afectación del hemisferio dominante; heminegligencia, anosognosia si afectación del hemisferio no dominante)
- Hemiparesia/hemihipoestesia contralateral (predominio facio - braquial en ACM y predominio crural en ACA)
- Hemianopsia homónima.

Tabla 4. Infarto de la circulación posterior o síndromes vertebrobasilares

- Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor o sensitivo contralateral (síndrome alterno)
- Ataxia
- Hemianopsia homónima aislada
- Afectación ipsilateral de pares craneales, especialmente:
 - oculomotores (III, IV y VI): diplopia, nistagmus, mirada desconjugada
 - VII, IX y X: disartria, disfagia, disfonía, vértigo, alteraciones de la función respiratoria, disminución nivel de conciencia

Tabla 6. Síntomas de los AIT

- **Territorio carotídeo**
 - Amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria
 - Hemiparesia o hemidisestesias de predominio facio - braquial
 - Disfasia o detención del lenguaje
 - Hemianopsia
 - Alexia, agrafia, acalculia
- **Territorio vertebrobasilar**
 - Ceguera
 - Hemianopsia
 - Hemiparesia alternante
 - Vértigo y ataxia
 - Diplopia
 - Ptosis palpebral
 - Parestesias o parestesia en una hemicara
 - Disartria o disfagia
 - Amnesia global transitoria
 - Caída al suelo sin pérdida de conciencia (drop - attack)

La tomografía axial computarizada (TC) craneal es el elemento diagnóstico fundamental en el ictus. Permite distinguir con gran precisión entre ictus isquémico y hemorrágico e identificar otros procesos diferentes al ictus como causantes del cuadro clínico. Debe hacerse de forma especialmente inmediata en pacientes con:

- Indicación de tratamiento trombolítico.
- Tratamiento anticoagulante o tendencia hemorrágica conocida.
- Nivel de conciencia deprimido, con progresión o fluctuación inexplicada de los síntomas.
- Papiledema, rigidez de nuca o fiebre.
- Indicación de anticoagulación precoz.
- Deterioro tras el tratamiento fibrinolítico.

La TC craneal puede ser normal en las primeras horas de los ictus isquémicos y también pasado este tiempo en los que se afecta el territorio vértigo - basilar y son de pequeño tamaño. Es posible identificar signos precoces de isquemia cerebral a partir de las 2 horas, durante las 6 - 8 primeras horas de

Tabla 7. Sistemática diagnóstica. Estudios a realizar en la urgencia

- Estudio hematológico:
 - Recuento celular, plaquetas
 - Coagulación
 - Bioquímica
- ECG
- Rx de tórax
- TC craneal sin contraste
- Otras, en función de la sintomatología (gasometría arterial, punción lumbar si se sospecha HSA)

evolución, en aproximadamente el 50% de los ictus hemisféricos (Tabla 8).

En función de los hallazgos obtenidos tras la valoración inicial en urgencias se diseñará el estudio diagnóstico apropiado según una sistemática dirigida a establecer en lo posible la etiología del ictus (Tabla 9).

Tratamiento del ictus en la fase aguda

El ictus es una urgencia médica susceptible de tratamiento eficaz. Los pilares fundamentales de dicho tratamiento son tres:

- Cuidados/medidas generales.
- Prevención y tratamiento de las complicaciones.
- Tratamiento específico de la isquemia cerebral.

Se ha demostrado que la atención precoz es un factor que mejora el pronóstico e influye en la efectividad del tratamiento. Por ello es importante la coordinación de los diferentes niveles asistenciales (extrahospitalarios e intrahospitalarios) que permitan acortar los plazos de evaluación e inicio del tratamiento. En este sentido se ha mostrado útil la implantación del llamado "código ictus" (conjunto de actuaciones coordinadas y secuenciales de los profesionales implicados en la atención de los pacientes con ictus).

La mayoría de los pacientes con ictus precisan ingreso hospitalario, pudiendo exceptuarse pacientes con demencia incapacitante previa, enfermedad terminal previamente diagnosticada o si expresan su deseo de no ser ingresados. El ingreso en unidades de ictus en la fase aguda de la enfermedad ha demostrado descender la mortalidad y las secuelas.

Cuidados generales

- Existen una serie de medidas generales aplicables a todo paciente con ictus en su fase aguda que pueden prevenir las complicaciones y mejorar la morbimortalidad (Tabla 10 y 11). Algunas de estas medidas tratan de corregir aquellas condiciones metabólicas como la hiperglucemia o hipoglucemia, la hipertermia y la hipoxemia que han demostrado ser perjudiciales sobre el área cerebral lesionada por la isquemia.

Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas

- Las complicaciones neurológicas más frecuentes en la fase aguda del infarto cerebral son el edema y la hipertensión

Tabla 8. Signos precoces de isquemia cerebral por TC

- Borramiento de surcos
- Hipodensidad en ganglios basales
- Pérdida de límites entre sustancia gris y blanca
- Hiperdensidad de la arteria cerebral media

Tabla 9. Estudios específicos dirigidos a concretar la etiología

- Estudio neurovascular no invasivo (ultrasonografía)
- Angio - RM. RM de difusión y perfusión
- Estudio cardiológico (ecocardiografía, Holter)
- Arteriografía
- Estudio inmunológico, serológico
- Estados procoagulantes
- Otros

intracraneal, las crisis epilépticas y la conversión hemorrágica del infarto.

- El edema cerebral postisquémico con hipertensión intracraneal puede conducir a herniación cerebral con compresión del tronco y puede ser causa de mortalidad durante la primera semana. Las medidas terapéuticas antiedema se resumen en la Tabla 12.
- Las crisis epilépticas pueden complicar la fase aguda de un infarto cerebral, aunque con menos frecuencia que en las hemorragias cerebrales. Suelen ser parciales, con o sin generalización secundaria. Deben de ser controladas con diazepam intravenoso, seguido posteriormente de tratamiento anticonvulsivo con monoterapia (fenitoína, valproato). No está indicado el tratamiento como profilaxis en los pacientes que no han tenido crisis.

Tratamiento específico de la isquemia cerebral en la fase aguda

- Existen diferentes estrategias dirigidas a mejorar o restablecer el flujo sanguíneo cerebral en la zona isquémica y reducir así el daño cerebral. Deben iniciarse lo más precozmente posible dado su estrecho margen terapéutico.

Antitrombóticos

- El objetivo teórico de la antiagregación o la anticoagulación precoz es evitar la progresión de un coágulo o la formación de microtrombosis en el área de penumbra isquémica y prevenir las recidivas precoces.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con AAS lo más precozmente posible tras un infarto cerebral (primeras 48 horas), salvo que exista alguna contraindicación. En los pacientes que hayan recibido terapia trombolítica se aconseja no iniciar el tratamiento con AAS hasta pasadas 24 horas del inicio de la trombólisis.
- No hay datos suficientes para recomendar o no el uso sistemático de anticoagulación precoz en la fase aguda del infarto cerebral. Las heparinas de bajo peso molecular han demostrado una reducción en la incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, pero no mejoran la evolución de los pacientes y aumentan el riesgo de hemorragia cerebral. La administración de heparina sódica *iv* en perfusión continua (300 - 400 UI/Kg/día, para mantener el tiempo de tromboplastina entre 1,5 y 2 del valor control) no puede recomen-

Tabla 10. Cuidados generales en el paciente con infarto cerebral

- ❑ Mantener permeable la vía aérea (se consigue en la mayoría de las ocasiones manteniendo al paciente en posición semi - incorporada).
- ❑ Administración de oxigenoterapia si existe hipoxia ($pO_2 < 92\%$).
- ❑ Valorar necesidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica en casos de insuficiencia respiratoria grave o bajo nivel de conciencia (Glasgow < 8) y riesgo de aspiración para protección de vía aérea (más frecuente en ictus hemorrágicos).
- ❑ Tratamiento de la HTA:
 - En la mayoría de los pacientes con infarto cerebral la HTA no debe ser tratada
 - Se recomienda iniciar tratamiento hipotensor con cautela en infartos cerebrales con PAS > 185 y/o PAD > 110 mmHg
 - En el caso de hemorragia intracerebral, iniciar tratamiento hipotensor con PAS > 180 y/o PAD > 105 y/o PAM > 130 mmHg
 - Se deben evitar descensos de más del 20% de las cifras de TA en las primeras 24 horas
 - Fármacos (Tabla 11)*
- ❑ Uso de antipiréticos en los pacientes con T^a axilar $> 37,5^\circ$.
- ❑ Intentar mantener la normoglucemia con cifras de glucemia entre 80 - 150 mg/dl. Tratar la hiperglucemia > 150 mg/dl con pautas de insulina rápida.
- ❑ Evaluar la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración.
- ❑ Mantener nutrición e hidratación adecuadas. Corregir la deshidratación y los trastornos electrolíticos que existan. Si disfagia o bajo nivel de conciencia mantener dieta absoluta las primeras 24 horas. Posteriormente considerar la necesidad de alimentación enteral con sonda nasogástrica.
- ❑ Evitar la administración de soluciones hipotónicas en las primeras 72 horas, ya que pueden empeorar el edema cerebral.
- ❑ Iniciar movilización de forma precoz, adecuado cuidado de la piel y empleo precoz de técnicas de fisioterapia y rehabilitación.
- ❑ Se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular para prevenir la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Si están contraindicadas, se recomienda el uso de medias elásticas compresivas.

Tabla 11. Tratamiento farmacológico para control de HTA en la fase aguda del ictus

- ❑ Administración por vía oral: utilización de fármacos con poco efecto sobre el flujo sanguíneo regional (ARA - II, IECAS, bloqueantes - B)
- ❑ Administración por vía intravenosa: utilización de fármacos de acción previsible y fácilmente reversible. Es la vía de elección en los ictus hemorrágicos.
- ❑ No deben utilizarse antagonistas del calcio por vía sublingual por la hipotensión brusca que producen.
- ❑ Fármacos a utilizar, vía de administración y dosificación:
 - enalapril 5 - 20 mg por vía oral; captopril 12,5 mg por vía oral
 - enalapril: 1 mg *iv* en bolo, seguido de 1 - 5 mg/6 horas *iv*
 - urapidil 10 - 50 mg *iv* en bolo seguidos de 6 - 8 mg/hora *iv*
 - labetalol: bolos *iv* de 10 - 20 mg cada 20 - 30 minutos hasta control de TA (máximo de 300 mg) o bien administración en perfusión continua *iv* (1 - 3 mg/minuto). Dosis máxima acumulativa de 2,4 gramos/día
 - Si PAD > 140 mmHg, utilizar de forma preferente nitroprusiato *iv* (dosis inicial de 1 mg/hora)

Tabla 12. Tratamiento del edema cerebral

- Elevación de la cabecera de la cama a 30° .
- Restricción ligera de líquidos.
- Evitar administración de soluciones glucosadas.
- Corregir la hipoxia, la hipercapnia y la hipertermia.
- Si el edema cerebral condiciona deterioro neurológico:
 - Uso de diuréticos osmóticos: manitol 20%, 125 ml *iv* (0,25 - 0,5 g/Kg)/6 horas. Vigilar osmolaridad plasmática
 - Hiperventilación en casos seleccionados
 - Los corticoides no deben emplearse
 - Drenaje ventricular en caso de hidrocefalia
 - Descompresión quirúrgica en casos seleccionados

darse de manera sistemática ni con un alto grado de evidencia, pero en la práctica es habitual su utilización en:

- Pacientes con AIT de repetición o ictus progresivo en territorio vertebrobasilar.
- Estenosis crítica de la carótida interna cervical antes de la endarterectomía.
- Disección carotídea o vertebral.
- Trombosis venosa cerebral.

- Prevención de la recurrencia de embolias de origen cardíaco (en ictus extensos o clínica neurológica importante se demora la anticoagulación 7 - 14 días).

Tratamiento trombolítico

- Trombólisis intravenosa:
 - En la actualidad existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento trombolítico por vía intravenosa con activador del plasminógeno tisular (RT - PA, 0,9 mg/Kg) en pacientes con infarto cerebral agudo de menos de 4,5 horas de evolución que cumplan criterios de selección estrictos (Tablas 13 y 14). Este tratamiento mejora la evolución clínica y funcional a los 3 meses.
 - Es un tratamiento seguro y eficaz en la práctica clínica cotidiana, incluso en centros sin experiencia previa, cuando se siguen criterios estrictos para su utilización. El principal riesgo son las complicaciones hemorrágicas, en concreto la hemorragia cerebral sintomática. Se estima un riesgo de hemorragia cerebral en torno al 5%.
 - Los beneficios de la trombólisis son mayores cuanto antes se administre el tratamiento. Los pacientes tratados con trombólisis intravenosa se recomienda no utilizar antitrombóticos hasta pasadas 24 horas del inicio del tratamiento.

- Trombólisis intra - arterial:
 - Son todavía escasos los estudios que evalúan la utilidad de la trombólisis intra - arterial. Existen buenos resultados de trombólisis intra - arterial con prourocinasa en pacientes con oclusión completa de la arteria cerebral media o de la arteria basilar dentro de las primeras 6 horas de evolución.
 - Por el momento sólo se puede recomendar la trombólisis intra - arterial en centros con experiencia en intervencionismo y preferiblemente bajo protocolo de estudio.

Neuroprotectores

No hay datos suficientes en la actualidad que avalen el uso sistemático de neuroprotectores en el tratamiento del infarto cerebral.

Protocolo de actuación en urgencias

Véase Tabla 15 y 16.

Medidas terapéuticas específicas de la hemorragia intracraneal

Además de aplicar los cuidados generales y las medidas de prevención y tratamiento de las complicaciones detallados previamente, en el manejo terapéutico de la fase aguda de la hemorragia cerebral debemos tener en cuenta el control del

aumento de la presión intracraneal (PIC) como uno de los objetivos del tratamiento médico específico (Tabla 17), y las indicaciones de tratamiento quirúrgico (Tabla 18).

Tratamiento del ictus en la fase crónica: prevención secundaria

La prevención secundaria está encaminada a evitar las recurrencias en los pacientes que ya han sufrido algún evento cerebrovascular agudo. Debe tenerse en cuenta que tras el ictus existe un riesgo vascular muy elevado, con un gran riesgo de infarto de miocardio y muerte vascular, por lo que tienen que considerarse también medidas destinadas a reducir el riesgo vascular global en estos pacientes.

Acción sobre factores de riesgo modificables

- Se debe de recomendar modificaciones del estilo de vida que incluyen el abandono en el consumo de tabaco y alcohol, reducción de peso en pacientes con sobrepeso buscando como objetivo un índice de masa corporal entre 18,5 - 24,9 Kg/m². Se aconseja realizar ejercicio físico moderado, de forma regular y de tipo aeróbico entre 30 - 60 minutos cinco veces a la semana.

Tabla 13. Trombólisis IV con RT - PA. Criterios de selección

- Edad (18 - 80 años) (> 80 años valorar de forma individualizada)
- Diagnóstico clínico de ictus isquémico agudo que provoca un déficit neurológico medible
- Comienzo de los síntomas dentro de las 4,5 horas previas al inicio del tratamiento trombolítico
- Síntomas del ictus presentes durante al menos 30 minutos y sin mejoría significativa antes del tratamiento
- Síntomas distinguibles de otro proceso como síncope, crisis comicial o trastorno migrañoso

Tabla 14. Trombólisis IV con RT - PA. Criterios de exclusión

- Hemorragia intracraneal en TC
- Evolución de los síntomas superior a 4,5 horas o desconocimiento de la hora de inicio
- Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio del tratamiento
- Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS > 25) o de neuroimagen
- Crisis comiciales al inicio del ictus
- Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea aunque la TC sea normal
- Tratamiento con heparina en las 48 horas previas y TTPA elevado
- Ictus previo en cualquier momento e historia de diabetes
- Ictus en los 3 meses previos
- Recuento de plaquetas por debajo de 100.000
- Glucemia por debajo de 50 mg/dl o por encima de 400 mg/dl
- PAS > 185 mmHg, PAD > 110 mmHg o necesidad de medidas drásticas para bajar la PA a estos límites
- Diátesis hemorrágica conocida
- Tratamiento con anticoagulantes orales. Podría considerarse tratamiento si INR < 1,7
- Hemorragia grave reciente o manifiesta
- Historia de hemorragia intracraneal
- Antecedentes de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática
- Historia de lesión del SNC (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal)
- Retinopatía hemorrágica
- Antecedente de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos
- Endocarditis bacteriana y pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas
- Neoplasia con aumento del riesgo de hemorragia
- Enfermedad hepática grave (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa)
- Cirugía mayor o traumatismo significativo en los 3 meses previos

Tabla 15. Protocolo de actuación en urgencias

- ☐ Evaluación inicial urgente en el medio hospitalario
- ☐ Historia clínica (recoger hora inicio del ictus, tratamiento concomitante)
- ☐ Exploración física general con toma de constantes (especialmente TA y glucemia capilar)
- ☐ Revisar criterios de inclusión/exclusión de trombólisis
- ☐ Tratar la HTA e hiperglucemia si es preciso
- ☐ Realizar hemograma/bioquímica/coagulación
- ☐ Realizar EKG
- ☐ Realizar TC craneal sin contraste *iv*
- ☐ Si el paciente es candidato a trombólisis: iniciar la infusión

Tabla 16. Protocolo de la administración de trombólisis

- ☐ RT - PA: 0,9 mg/Kg *iv*, siendo la dosis máxima 90 mg
 - El 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto
 - El resto de la dosis se administra en perfusión continua durante una hora
- ☐ Monitorización TA, pulsioximetría y EKG (Unidad de ictus vs UCI). Canalizar 2 vías periféricas
- ☐ Reposo absoluto. Dieta absoluta. Aplicar medidas/cuidados generales
- ☐ Exploración neurológica cada 15 minutos durante la infusión, a las 2 horas, a las 24 horas y en cualquier momento que haya un deterioro
- ☐ Interrumpir infusión si existe sospecha clínica de hemorragia (disminución del nivel de conciencia, empeoramiento del déficit, cefalea intensa, vómitos) y realizar TC craneal urgente
- ☐ No administrar antitrombóticos en las siguientes 24 horas

Tabla 17. Manejo de la hipertensión intracraneal en la hemorragia cerebral

- ☐ Monitorización de la PIC con método intraventricular o intraparenquimatoso (pacientes con sospecha de PIC elevada)
 - El doppler transcraneal se plantea como un método no invasivo alternativo de medición indirecta.
- ☐ Utilización de diuréticos osmóticos (manitol, asociado o no a furosemida)
 - Manitol 20%: 0,7 - 1 g/Kg (250 ml), seguido de 0,3 - 0,5 g/Kg (125 ml) cada 3 - 8 horas.
 - Furosemida: 10 mg cada 2 - 8 horas.
 - En valores de PIC que aumentan progresivamente, presencia de ondas tipo B o presencia de signos clínicos de deterioro asociados con efecto masa.
 - Necesario control de osmolaridad plasmática.
 - No utilizar más de 5 días.
- ☐ Se recomienda la hiperventilación en pacientes que no responden al tratamiento con diuréticos osmóticos, siempre que tengan un buen pronóstico funcional.
- ☐ No se recomienda el uso de corticoides.

Tabla 18. Indicaciones de cirugía en la hemorragia intracraneal

- ☐ Se recomienda cirugía en:
 - Hemorragia cerebelosa mayor de 3 cm, con deterioro neurológico, compresión de tronco o hidrocefalia.
 - Casos de lesión estructural asociada que pueda resolverse en el mismo acto quirúrgico (aneurisma, malformación arteriovenosa, angioma cavernoso).
 - Pacientes con hemorragia lobular de tamaño moderado o grande, sin sospecha de angiopatía amiloide, que cursa con deterioro neurológico.
- ☐ No se recomienda cirugía en:
 - Hematoma intraparenquimatoso menor a 10 ml o con déficit neurológico mínimo.
 - Puntuación en la escala de Glasgow de 3 - 4 (salvo hemorragias cerebelosas).
 - Hemorragias profundas.

- En pacientes diabéticos se debe de optimizar el control metabólico, buscando como objetivo una hemoglobina glicada < 7%.
- Control de HTA y dislipemia (Tablas 19 y 20).

Antiagregación

Se recomienda la antiagregación oral en la prevención secundaria de la isquemia cerebral asociada a arteriosclerosis de grandes vasos y enfermedad de pequeños vasos, con los siguientes antiagregantes:

- AAS: 100 - 300 mg/día (antiagregante de primera elección).
- Clopidogrel: 75 mg/día (como antiagregante de primera elección en pacientes con alto riesgo vascular, o como alternativa en casos de intolerancia al AAS o recidiva a pesar del tratamiento con AAS).
- Trifusal 300 mg/12 horas (de primera elección o como alternativa a la AAS en casos de intolerancia).
- En los países en los que se encuentra disponible, se podría indicar la combinación de AAS (25 mg) y dipiridamol (200 mg) dos veces al día.

Tabla 19. Recomendaciones sobre control de tensión arterial

- ❑ Iniciar tratamiento hipotensor en los pacientes con ictus, una vez pasada la fase aguda, tanto en los hipertensos como en los normotensos.
 - Objetivo terapéutico: PA < 130/80 mmHg
 - Preferiblemente mediante tratamiento con IECA combinado con un diurético o ARA II

Tabla 20. Dislipemia. Recomendaciones de tratamiento con estatinas

- ❑ Las estatinas se consideran indicadas en la prevención secundaria del AIT y del ictus isquémico en pacientes con:
 - Antecedentes de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal, estenosis carotídea sintomática o estenosis de carótida superior al 50%, diabetes mellitus.
 - Múltiples factores de riesgo con riesgo coronario a 10 años superior al 20%.
- ❑ Nivel de inicio de estatina/objetivo terapéutico:
 - si LDL > 100 mg/dl (opcional < 100 mg/dl, es decir, normolipémicos) con el objetivo terapéutico de LDL < 100 mg/dl (en pacientes con riesgo muy alto < 70 mg/dl).

En pacientes con ictus y riesgo coronario a 10 años del 10 - 20%, se recomienda inicio de estatinas con valores de LDL > 130 mg/dl (opcional 100 - 129 mg/dl) con el objetivo terapéutico de LDL < 130 mg/dl (opcional < 100 mg/dl).

Tabla 21. Prevención secundaria de embolia cerebral de origen cardiaco

Diagnóstico	Elección
Fibrilación auricular	ACO INR: 2 - 3
Prótesis valvular mecánica	ACO INR 3,5 - 4 (± asociar 80 - 100 mg/día de AAS)
Prótesis valvular biológica	ACO INR: 2 - 3
Cardiopatía isquémica dilatada/disfunción ventricular izquierda	ACO INR: 2 - 3
Valvulopatía reumática y embolias recurrentes	ACO INR: 2,5 - 3
Prolapso mitral	ACO INR: 2 - 3
Foramen oval permeable aislado	ACO INR: 2 - 3 (x 3 meses, posteriormente continuar con AAS)
Foramen oval permeable + aneurisma del septo auricular	ACO INR: 2 - 3

Anticoagulación

No se recomienda la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con infarto cerebral de origen aterotrombótico, ya que no aporta ventajas sobre el tratamiento antiagregante con AAS y aumenta el riesgo hemorrágico. Únicamente se utilizará en los siguientes casos:

- Como alternativa en pacientes con intolerancia o contraindicación a los antiplaquetarios.
- Fracaso terapéutico del tratamiento antiagregante.
- Coexistencia con cardiopatía embólica.

Se recomienda la anticoagulación oral en la prevención secundaria de la isquemia cerebral de etiología cardioembólica (Tabla 21).

Endarterectomía carotídea

Recomendada en pacientes menores de 80 años con estenosis carotídea ipsilateral del 70 - 99% sintomática (AIT, amaurosis fugaz o infarto cerebral con secuelas menores en los 6 meses anteriores). En los pacientes con estenosis importante y un AIT o infarto cerebral leve y clínicamente reversible se aconseja realizar la endarterectomía preferiblemente en las dos semanas posteriores al episodio isquémico.

Angioplastia transluminal percutánea

Se puede considerar una alternativa de tratamiento a realizar en los casos de estenosis carotídea superior al 70% con alto riesgo para ser sometidos a endarterectomía, dificultades técnicas, reestenosis tras endarterectomía o estenosis post - radioterapia.

Bibliografía

- Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 2006.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford, GA, Grand M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-29.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-9.
- Losa Palacios A, Segura Martín T. Protocolo de tratamiento urgente del ictus isquémico y hemorrágico. *Medicine* 2007;9 (87):5627-5630.
- Protocolos Riesgo vascular. Sociedad española de Medicina Interna (SEMI). 2ª edición. Madrid 2006.

Actitud ante el paciente con un primer episodio de convulsión generalizada

F. Gilo*, J. Mora** y P. Conthe***

* Servicio de Neurología. Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid

** Área de Medicina. Hospital Ntra. Sra. del Rosario. Madrid

*** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción

El correcto diagnóstico de una primera crisis comicial generalizada es con frecuencia un desafío para el clínico, y además tiene implicaciones legales el hecho de considerar una naturaleza comicial del evento. El que un paciente presente una crisis generalizada, por definición no es equivalente a padecer epilepsia. Se considerará epiléptico al paciente que padezca dos más crisis comiciales separadas en el tiempo (no en el seno de un mismo cuadro agudo). Todas las personas pueden sufrir una crisis epiléptica ante determinadas situaciones que disminuyan el umbral convulsivo, como en el contexto de la hipertermia, el consumo de tóxicos, la administración de determinados fármacos, o las infecciones del sistema nervioso. La indicación de instaurar tratamiento en una primera crisis no está consensuada. Por lo general, si se trata de una primera crisis generalizada en un paciente sin patología neurológica estructural de base, basta con recomendar medidas de prevención sin necesidad de comenzar con tratamiento anticomicial.

Antecedentes personales

Entre los antecedentes personales se debe investigar sobre el consumo de fármacos o tóxicos que alteren el umbral convulsivo (p. ej., imipenem, quinolonas, petidina, cocaína), antecedentes de patología cerebral previa (ictus antiguos, traumatismos craneoencefálicos, infecciones previas, demencia, cirugías craneales), presencia o no de complicaciones en el parto, desarrollo psicomotor normal o retrasado, si hubo padecimiento de crisis febriles en la infancia, y por los antecedentes familiares de epilepsia.

Clínica

El diagnóstico de una crisis tónico - clónica generalizada típica es sencillo aún sin presenciarse el episodio, pero existen otro tipo de crisis generalizadas de semiología más inespecífica, que pueden ser fácilmente confundidas con otras etiologías como síncope, hipoglucemias, o secundarismos de fármacos.

Es una herramienta clave y determinante en la anamnesis el hecho de contactar con un testigo, aunque sea por vía telefónica, para que describa los hechos presenciados. Las crisis generalizadas pueden ser primariamente generalizadas, o bien de inicio parcial con generalización posterior. En estos casos el

paciente puede describir las características de la crisis parcial simple inicial, orientando la localización del foco epiléptico: se pueden evidenciar sacudidas involuntarias o paroxismos sensitivos de un hemisferio, presencia de olores extraños, alteraciones visuales, sensaciones psicológicas tipo *deja vu* y *jamais vu*, molestias epigástricas ascendentes, y en ocasiones fenómenos negativos como bloqueo del lenguaje o bloqueo del movimiento. En las crisis generalizadas es característica la mordedura del borde lateral de la lengua (en el síncope suele ser la punta), sialorrea, cianosis, estupor prolongado, y amnesia del episodio sin poder recordar pródromos.

El error diagnóstico más frecuente es interpretar un síncope convulsivo como un ataque epiléptico. Los síncope es habitual que se asocian a la presencia de pequeñas convulsiones de las extremidades de gran amplitud (mioclonias anóxicas), o incluso a rigidez generalizada en el contexto de un paciente inconsciente con cortejo vegetativo vagal: palidez, frialdad, sudoración, bradicardia. La recuperación de la pérdida de conciencia será tanto más rápida, cuanto antes se adopte la posición de decúbito. Si esto se demora, o si se asocia a un traumatismo craneoencefálico, puede producir una recuperación del paciente más lenta de lo esperado, sobre todo en pacientes ancianos, hecho que puede conducir al error diagnóstico. La relajación de esfínteres puede acompañar tanto a síncope como a crisis comiciales.

A veces, cuadros de índole psicógena como las crisis de hiperventilación en el seno de una crisis de ansiedad, u otro tipo de manifestaciones neurológicas de tipo funcional pueden confundir la etiología, tratándose en estos casos de pseudocrisis. En ellas es frecuente que el paciente mantenga los ojos cerrados (raro en las crisis epilépticas) y realice movimientos de extremidades descoordinados, siendo los episodios de duración más prolongada que los de las crisis comiciales. Los accidentes isquémicos transitorios excepcionalmente cursan con alteración del nivel de conciencia, por lo que una correcta anamnesis suele servir para excluir esta posibilidad.

La exploración neurológica de los pacientes que han sufrido un primer ataque epiléptico suele ser normal, salvo que se encuentren aún en el estado postcrítico. Se deben buscar signos exploratorios que orienten a la etiología (rigidez nuchal, fetor enólico, traumatismos).

Pruebas complementarias

Si se examina al paciente en las horas siguientes a la crisis se puede ver en la analítica una elevación de la CPK (creatinofosfoquinasa) en las crisis generalizadas. También se ha observado que tras este tipo de crisis se eleva la prolactina en las primeras horas, hecho que no ocurre en los síncope, pero esta determinación no tiene un uso extendido. En cualquier caso, se debe solicitar una analítica con hemograma, bioquímica que incluya glucosa, creatinina, iones, perfil hepático y coagulación. Gasometría puede revelar acidosis en el período postcrítico. Otras pruebas básicas serán un electrocardiograma, una radiografía de torax que descarte tanto una complicación broncoaspirativa como lesiones que orienten a la etiología de la crisis, y un TAC craneal. Si el paciente acude con fiebre y se sospecha una infección del sistema nervioso, se debe realizar una punción lumbar tras el TAC craneal para descartar meningoencefalitis. En pacientes en los que se piense una etiología tóxica, se solicitarán tóxicos en orina, así como amonio en hepatópatas. Otra prueba más específica según la sospecha clínica será la determinación de porfirinas en orina.

Se puede consultar un algoritmo general de manejo en la Figura 1.

Una vez el paciente esté asintomático, a nivel ambulatorio se solicitará una resonancia magnética (RMN) craneal de alto campo magnético y un electroencefalograma (EEG), de cara a descartar con más precisión una lesión estructural de base y orientar la localización del foco epiléptico respectivamente.

La TAC craneal es la prueba inicial indicada en las situaciones de urgencia. Resulta útil en la evaluación de tumores, he-

morragias e infecciones del sistema nervioso central, y en pacientes con marcapasos o prótesis no compatibles con la RMN. En pacientes con epilepsia de inicio en la edad adulta, la RMN está especialmente indicada para descartar la existencia de esclerosis temporal mesial, malformaciones vasculares, zonas de gliosis y alteraciones del desarrollo cortical, entre otras.

El EEG intercrítico tiene un mayor rendimiento cuanto más precozmente se realice, proporcionando una actividad interictal hasta en el 50% de los casos si se efectúa en el transcurso de las primeras 24 horas postcrisis. Un EEG con anomalías epileptiformes (puntas, ondas agudas, brotes de polipunta - onda) es sugestivo de epilepsia, si bien hay que tener en cuenta que un porcentaje variable de pacientes sin crisis, sobre todo niños, pueden presentar dichas anomalías, mientras que por otra parte la ausencia de anomalías epileptiformes no excluye el diagnóstico. Los cambios inespecíficos (ondas lentas difusas o focales) no indican epileptogenicidad por sí mismos.

Tratamiento

La decisión de iniciar tratamiento tras una primera crisis generalizada es siempre individualizada, y en ocasiones se hace participar al paciente en la toma de decisiones. La elección sopesa la menor probabilidad de recurrencia al tomar anticonvulsivos, frente a la necesidad de tomar por un tiempo prolongado estos fármacos con potenciales efectos secundarios. El riesgo de recurrencia de una crisis única es variable, y en él intervienen múltiples factores, pudiendo rondar entre el 20 - 70%. Normalmente, si hay lesión estructural o enfermedad neurológica de base, como el caso de un tumor, patología vascular crónica, o demencia, se estima una alta probabilidad de recurrencia, y se suele indicar tratamiento desde la primera

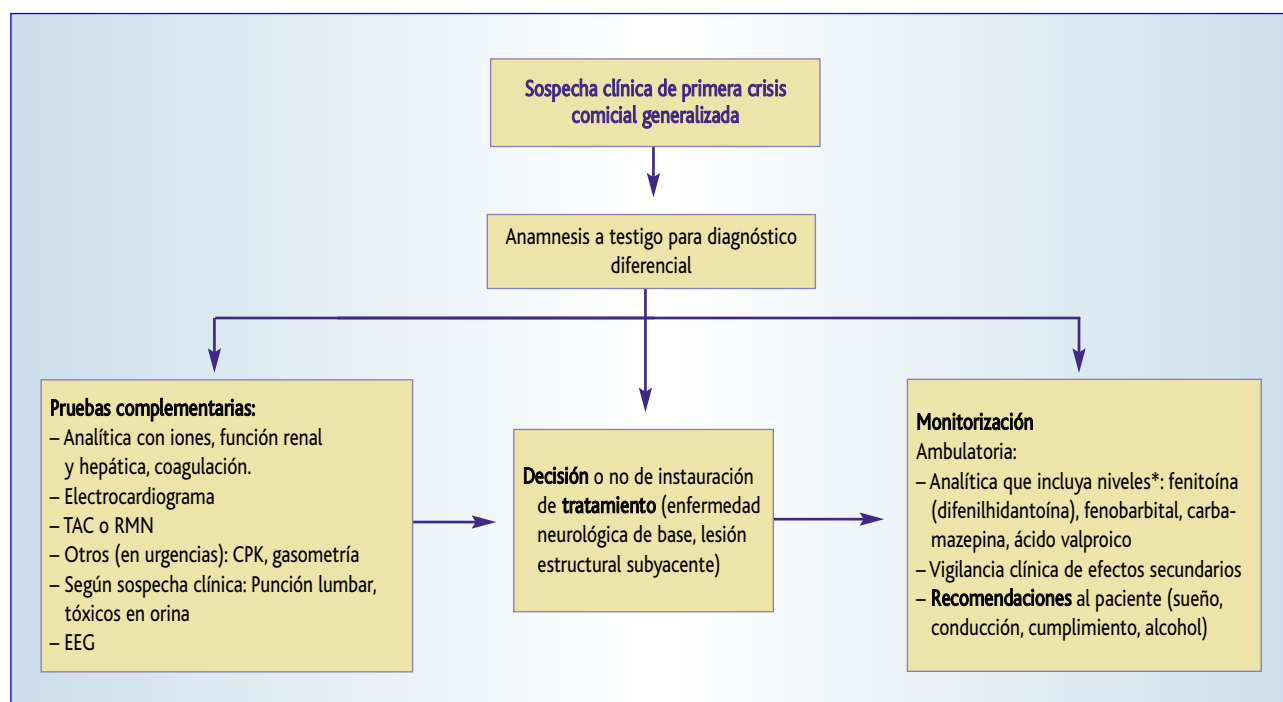


Fig. 1. Algoritmo de manejo de la primera crisis comicial generalizada. * Fármacos anticonvulsivos para los que se suelen solicitar niveles. Abreviaturas: CPK: Creatín fosfoquinasa, ECG: Electrocardiograma, TAC: Tomografía computerizada, RMN: Resonancia magnética, EEG: Electroencefalograma.

crisis. Si el inicio de la crisis generalizada es de tipo parcial, también puede hacer decantarse por aplicar el tratamiento, ya que son crisis con más tendencia a la recurrencia. En la fase aguda se pondrá tratamiento etiológico del proceso responsable si lo hubiese (corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, esteroides en edema cerebral tumoral, antibióticos en infecciones, retirada de fármacos comicialógenos). El arsenal terapéutico disponible es cada vez más amplio, y aun así un 20% de pacientes con crisis van a ser refractarios. Uno de los aspectos más a tener en cuenta en la elección del fármaco si se decide instaurar tratamiento es la comorbilidad del paciente, para tratar de minimizar al máximo la posibilidad de interacciones medicamentosas y de efectos secundarios (Tabla 1).

La fenitoína, el fenobarbital y la carbamazepina son potentes inductores enzimáticos hepáticos, capaces de disminuir las concentraciones de otros fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450; por el contrario, el ácido valproico se comporta como inhibidor enzimático de esta vía. Desde la apa-

rición en los últimos años de los modernos fármacos anticonvulsivos, con menor toxicidad, y menor cantidad de interacciones, se tiende a elegir este tipo de fármacos como primera opción terapéutica. Las crisis comiciales de inicio parcial pueden ser tratadas con leviteracetam, ácido valproico, oxcarbamazepina, y en general la mayoría de los fármacos anticonvulsivos. Para las crisis puramente generalizadas se puede optar por ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital o topiramato. Las dosificaciones habituales de los anticonvulsivos más empleados se muestran en la Tabla 2.

Se recomienda realizar una analítica al primer mes de iniciada la terapia anticonvulsiva para vigilar la tolerancia del organismo a estos fármacos y evaluar si el paciente está en rango de niveles terapéuticos en aquellos fármacos en los que éstos se suelen determinar (fenitoína, valproico, carbamazepina y fenobarbital). Se prestará atención a las series hematológicas para descartar citopenias tóxicas, al perfil hepático y renal, los iones y la coagulación. La carbamazepina y la oxcarbamazepina pro-

Tabla 1. Metabolismo, efectos secundarios e interacciones medicamentosas de los fármacos anticonvulsivos

	Metabolismo		Efectos secundarios						Interacc.
	Hepático	Renal	Inestabilidad	SIADH	Arritmias	Sueño	Rash	Urolitiasis	
Fenitoína (difenilhidantoína)	+		++	-	+	-	+	-	++
Ácido valproico	+		*	-	-	+	-	-	++
Carbamazepina/oxcarbamazepina	+		++	++	+	-	+	-	+/- (oxc)
Fenobarbital	+		-	-	-	++	+	-	++
Leviteracetam		+	+	-	-	-	-	-	-
Lamotrigina	+		-	-	+	-	+	-	-
Topiramato	+		-	-	-	-	-	+	-
Benzodiazepina	+		+	-	-	++	-	-	-
Gabapentina		+	-	-	-	-	-	-	-
Pregabalina		+	-	-	-	-	-	-	-
Lacosamida		+	-	-	+	-	-	-	-
Zonisamida		+	+	-	-	-	-	+	-

Abreviaturas: SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

* Inestabilidad en el contexto de un cuadro de parkinsonismo producido por el fármaco.

Tabla 2. Dosificación de fármacos anticonvulsivos

	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Fenitoína (aifenilhidantoína)*	100 mg/8 h	100 mg/8 h
Ac. valproico*	500 mg/12 h	500 mg/8 h
Carbamazepina/oxcarbamazepina	50 mg/8 h	200 mg/8 h
Fenobarbital*	50 mg/24 h	100 mg/24 h
Leviteracetam*	500 mg/12 h	1000 mg/12 h
Lamotrigina	50 mg/24 h	150 mg/24 h
Topiramato	25 mg/24 h	100 mg/12 h
Gabapentina	300 mg/12 h	600mg/8 h
Pregabalina	25 mg/12 h	150 mg/12 h
Lacosamida*	25 mg/12 h	100 mg/12 h
Zonisamida	25 mg/12 h	150 mg/12 h

* Fármacos con formulación adicional intravenosa.

ducen con frecuencia una hiponatremia por SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), debiendo valorar en estos casos si el paciente toma fármacos que puedan contribuir a la aparición de este síndrome, como los inhibidores de la recaptación de serotonina. Los antecedentes de litiasis urinaria deben hacer considerar la conveniencia o no de pautar tratamiento con topiramato y zonisamida, por ser dos fármacos con efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica, que se relacionan con la formación de cálculos renales como complicación. Es típico en ellos el efecto adelgazante y la sensación de parestesias en las manos, que por sí solo no obliga a retirar la medicación. El efecto secundario más habitual de la fenitoína, y sobre todo la carbamazepina, es la inestabilidad en forma de ataxia, que se resuelve con el ajuste terapéutico. El ácido valproico es común que produzca algo de temblor, y en ocasiones caída de cabello y ganancia de peso. Una complicación rara a tener en cuenta es la hepatitis y la hiperamonemia, incluso a niveles normoterapéuticos, por su interacción en el ciclo de la urea. Con relativa frecuencia, en pacientes de edad avanzada puede producir un deterioro de las funciones mentales y motoras, que remeda un parkinsonismo atípico, y que debe ser tenido en cuenta, dada la gran repercusión funcional que ocasiona, siendo en estos casos necesaria su sustitución por otro fármaco. Por lo demás, es un fármaco adecuado para pacientes con cardiopatía, ya que no tiene los potenciales efectos arritmogénicos de otros fármacos clásicos como la fenitoína y la carbamazepina. El fenobarbital tomado de forma crónica es un fármaco efectivo y bien tolerado, pero si los niveles aumentan por interacción con otros medicamentos puede producir somnolencia importante. El leviteracetam es un fármaco muy efectivo y con buen perfil en cuanto a tolerancia, interacciones y toxicidad, por lo que su uso está cada vez más extendido. La gabapentina y la pregabalina también pueden ser una opción terapéutica adecuada en pacientes con gran comorbilidad por sus escasas interacciones, pero su efecto antiepiléptico en monoterapia es escaso, por lo que son más usados en la terapia del dolor neuropático. La aparición de toxicodermia grave en forma de síndrome de Steven Johnson, ha de ser vigilada con especial precaución en los pacientes en los que se pauten anticomieles aromáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), así como con la lamotrigina. Su aparición obliga a la retirada inmediata de la medicación.

Recomendaciones al paciente

Al paciente que ha sufrido una primera crisis comicial se le debe insistir en la importancia de cumplir el tratamiento en caso de haber sido este pautado, dormir regularmente, evitar el consumo perjudicial de alcohol, y no realizar actividades de riesgo en caso de potencial pérdida de conocimiento (p. ej., conducción de vehículos, trabajar en un andamio, bañarse en el mar sin acompañante, etc). A efectos legales, la ley impide la conducción de vehículos "cuando hayan aparecido crisis epilépticas convulsivas o crisis con pérdida de consciencia durante el último año. En el caso de antecedente de trastorno convulsivo único no filiado o secundario a consumo de medicamentos o drogas o posquirúrgico, se deberá acreditar un período libre de crisis de, al menos seis meses mediante informe neurológico" (B.O.E. nº 135 de 6-Junio-1997).

Bibliografía

- Salisky MC, Kantcr R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-334.
- Morales MD, Mauri JA, Gómez Alonso J. Actitud ante la primera crisis. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Barcelona: Prous, 2004;69-73.
- García Ramos R, et al. (2006). Crisis comiciales. En: J. González de la Aleja et al. (Ed.), Urgencias en neurología (p. 87). Jarpoy editores.
- Vidal JA. Tratamiento de las crisis epilépticas en urgencias. *Revista científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. 2009.
- Serrano-Castro PJ, et al. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev neurol* 2009;48(1):39-50.
- Sheldon R, Rose S. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 40, No. 1, 2002.
- Burcet Dardé J. Epilepsia en el siglo XXI. Edit UCB Pharma, 2003.
- Chen DK, et al. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures. *Neurology* 2005;65:668-675.
- Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998;352:383-90.

Síndromes agudos en relación con alcoholismo y toxicomanías

J. Abellán

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid

Introducción

Las intoxicaciones es un problema cada vez más frecuente en nuestro entorno, adquiriendo un matiz preocupante sobre todo en la población joven en lo que se refiere a la ingesta de alcohol, cocaína y drogas alucinógenas. El número de urgencias por consumo agudo de este tipo de sustancias está creciendo de forma exponencial sobre todo en ciertas zonas de nuestra geografía y no siempre conocemos a qué nos enfrentamos, pues las innovaciones que se producen en el mercado clandestino van muchas veces por delante de nuestros conocimientos sobre la existencia de este tipo de sustancias.

En España la problemática es si cabe más importante, pues estamos a la cabeza de Europa en el consumo de la mayoría de estas sustancias a la vez que nos encontramos con pacientes cada vez más jóvenes y, por lo tanto, más sensibles a los efectos nocivos a corto y medio plazo.

Alcohol

El alcohol es probablemente uno de los tóxicos más extendidos en la sociedad y que mayor daño produce debido a la popularidad de su uso, de manera que la sociedad trata el alcohol de una manera totalmente diferente a otras drogas que afectan el ánimo (psicoactivas). Beber alcohol es legal para los adultos, es "permitido" en los adolescentes y es fomentado en la gran mayoría de relaciones sociales y de negocios.

Los hábitos de ingesta de alcohol están cambiando en la sociedad, de manera que en España se ha visto un aumento del consumo de cerveza en detrimento del vino y la concentración de los consumos en los fines de semana, básicamente con fines recreativos y especialmente entre la población juvenil, motivo que ha disparado el número de visitas a urgencias en fiestas y fines de semana por cuadros de intoxicaciones agudas.

El alcohol es una sustancia derivada de la fermentación de carbohidratos vegetales altamente energético y que se caracteriza por ser muy liposoluble y tener gran afinidad por el agua, lo que le hace llegar a cualquier célula y atravesar fácilmente sus membranas. Una vez que se ingiere se absorbe rápidamente en el tubo digestivo (estómago 20% y duodeno 80%), sus efectos comienzan a los 10 minutos presentando el pico entre los 40 - 60 minutos y pudiendo mantenerse hasta las 6 horas.

La velocidad de absorción se ve influenciada por múltiples factores (es más rápida si se realiza con el estómago vacío, con bebidas con gas y con las de alta graduación, con la rapidez de ingestión, etc.). El 90% del etanol es metabolizado totalmente en el hígado por la vía de la enzima alcohol deshidrogenasa (ésta también se localiza en parte en la mucosa gástrica), el cual tiene una capacidad de metabolismo saturable, a partir de este punto la alcoholemia sube con gran rapidez. La tasa metabólica del hígado con respecto al alcohol es de 10 g por hora, pero existe una gran variabilidad individual. Existen otras dos vías, al menos de metabolización del alcohol, la microsomal que se induce tras ingestas masivas si la principal es insuficiente y la de la catalasa que es muy activa a nivel cerebral.

El daño del alcohol se presenta como consecuencia de:

- **Intoxicación aguda.** Es la intoxicación más frecuente en los servicios de urgencias y en casos graves puede ser letal propiamente dicho pero su mayor daño se produce de una forma indirecta debido al estado de euforia o embriaguez que es responsable de un gran número de accidentes (de tráfico u otros) y agresiones. En la intoxicación aguda se baja el umbral epileptógeno, se dobla el riesgo de TCE y hematoma subdural.
- **Alcoholismo.** La ingesta de alcohol de una forma crónica y mantenida da lugar a un gran número de lesiones orgánicas a distintos niveles: cirrosis, pancreatitis crónica, miocardiopatía, neuropatía, demencias, etc. Esta faceta del alcohol no se va a tratar en este tema.

Intoxicación aguda por alcohol

El etanol ejerce su acción sobre las neuronas del SNC, inicialmente con una depresión sobre los sistemas inhibidores de la formación reticular y posteriormente con un efecto inhibitor de los receptores GABA de las neuronas corticales, además tiene efectos a nivel de otros muchos receptores centrales de manera que puede inhibir la liberación de neurotransmisores dopaminérgicos y noradrenérgicos y estimular la liberación de serotonina. El comienzo del efecto neurotóxico se produce con alcoholemias de 50 mg/dl en personas no habituadas.

Fases de la intoxicación etílica típica

La intoxicación etílica típica en una persona que no haya desarrollado tolerancia al alcohol presenta una serie de fases

cuya sintomatología se puede correlacionar con unos niveles de alcoholemia. Estas fases se muestran en la Tabla 1 y se pueden catalogar como:

Fase de excitación

- **Alcoholemia menor de 50 mg/dl** y generalmente por encima de 20 mg/dl, alteraciones detectables que algunas personas pueden reprimir. Existe ligera incoordinación motora, tendencia a la comunicación con los demás, cambios en la conducta, en la autocrítica y cierto grado de desinhibición.

Fase de embriaguez

- I. Leve o grado I:** (Alcoholemia entre 50 y 150 mg/dl). Leve alteración de la convergencia ocular con presencia de un ligero nistagmus postural e incoordinación motora. Existe un aumento de la base de sustentación así como euforia o somnolencia leve. No existe generalmente disartria y el aliento alcohólico puede estar presente.
- II. Moderada o grado II:** (Alcoholemia entre 150 y 299 mg/dl). Mayor alteración en la convergencia ocular y del nistagmus postural. Mayor incoordinación motora y de la base de sustentación. Somnolencia y disartria evidente. Notorio aliento alcohólico. Intensa sensación vertiginosa con náuseas y vómitos.

Fase comatosa

- I. Embriaguez severa o grado III:** (Alcoholemias entre 300 - 400 mg/dl): progresiva acentuación de las alteraciones neurológicas que llegan a no ser explorables. Olor a alcohol marcado.
- II. Embriaguez grave o grado IV:** (Alcoholemias entre 400 - 500 mg/dl). Coma asociado a hipotensión, bradicardia y/o hipotermia.
- III. Embriaguez grado V o muerte.** (Alcoholemias por encima de 500 mg/dl).

Intoxicación etílica atípica

Se definen como tal a un grupo de intoxicaciones con un curso atípico bien por su calidad o por su cantidad. Se suelen producir cambios bruscos en el comportamiento que se asocian a agresividad y en ocasiones a alucinaciones. Ocurren generalmente a los pocos minutos de la ingesta, de forma brusca, con conciencia obnubilada y sin coordinación; y se asocian a niveles de alcoholemia que suelen ser menores de 40 mg/100 ml. Se han descrito varios tipos según la sintomatología:

- 1. Embriaguez excitomotriz.** Con manía y gran impulso destructivo. Hetero y autoagresividad.
- 2. Embriaguez maniaco depresiva.** Cursa con elevado riesgo autolítico.
- 3. Embriaguez delirante.** Se manifiesta con megalomanía, celotipia, ideas persecutorias y autoacusación. Riesgo autolítico elevado.
- 4. Embriaguez alucinatoria.** Alucinaciones auditivas y visuales generalmente de contenido violento.
- 5. Embriaguez convulsiva o epileptiforme de Kraepelin.**
- 6. Embriaguez pseudorrábica.** Importante componente histriónico, el paciente se tira a morder a las personas.

Tratamiento de la intoxicación etílica

- **Intoxicaciones con alcoholemias inferiores a 200 mg/dl.** El tratamiento es de soporte manteniendo al paciente en reposo y con control de constantes. Si la ingesta de alcohol es muy reciente puede ser útil el provocar el vómito pero en general dado que la absorción es muy rápida no está indicado esta medida así como tampoco lo están el lavado gástrico o la administración de carbón activado.
- **Intoxicación moderada.** Se deben controlar las constantes vigilando la posible aparición de hipoglucemia. Está indicado la administración de tiamina, sobre todo en los pacientes alcohólicos, para evitar la encefalopatía de Wernicke (la tiamina debe ser administrada antes de aportar suero glucosado pues en caso de déficit, la administración de glucosa puede precipitar la encefalopatía de Wernicke).
- **Intoxicación grave.** Es importante tratar la hipotensión, la hipotermia y la hipoglucemia. Se debe mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico y hay que tomar las medidas adecuadas para evitar los cuadros de broncoaspiración (colocación del paciente en decúbito lateral izquierdo, administración de metoclopramida intravenosa, etc.) En casos graves puede ser necesario la intubación orotraqueal e incluso la hemodiálisis. A las 24 horas todas las intoxicaciones etílicas suelen estar resueltas siendo frecuentes los cuadros de amnesia y los síntomas de culpabilidad que en ocasiones pueden acompañarse de ideación autolítica y por lo tanto deben ser valoradas por psiquiatras.
- **Intoxicación atípica.** Su tratamiento consiste en la administración de benzodiacepinas para tranquilizar al paciente y neurolepticos para tratamiento de los síntomas psicóticos.

Intoxicación aguda por drogas de abuso (psicoestimulantes y opiáceos)

El consumo de drogas de abuso ha ido incrementándose exponencialmente en los últimos años, de manera que cada vez se consumen más drogas y de más diverso tipo. Este motivo ha producido un incremento de consultas urgentes por pacientes con intoxicaciones agudas unas veces debidas a drogas de las que muchas veces no hemos oído ni hablar y otras por cuadros de poliintoxicación. En los últimos años estamos viendo además del incremento en el consumo de drogas, un hecho particularmente preocupante como es que éstas se consuman a edades más tempranas, lo que pudiera llevar a producir con el tiempo complicaciones físicas y psíquicas no del todo bien conocidas.

Los intoxicaciones agudas por drogas se pueden encasillar en lo que clásicamente llamamos toxicosíndromes y que se caracterizan por presentar un cuadro clínico y un tratamiento parecido. Los principales síndromes clínicos que nos vamos a encontrar en los pacientes con abuso de drogas son:

- 1. Síndrome simpaticomimético.** Se caracteriza por una liberación en el organismo de aminas simpaticomiméticas lo que conlleva un cuadro caracterizado por excitación, hipertensión, taquicardia, arritmias cardíacas, hiperpirexia, hiperreflexia, sudoración, midriasis, piloerección, delirios paranoides y convulsiones. Las drogas que más fre-

Tabla 1. Estadios de la Intoxicación Alcohólica. (Tomado de Rubio G en Adicciones Vol. 14, suplemento 1. Monografía alcohol. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas)

Alcoholemia (mg/100 ml)	Efectos y alteraciones en la conducta	Tiempo requerido para que sea eliminado todo el alcohol
20 – 30	Sensación de bienestar, reducción del tiempo de reacción, ligera alteración del juicio y memoria.	2 horas
30 – 60	Deshinibición, relajación, sedación leve, alteración de coordinación y del tiempo de reacción.	4 horas
80 – 90	Dificultad en la discriminación auditiva y visual, alteraciones de la marcha, de la coordinación sentimientos de tristeza o de exaltación, deseo de seguir bebiendo, enlentecimiento del habla.	6 horas
110 – 120	Torpeza motriz evidente, dificultad en las actividades mentales, como memoria y juicio, disminución de la deshinibición, aparición de estados emocionales de agresividad ante contrariedades.	8 horas
140 – 150	Deterioro de todas las funciones intelectuales y físicas, conducta irresponsable, sentimiento general de euforia, dificultad para permanecer levantado, andar y hablar. Alteración de la percepción y del juicio. Confianza en la capacidad de conducción e incapacidad para darse cuenta de que su funcionamiento intelectual y físico no es el adecuado.	10 horas
200	Sentimiento de confusión o aturdimiento, dificultades para deambular sin ayuda o para permanecer levantado.	12 horas
300	Disminución importante de la percepción y comprensión, así como de la sensibilidad.	
400	Anestesia casi completa, ausencia de percepción, confusión y coma.	
500	Coma profunda.	
600	La muerte sobreviene por falta de respuesta del centro respiratorio.	

Rubio G.; 2000

cuentemente producen este síndrome son la cocaína, las anfetaminas y sus derivados (éxtasis, etc.). Las sustancias clásicas relacionadas con este cuadro son la caféina, teofilina, taurina, efedrina, etc. Para el tratamiento es de elección el uso de benzodiacepinas.

2. Síndrome opiáceo o narcótico. Se produce una sedación y depresión del SNC. Existe disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, hipotermia, bradicardia, hiporreflexia, edema pulmonar y coma. La droga de abuso característica de este síndrome es la heroína y la clásica es la morfina (además de otros derivados opioides). Existe un antídoto rápido y de gran seguridad que es la naloxona.

3. Síndrome anticolinérgico. Se produce por bloqueo de la acción de la acetilcolina tanto a nivel central como periférico. Se produce sobre todo con la toma de ciertos hongos alucinógenos siendo las sustancias clásicas que lo producen la atropina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y escopolamina. Los hallazgos clínicos típicos son: midriasis, visión borrosa, fiebre, piel seca, flush, íleo paralítico, retención de orina, taquicardia, hipertensión, psicosis, coma, crisis y mioclonías. En algunos casos se puede usar como antídoto la fisostigmina, pero con estrecha monitorización porque pueden agravar ciertas arritmias y las convulsiones (no se debe dar en caso de intoxicación por antidepresivos tricíclicos).

4. Síndrome alucinógeno. Comparte ciertas características con el simpaticomimético pero se caracteriza por la preponderancia de la sintomatología psiquiátrica. Se producen alucinaciones, psicosis, pánico, fiebre, midriasis e hipertermia. Las drogas más relacionadas con este cuadro son las anfetaminas, el cannabis, la cocaína, el ácido lisérgico (LSD), y los derivados de la fenciclidina. Se trata con benzodiacepinas y neurolepticos.

5. Otros síndromes. Existen otros síndromes toxicológicos, como son el colinérgico, extrapiramidal, serotoninérgico,

etc., que no se van a tratar por tener poca relevancia con las drogas de abuso.

Intoxicación aguda por Cannabis

El cannabis es una planta del orden de los rosales que tiene cerca de 400 componentes químicos, entre ellos son importantes tres componentes por sus importantes efectos psicoactivos: el ácido delta -9- tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol y el cannabinol. El cannabis se presenta para su consumo en forma de (Fig. 1):

1. Hachís, que es un exudado resinoso de la planta. También llamado en la calle como "chocolate", "costo", "china", "kiffi", "mierda" y "shit". El precio de venta está entre 4 – 11 € y se suele consumir fumado mezclado con tabaco. Una vez fumado entre el 10 – 25% pasa a la sangre en el plazo de uno o dos minutos.
2. Marihuana, que consiste en un triturado seco de flores, hojas y pequeños tallos de la propia planta. Los nombres de la calle suelen ser: "maría", "grifa", "marijuana", "grass", "Marie – Jeanne", "banja" o "ganja". Se suele consumir fumado en pipas de diferentes formas y tamaños, pero también se puede consumir en alimentación sobre todo en productos de repostería. En el caso de la vía oral la absorción es lenta y errática, teniendo un efecto que varía entre la media hora y las dos horas; absorbiéndose entre el 5 y el 10%.
3. Polen, que es un triturado seco de flores muy fino con aspecto de polvo amarillento.
4. Aceite. Se suele consumir vía oral.

Actualmente el cannabis en España es un problema de primera magnitud (Fig. 2), su consumo ha crecido notablemente, de manera que actualmente somos el segundo país de Europa en consumo de cannabis entre los jóvenes entre 15 y 34 años, sólo superado por Italia.



Fig. 1. Formas de presentación de cannabis.

Las manifestaciones clínicas producidas por cannabis son muy variables según las personas y dependen de la dosis y de la vía de administración. En la intoxicación aguda por cannabis podemos distinguir tres fases:

1. **Fase de euforia.** Se produce un bienestar físico y psíquico pasajero, midriasis, congestión conjuntival, náuseas, vómitos y taquicardia.
2. **Fase confusional.** Se produce desorientación, alucinaciones visuales y auditivas con alteración de la memoria inmediata del juicio y de la percepción del espacio y tiempo. Posteriormente el cuadro es seguido de sedación.
3. **Fase de pánico.** Se produce intensa ansiedad con ideas paranoides y crisis de despersonalización.

Habitualmente el cuadro de intoxicación por cannabis cede en pocas horas de forma espontánea. El tratamiento es sintomático con benzodiacepinas y neurolépticos. Un cuadro que se pueden dar en los grandes consumidores de cannabis y con intoxicaciones agudas repetidas es el síndrome amotivacional en el que el paciente sufre un deterioro de la personalidad con abulia e importante limitación de su actividad habitual que sólo se corrige con abstinencia prolongada de la sustancia.

Intoxicación aguda por cocaína

La cocaína es un alcaloide con propiedades anestésicas extraído de las hojas de la planta *Erithroxylon Coca*; tras la desecación con sustancias químicas de las hojas de coca se extrae la "pasta de coca", que es la base de las distintas preparaciones que están en el mercado. Una vez que se destilan, éstas son:

- **Clorhidrato de cocaína**, que es un polvo blanco cristalino de sabor amargo que se administra vía inhalado por vía intranasal (está es la vía más frecuente en España), fumado mezclado con tabaco, intravenoso bien solo o mezclado con heroína para evitar un efecto rebote en lo que viene a llamarse "speed ball" o "pelotazo", vía oral escasamente utilizado en España o aplicado directamente sobre las mucosas donde deja una zona anestesiada característica.
- **Bases de cocaína**, que se produce tras calentar el anterior con amoníaco o bicarbonato produciendo una forma gelatinosa que puede fumarse directamente, o una forma

sólida especial para fumar a gran temperatura con pipas especiales que es el "crack" que se caracteriza por tener un efecto muy rápido, intenso y transitorio que crea gran dependencia.

La cocaína actualmente es la segunda droga ilegal más consumida en Europa y España está a la cabeza de los países consumidores de cocaína, estando por delante incluso de USA. El precio en España del gramo de cocaína en la calle se encuentra entre 58 y 67 €.

La intoxicación por cocaína produce un cuadro simpaticomimético, presentando ciertas peculiaridades a distintos niveles:

Sistema Nervioso Central

- a. Midriasis.
- b. Euforia, agitación, psicosis paranoide, delirium y convulsiones que se deben tratar con benzodiacepinas.
- c. Ictus hemorrágicos e isquémicos.

Gastrointestinal

- a. Puede producir isquemia y perforaciones gastrointestinales. En el caso de los "body packer" la rotura de una bolsa de cocaína implica la realización de laparotomía urgente. En estos casos sería adecuado un seguimiento del viraje de negativo a positivo mediante detección de cocaína en orina.
- b. Toxicidad hepática, sobre todo cuando a la intoxicación por cocaína se añade intoxicación por alcohol, formándose el metabolito cocaetileno, que potencia la toxicidad de ambas drogas.

Metabólicos

- a. Hipertermia, que se debe tratar con métodos físicos.
- b. Rabdomiólisis, fracaso renal agudo y alteraciones hidroelectrolíticas, que se deben corregir enérgicamente con fluidoterapia.
- c. Coagulación intravascular diseminada.

Cardiovascular

- a. Trombosis venosa profunda.
- b. Cardiopatía isquémica con IAM tanto por vasoconstricción como por arteriosclerosis acelerada y ulceración de la placa. Es preferible en el caso del SCACEST intentar la angioplastia a la fibrinólisis. En el tratamiento de la isquemia miocárdica por cocaína los beta - bloqueantes están contraindicados. La valoración del dolor torácico en el paciente intoxicado por cocaína debe ser cuidadosa pues suelen ser dolores atípicos con alteraciones en el electrocardiograma poco expresivas.
- c. Crisis hipertensiva, en su inicio deben ser tratadas con benzodiacepinas y si no se controlan es de elección la fentolamina a dosis de 5 - 10 mg intravenosos en bolo que se pueden repetir cada 5 - 10 minutos según necesidades; también se pueden usar nitritos o calcio antagonistas, debiendo evitarse el uso de beta bloqueantes y labetalol.
- d. Arritmias tanto supraventriculares como ventriculares. No están indicados los antiarrítmicos del grupo Ia del tipo quinidina o procainamida. Si se puede utilizar la lidocaína. Es de especial consideración la alteración del QT que se produce sobre todo en los pacientes que toman metadona y que en caso de producirse una arritmia ventricular podrían

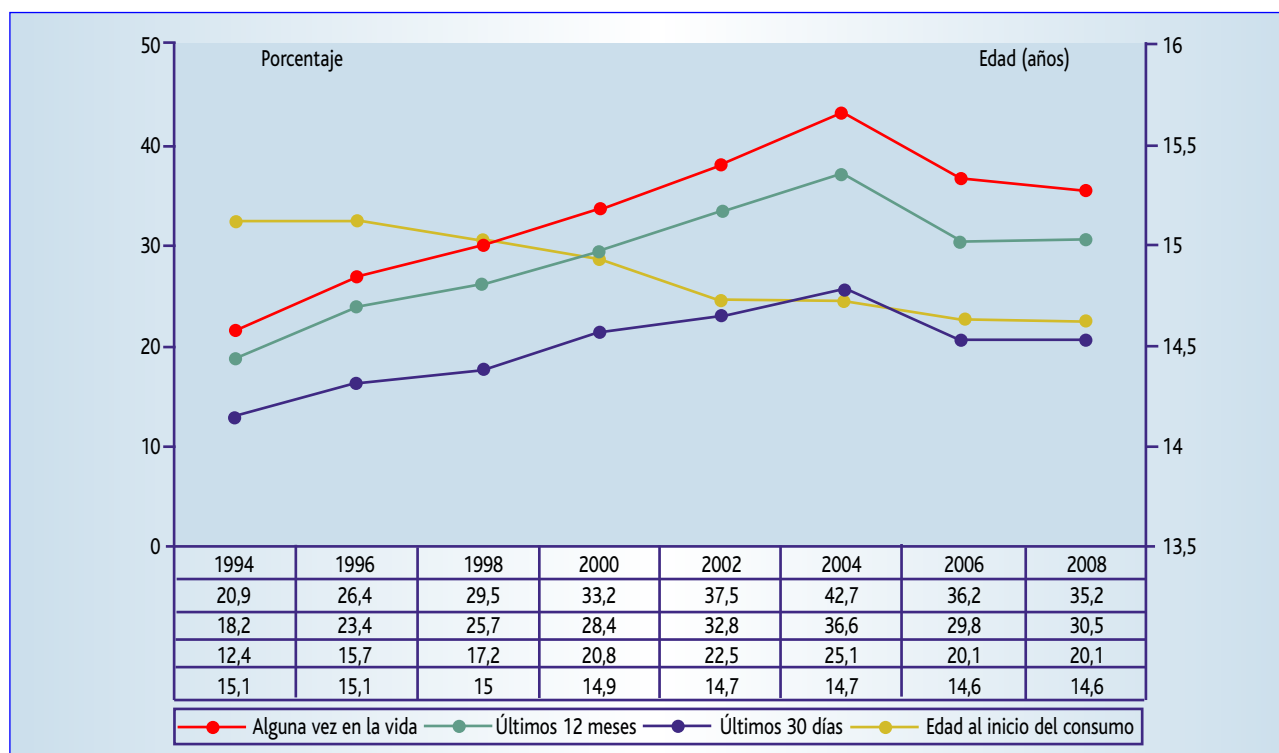


Fig. 2. Prevalencia de uso de cannabis y edad de inicio entre estudiantes de enseñanzas medias en España. (Tomado del informe sobre Cannabis de la Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas).

responder al bicarbonato. En caso de ser necesario la intubación orotraqueal no se debe usar la succinilcolina como relajante muscular pues potencia el efecto de la cocaína y ésta, a su vez, la de la succinilcolina; se recomienda utilizar rocuronio, benzodiazepinas, etomidato o propofol.

e. Edema agudo de pulmón.

f. Neumopericardio.

Respiratorio

a. Broncoespasmo.

b. Edema agudo de pulmón no cardiogénico.

c. Hemorragia alveolar.

d. Neumotórax y neumomediastino.

Intoxicación aguda por derivados de las fenoletilaminas (Drogas de diseño)

Son drogas alucinógenas, emparentadas con las anfetaminas y la mescalina que se encuentran en el mercado generalmente en forma de pastillas (aunque originariamente es un polvo de sabor amargo que se adultera con múltiples sustancias) de diversas formas y colores (Fig. 3); cuyos nombres por los que se conocen en la calle son: "pastis", "pirulas", "aspirinas de la alegría", "mierda", "polvos mágicos", "yeso", "escayola", "caramelos", "alubias mágicas", "carameloraro" y otros (como el del símbolo que tengan dibujado, por ejemplo "mitsubishi", "rol-rois", "rolling", etc.). El precio ha disminuido bastante en los últimos años de manera que se pueden comprar en discotecas de moda por precios que varían entre los 4 y los 10 euros. Su comercialización ha crecido en los últimos años debido a Internet. Las más conocidas son:

1. MDMA o 3,4 metilendioxi metanfetamina, pero más conocida como "éxtasis" o "Adán".

2. MDA o 3,4 metilendioxi anfetamina, pero más conocida como "droga del amor".

3. DOM fue la primera de estas sustancias que apareció en el mercado y también se denomina STP (serenidad, tranquilidad y paz).

4. MDEA o "Eva".

5. Otros como DMA, MMDA, TMA, etc.

La intoxicación aguda por este tipo de sustancias produce un cuadro alucinógeno asociado a clínica de cuadro simpaticomimético y como tal se tiene que tratar. Ciertas particularidades del éxtasis y similares son:

1. Son más alucinógenas que otros simpaticomiméticos.

2. Pueden producir hiponatremia generalmente en el contexto de un SIADH.

3. Existen casos descritos de edema cerebral.



Fig. 3. Formas y colores de drogas de diseño.



Fig. 4. Formas de tripi (LSD).

4. Su uso más o menos continuado produce alteraciones hormonales que no tienen nada que ver con un mayor impulso sexual, como se venía comentando en el mercado ilegal, sino todo lo contrario.
5. Se ha relacionado ampliamente su uso con abusos sexuales y relaciones sexuales más arriesgadas.
6. En el laboratorio se ha comprobado que producen inmunosupresión celular pero no se ha podido comprobar que esto tenga ninguna trascendencia clínica.

Ácido lisérgico (LSD) y otros alucinógenos

El LSD ha sido durante mucho tiempo la droga alucinógena más utilizada en Europa aunque actualmente está en claro descenso ocupando su lugar otro tipo de drogas. Vulgarmente se le denomina "tripi", "ácido", "papel" o "pepa". Se vende en tabletas, terrones de azúcar impregnados, papelines impregnadas o líquido (Fig. 4). El LSD tiene un efecto potente a dosis mínimas con efectos muy variables según la persona, empezando su efecto a los 30 minutos del consumo y durando unas 8 horas. La intoxicación aguda produce alucinaciones, deformación de la realidad espacio - tiempo e ideación delirante; en ocasiones se producen reacciones de pánico (un mal viaje), intentos de suicidio, psicosis y flash - back o reaparición espontánea de las alucinaciones sin consumo de la sustancia. Desde el punto de vista orgánico suele existir taquicardia, hipertermia, hipotensión, midriasis y descoordinación motora; síntomas que excepcionalmente llegan a ser graves y se tratan de manera sintomática.

Otras drogas alucinógenas que afectan particularmente a la manera de percibir la realidad produciendo alteraciones sensoriales severas son:

1. **Drogas que proceden de hongos** cultivados en países latinoamericanos y africanos, como son el "Peyote" mexicano del que se extrae la mescalina o el colombiano "Yagé". Últimamente se ha introducido en el mercado la "Datura Stramonium" o "hierba del diablo" o "santas noches" que además de provenir de Centroamérica se puede encontrar en las Islas Canarias cuya intoxicación produce un síndrome anticolinérgico.
2. **La ketamina**, un anestésico con propiedades alucinógenas, psicodélicas y estimulantes que ha producido un aumento del consumo para fines no médicos. Se suele consumir inyectada o intranasal en forma de polvos. La intoxicación aguda puede producir problemas a nivel men-



Fig. 5. Poppers.

tal del tipo ansiedad, ataques de pánico, manía, depresión, insomnio, pesadillas o ideación autolítica; también están descritos los flash - backs. Desde el punto de vista físico puede producir una discreta taquicardización, visión borrosa o doble, trastornos del movimiento con espasmos musculares que producen dificultad para andar y mantener el equilibrio, lo que a su vez favorece los accidentes, náuseas, vómitos y cefalea.

3. **Los derivados de la piperazina**, un antihelmíntico de uso en veterinaria que con ciertas modificaciones químicas producen una droga con gran potencial alucinógeno y que está cogiendo auge por su bajo precio, de hecho se puede comprar por Internet las instrucciones y material para producirlo. Se desconoce de forma fidedigna las repercusiones de su intoxicación aguda.

4. **El "spice"**, que es una droga alucinógena introducida recientemente en el mercado y que parece estar formada por diversas sustancias derivadas de hongos alucinógenos y cannabinoides. Su composición concreta es todavía desconocida pero su venta por Internet y en ciertas tiendas de venta legales de ciertos países se están disparando e incluso parece ser que se ha descrito alguna muerte en relación con la sobredosis de este producto.

Intoxicación por poppers

Los poppers (Fig. 5) son drogas que se obtienen de derivados de nitritos que muchas veces se utilizan en productos de limpieza (limpiadores de cintas de vídeo, cuero, etc.). Son unos productos líquidos incoloros que se utilizan en inhalación y que se venden de forma legal en sex - shop y ampliamente por Internet. Producen dependencia psicológica pero no física. El precio por Internet es variable, pero ronda los 30 €. En el mercado también son llamados como "perico", "putazo", "oro líquido", "rash" y "clímax". Su efecto es muy rápido y transitorio, siendo ampliamente utilizados como afrodisíacos debido a la vasodilatación que producen a nivel genital, aumentando la erección en el hombre y la sensibilidad de los genitales en la mujer con relajación de los músculos vaginales; también producen relajación de los músculos del esfínter anal, lo que hizo que su uso fuera ampliamente extendido por la comunidad gay.

En la intoxicación aguda se producen náuseas, vómitos, hipotensión con cuadros de síncope y *shock* distributivo, taquicardia, cefalea, delirios, congestión nasal, aumento de la agresividad y lenguaje incoherente. Los síntomas pueden ser mucho más graves cuando se combinan con otros productos, como de hecho se hace (sildenafil, éxtasis, alcohol, etc.). Es de espe-

cial mención la capacidad que tienen para producir metahemoglobinemia.

Intoxicación por GHB (éxtasis líquido)

El GHB o gamma – hidroxibutirato o también mal llamado éxtasis líquido (ya que no tiene ninguna semejanza con el éxtasis) es una droga con efectos depresores sobre el sistema nervioso central. Se puede encontrar en el organismo de forma fisiológica pues es un metabolito del GABA y los primeros estudios demostraban que se podía usar de forma segura para ciertas patologías como la narcolepsia. El consumo del éxtasis líquido se ha extendido en la última década sobre todo en la cultura "Dance" ingiriéndola con otras drogas ilegales, lo que aumenta la toxicidad. Se ha hecho popular por producir un cuadro parecido a una borrachera placentera pero sin tener resaca posterior. Otros nombres con el que se conoce por los consumidores es "grievous bodily harm", "cherry meth", "Georgia Home Boy", "fantasía", "jabón", "soap", "líquido E" y "líquido X" y el precio en el mercado ronda los 50 € por 55 ml, pudiendo comprar por unos 75 € en Internet el aparataje para poder producirlo.

La intoxicación aguda, generalmente producida por grandes dosis de GHB o combinación con otras drogas; produce en el paciente un cuadro de bradicardia, hipotermia y coma, del cual habitualmente se despierta espontáneamente sin dejar secuelas; no obstante, existe un pequeño porcentaje que evoluciona hacia la parada respiratoria, no existiendo ningún dato semiológico que nos oriente hacia donde va a evolucionar el cuadro clínico. Actualmente se tiende a adoptar una actitud conservadora con estrecha vigilancia del paciente sin proceder a la intubación orotraqueal a pesar del coma profundo, a no ser que se produzca depresión respiratoria. Es también una de las drogas más implicadas en los abusos sexuales.

Intoxicación aguda por heroína y otros opiáceos

La heroína, también conocida como "caballo" en el argot callejero, es un derivado opioide que se extendió ampliamente en las décadas de los 70 – 80 y que actualmente está quedando en desuso al perder atractivo para los jóvenes por ser considerada una droga de ámbitos socialmente marginados. Existen dos tipos de heroína, la blanca y la morena. En España se consume principalmente la morena, estando el precio entre los 36 – 80 € por gramo; el consumo se puede hacer intravenosa, esnifada o fumada (chino). La intoxicación por heroína produce un síndrome opiáceo con la triada típica de miosis, coma y depresión respiratoria. El tratamiento de elección es el de soporte y la administración del antídoto intravenosa (naloxona). La naloxona se administra en bolo intravenosa a dosis de 0,01 mg/Kg, pudiendo ser necesario el repetir la dosis a los 3 – 4 minutos o iniciar una perfusión.

Bibliografía

- Ministerio de Sanidad y Política Social. Publicaciones de la Delegación de Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. [Consultado el 2 de noviembre de 2009]: Disponible en www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/home.htm.
- Mokhlesi, B, Leikin, J, Murray, P, Corbridge, T. Adult Toxicology in Critical Care Part I: General Approach to the Intoxicated Patient. *Chest* 2003; Vol. 123.
- Hoffman, MD, Weinhouse, G. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. [Consultado el 22 de septiembre de 2009]: Disponible en www.uptodate.com.
- Kosten, TR, O'Connor, PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786.
- Mokhlesi, B, Garimella, P, Joffe, A, Velho, V. Street drug abuse leading to clinical illness. *Intensive Care Med* 2004;30:1526-1536.
- Devlin, R, Henry, J. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Critical Care* 2008;12: Disponible en <http://ccforum.com/content/12/1/202>.

Problemas dermatológicos más frecuentes en Medicina Interna

J.M. Borbujo

Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid

La dermatología es una especialidad médica que basa sus diagnósticos en la imagen clínica. Por este motivo es imprescindible conocer las diferentes presentaciones de la enfermedad y sus variantes desde el punto de vista de la imagen. Y saber describir con palabras lo que los ojos ven, no solamente para poder comunicar a otros compañeros los datos esenciales de esa imagen, sino para poder llegar a diagnosticar la enfermedad que el paciente padece. Y para poder llegar a realizarlo es imprescindible conocer y manejar las lesiones elementales.

Por tanto, el objetivo de este capítulo es repasar las lesiones elementales, y aprender a diagnosticar casos clínicos específicos de la Medicina Interna basándonos en el conocimiento de estas lesiones elementales. Esta explicación se realizará a través de casos clínicos.

Las lesiones elementales, verdadero abecedario de la dermatología, se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias aparecen sobre piel antes sana y son el inicio de la enfermedad. A su vez estas primarias se dividen en inconsistentes, sólidas y líquidas:

La lesión inconsistente es:

- **Mácula:** Se define como una lesión que se ve pero que no se palpa. Es una lesión en la que sólo existe cambio de color y no de consistencia. Según su etiología pueden ser vasculares, por pigmentos endógenos como melanina o exógenos.

Las lesiones sólidas son:

- **Pápula:** Que es una lesión elemental pequeña hasta de 1 cm circunscrita, sólida y espontáneamente resolutive. Pueden originarse por proliferación de células de la epidermis (verrugas vulgares), por exocitosis o espongiosis en la epidermis (eczema), infiltración celular o alteración del tejido de la dermis (liquen plano, granuloma anular) o por depósito de sustancias (xantomas).
- **Placa:** Elevación "en meseta" de la piel provocada por la agrupación normalmente de pápulas.
- **Habón:** Elevación circunscrita de la piel, sólida, consistencia elástica y evolución fugaz, menos de 24 horas. Su color suele ser rojo - eritematoso, aunque en algunos casos es blanquecino o violáceo.
- **Nódulo:** Lesión sólida, profunda, más palpable que visible, a veces con relieve, de tamaño variable y cubierta por una epidermis normal. Su color habitual es el rojo - eritematoso. El término debe reservarse para las lesiones localizadas en el tejido celular subcutáneo.

- **Tubérculo:** Lesiones sólidas de > 1 cm, por lo demás superponibles a las pápulas. Otros autores las describen como las lesiones papulosas con tendencia a la cicatrización.
- **Tumor:** Proliferación celular no inflamatoria, benigna o maligna, con tendencia a continuar y persistir en el tiempo.

Lesiones de contenido líquido:

- **Vesícula:** Lesiones de contenido líquido < 0,5 cm, pero su contenido no es purulento.
- **Pústula:** Lesión sobreelevada de contenido purulento que puede ser estéril o contener bacterias, el tamaño es.
- **Ampolla:** Difiere de la vesícula solamente en que es de mayor tamaño, el contenido puede ser cualquiera, seroso, purulento, hemorrágico,...
- **Quiste:** Cavidad con contenido líquido o semisólido, recubierto de una membrana.
- **Absceso:** Cúmulo fluctuante de pus y restos celulares localizado en dermis o tejido subcutáneo.

Las lesiones secundarias son numerosas y las más trascendentes en este tema serían:

- **Erosión:** Pérdida de sustancia superficial que afecta a epidermis, o cuanto más a dermis papilar. La superficie es húmeda y exudativa y cura sin dejar cicatriz. Las erosiones pueden ser la evolución de las ampollas intraepidérmicas.
- **Úlcera:** Es una solución de continuidad de la piel que afecta como mínimo a dermis. Es necesario describir su tamaño, forma, profundidad, su fondo (granular, brillante, necrótico...), la consistencia de los bordes y el fondo y el aspecto de la piel circundante. Pueden provocarse tras traumatismos, por isquemia, por necrosis inflamatoria o tumoral. Las úlceras fagedénicas son las que progresan de forma radial. Las tenebrantes, las que penetran en profundidad.
- **Herida:** Pérdida de sustancia provocada por un traumatismo, quirúrgico o no, en una piel previamente sana.
- **Fisura:** Pérdida de sustancia lineal. Se suelen encontrar alrededor de los orificios naturales, en pliegues, palmas y plantas.
- **Fístula:** Comunicación anómala entre una cavidad profunda y la piel o entre 2 cavidades. Frecuentemente se recubre de epitelio escamoso.
- **Escama:** Lámina de tejido córneo que se desprende. Pueden ser de pequeño o gran tamaño. Pueden ser adherentes o no adherentes. Pueden tener distinta morfología y color: furfuráceas o pitiriasiformes cuando son pequeñas, finas y se desprenden fácilmente como en la "caspa"; céreas (descamación untuosa), micácea (se desprende en una lámina), nacaradas, poligonales (como en las



Caso 1.



Caso 2.

ictiosis semejando escamas las de los peces); o en grandes láminas (exfoliativas) como en la enfermedad de Kawasaki.

- **Costra:** Se produce por desecación de sangre, exudados, secreciones y restos celulares, sobre la superficie cutánea. El color es variable y nos indica su origen: amarillo - miel (melicéricas) en el impétigo, amarillo - verdoso en los procesos piógenos, rojo oscuro o marrón si son hemorrágicas...
- **Esfacelo:** Membrana muy adherente de color grisáceo, provocada por la muerte circunscrita del tejido. Puede aparecer en el fondo de la úlcera o sobre piel normal.
- **Escara:** Masa de tejido de bordes muy netos y de color azul - negruzco, producida por isquemia y necrosis del tejido. La gangrena húmeda, por infección sobre todo por *Clostridium*, suele comenzar con vesículas y ampollas y seguidas rápidamente por necrosis. La gangrena seca no suele estar infectada.
- **Atrofia:** disminución y a veces desaparición de una de las capas de la piel. La atrofia epidérmica produce una piel lisa, fina, brillante, que permite ver la vascularización subyacente. La atrofia dérmica se observa como una zona deprimida. Si implica a las fibras elásticas se originan las estrías, más frecuentes en la pubertad y durante el embarazo. La pérdida suele afectar también a los anejos.
- **Esclerosis:** Se añade a la atrofia condensación de partes blandas.

- **Liquenificación:** Tipo especial de placa producida por rascado crónico, con engrosamiento y aumento de la cuadrícula normal de la piel.
- **Excoriación:** Pérdida de sustancia provocada por el rascado, por lo que suelen ser lineales. Suele afectar a epidermis y a veces a dermis. Pueden dejar cicatriz residual.
- **Poiquilodermia:** Es una mezcla de atrofia, hiperpigmentación, hipopigmentación y telangiectasias que aparece en distintos procesos como conectivopatías (dermatomiositis), micosis fungoide, fotoenvejecimiento, radiodermatitis...

Casos clínicos

Caso clínico - 1

Paciente mujer de 69 años que presenta lesiones maculosas múltiples de pequeño tamaño de 1 - 2 mm de diámetro, eritematosas desde hace muchos años, que han ido aumentando en extensión por cara, palmas, plantas y mucosas hasta afectar a la mayor parte de la superficie cutánea. Asintomáticas. En alguna ocasión su médico de familia le ha diagnosticado de telangiectasias.

Discusión

La paciente presenta estas lesiones desde la infancia y han ido aumentando en número y en extensión a lo largo de la vida. También se encuentra en estudio por hemorragia digestiva.



Caso 3.

El hecho de presentar telangiectasias múltiples que afectan a mucosas, pulpejos de dedos y que se extienden de forma generalizada, nos debe sugerir como primer diagnóstico Rendu Osler. La afectación hemorrágica digestiva es una asociación característica, así como la afectación neurológica secundaria a roturas de microaneurismas. Es autonómico dominante y, por tanto, hay que investigar familiares afectos.

Caso clínico - 2

Paciente de 23 años que acude a urgencias en shock anafiláctico y es ingresado en UVI. Como único antecedente es la toma de AINE antes de la aparición del *shock*. Presenta lesiones maculosas hiperpigmentadas color marrón, de pequeño tamaño de 2 - 4 mm, asintomáticas, en tronco y extremidades, en ocasiones refiere que se vuelven más rojas y se acompañan de prurito. Refiere presentarlas desde hace muchos años y van aumentando en extensión y en número.

Discusión

Las lesiones son máculas de color marrón y de pequeño tamaño, pero en las zonas de roce, como la cara interna de muslos sugiere la presencia del signo de Darier, que consiste en que una suave fricción en la lesión desencadena una reacción urticariforme, con prurito, eritema e hinchazón local, incluso habones. Este efecto está producido por la degranulación de los mastocitos con la consiguiente liberación de los mediadores inflamatorios. Se puede considerar diagnóstico de mastocitosis y dentro de los diferentes cuadros clínicos, el de urticaria pigmentosa sería el que presenta el paciente del caso. Las lesiones pueden estar presentes al nacimiento, pero lo más habitual es la aparición en diferentes brotes durante los primeros meses hasta aproximadamente los 2 años de edad.

La erupción consiste en múltiples lesiones pigmentadas máculo - papulosas o nodulares (aunque a veces se vuelven ampollas), monomorfas, con un borde mal definido y un tamaño que oscila entre varios milímetros y varios centímetros. Las lesiones se localizan generalmente en el tronco con una distribución extensa y simétrica, y pueden afectar a todo el organismo aunque en ocasiones respetan las palmas, las plantas, la cara y las mucosas. Las lesiones nodulares grandes pueden presentar una textura en piel de naranja muy característica y confluir formando placas. A veces estas lesiones muestran telangiectasias.

Aunque puede provocar en su evolución una mastocitosis sistémica es poco frecuente y necesitaría para descartarla el estudio de médula ósea.

Pueden ayudar al diagnóstico las elevadas concentraciones plasmáticas o urinarias de histamina, aunque son más sensibles y específicas las de sus principales metabolitos, la N - metil - histamina y, sobre todo, el ácido N - metil imidazol acético, debidos a la sobreproducción de histamina por el incremento de mastocitos. Estas concentraciones se correlacionan con la participación sistémica de la enfermedad; por tanto, los pacientes con mastocitosis cutánea sin complicaciones viscerales pueden tener incrementos ligeros o nulos de estos metabolitos. Asimismo, esta actividad sistémica puede reflejarse con un incremento de los otros productos liberados, como la prostaglandina D2, la triptasa y la heparina.

Como es una enfermedad en la que se produce un incremento de mastocitos, los liberadores directos de la histamina, como aspirina o antiinflamatorios, pueden provocar anafilaxia. Por ese motivo deben evitarse dichos fármacos.

Caso clínico - 3

Paciente de 36 años, mujer, que fue diagnosticada hace un mes de hipotiroidismo y comenzó con el tratamiento específico, acude indicando máculas hiperpigmentadas en lengua, asintomáticas de varios años de evolución. Refiere cansancio que asocia a la afección tiroidea.

Discusión

La paciente refiere presentar además de las lesiones maculosas hiperpigmentadas en mucosa oral de diferentes tamaños mayores de hasta 1 centímetro, hiperpigmentación generalizada, cicatrices hiperpigmentadas y desde hace 2 semanas astenia, anorexia y mal estado general.

La sospecha clínica debe centrarse en una enfermedad de Addison y dado que se asocia a un hipotiroidismo, que éste sea de tipo autoinmune, en el síndrome poliglandular. Se deberán solicitar ACTH y cortisol.

Caso clínico - 4

Paciente de 18 años que acude por presentar máculas hiperpigmentadas en mucosa bucal, asintomáticas, de varios años de evolución, que habían ido aumentando en extensión y de 1 - 3 mm de diámetro. No otros síntomas generales.

Discusión

El paciente tiene antecedentes familiares de carcinoma de colon y poliposis intestinal. Las lesiones son de pequeño tamaño, algunas como efélides, a diferencia del paciente anterior en el que las máculas eran de mayor tamaño, no se acompaña de hiperpigmentación generalizada. También se apreciaban lesiones semejantes en región perianal. Por tanto, el diagnóstico que se debe descartar es el de síndrome de Peutz - Jeghers.

Caso clínico - 5

Paciente de 45 años que consulta por la aparición de lesiones maculosas eritematosas, no palidecen a la presión, de pequeño tamaño que afectan a ambas extremidades inferiores de 3



Caso 4.



Caso 6.

días de evolución, el médico de familia, hace una semana por cuadro de faringitis, le recomendó amoxicilina - clavulánico y diclofenaco.

Discusión

Las lesiones son purpúricas y no desaparecen a vitro - presión, son de pequeño tamaño y afectan de forma más frecuente a extremidades inferiores y han ido aumentando progresivamen-



Caso 5.

te en unos pocos días. Cuando llevan poco tiempo de evolución las lesiones no son palpables, posteriormente se palpan y se denomina púrpura palpable y pueden llegar a producir necrosis. Suelen ser diagnósticas de una vasculitis leucocitoclástica, que aunque éste sea un diagnóstico anatomoclínico, se puede tener un alto grado de sospecha con la imagen clínica. Como causa más frecuente es la hipersensibilidad a algún antígeno y los fármacos es la etiología a buscar.

Lo más importante ante este cuadro es verificar la afectación renal o no asociada y para ello la búsqueda de hematuria y proteinuria identificará la necesidad de ingreso o no del paciente, así como el inicio de tratamiento sistémico.

Caso clínico - 6

Paciente de 19 años que presenta lesiones maculosas eritematosas purpúricas en ambas manos fundamentalmente en pulpejos, que se agravan con el frío ambiental. A la exploración física se aprecian lesiones semejantes acompañadas de pápulas eritematosas que forman placas en ambas regiones malares.

Discusión

La paciente presenta lesiones eritematosas y voláceas en ambas manos que sugieren lesiones perniciosas inducidas por frío; sin embargo, la aparición de lesiones en áreas malares muy sugerentes de lupus, asociado a antecedentes de fotosensibilidad, debe hacer pensar en una variante denominada Chilblain lupus o lupus eritematoso pernicioso. Este tipo de lupus se relaciona más frecuentemente con lupus discoide cutáneo, pero en éstos es más frecuente el desarrollo de lupus sistémico y la aparición de anticuerpos antinucleares y anti - Ro.

El diagnóstico diferencial se centraría en lesiones vasculíticas en manos en el transcurso de un lupus sistémico.

Caso clínico - 7

Paciente de 43 años que presenta lesiones habonosas múltiples por glúteos y extremidades. Pruriginosas. Las lesiones habonosas dejan pigmentación residual. 5 días de evolución cada una de ellas. No relaciona con ninguna causa probable. Se acompaña de artralgias y cefalea.



Caso 7.



Caso 9.

firma vasculitis leucocitoclástica. Por tanto, el diagnóstico definitivo es el de síndrome urticaria - vasculitis. El tratamiento se realiza con corticoides sistémicos y sulfona.

Caso clínico - 8

Paciente de 56 años sin antecedentes personales de interés que acude por presentar lesiones nodulares asintomáticas de color eritematovioláceas, de rápido crecimiento, que afectan a ambas regiones retroariculares, axilas y tórax. Han ido aumentando en número y extensión, provocando lesiones tipo tumor. También las presenta en mucosa bucal. Se acompaña de mal estado general astenia y anorexia.

(La discusión de los casos 8 y 9 se realizará en el 9).

Caso clínico - 9

Paciente de 78 años que presenta lesiones nodulares eritematovioláceas duras y placas, algunas costrosas, desde hace años que han ido aumentando en extensión y tamaño, asintomáticas. No otras manifestaciones.

Discusión de casos 8 y 9

En ambos casos las lesiones son nódulos eritematosos y violáceos de diferentes tamaños, duros e infiltrados. En el primer paciente las lesiones son múltiples pero no forman placas y afectan a tronco y mucosas; es un varón de mediana edad y homosexual. En la segunda paciente se observan lesiones en piernas que han ido extendiéndose progresivamente hacia muslos en los últimos años, es de edad avanzada y en zonas cercanas a pies producen placas.

En ambos casos el diagnóstico es sarcoma de Kaposi.

Moritz Kaposi, dermatólogo húngaro, en 1872 lo describió por primera vez y lo llamó "sarcoma idiopático, múltiple, pigmentado de la piel". En 1912 Stenberg propone el nombre que actualmente lleva. Se describieron 4 variantes clínicas: clásico, endémico o africano, epidémico o asociado a SIDA y iatrogénico. El sarcoma de Kaposi clásico (SKC) afecta a personas descendientes de judíos o mediterráneos, con un rango de edad de 26 a 90 años con una media de 64 años, predominio en hombres con una relación hombre a mujer de 15:1. El SKC



Caso 8.

Discusión

La paciente presenta lesiones habonosas generalizadas pruriginosas que no se pueden considerar habones, ya que tardan más de 24 horas en desaparecer y dejan pigmentación residual. Se acompaña de manifestaciones generales, como mal estado general, náuseas, artralgias y fiebre. La analítica muestra hipocomplementemia y el estudio histológico de la piel con-

**Caso 10.**

se presenta en las porciones dístales de las extremidades inferiores como neoformaciones de aspecto nodular o macular, eritematovioláceas, evolución lenta y benigna. En raras ocasiones la enfermedad tiene una evolución de diseminación rápida hacia órganos internos.

En la variante epidémica afecta fundamentalmente a paciente con SIDA y cuya forma de contagio sea por relaciones homosexuales. No produce placas en la parte inferior de extremidades, sino que son nódulos que aparecen en tronco, cuello que se van extendiendo en número y tamaño.

Existen varios factores que intervienen en la patogénesis: Chang et al. en 1994 utilizando PCR detectó secuencias virales de DNA de un herpes virus no era reconocido, y que en la actualidad es el herpes virus 8 (HVH - 8), y se ha detectado en todas las variedades clínicas.

Los pacientes con SKC pueden tener afección a mucosa oral, conjuntival, genital y afección visceral del tracto digestivo, hígado, pulmones, ganglios abdominales, médula espinal, corazón, riñones, cerebro y testículos. Tres por ciento de los casos de afección visceral no tienen lesiones cutáneas. Alrededor de un tercio de los casos pueden presentar otras neoplasias principalmente linfoma no - Hodgkin.

En la actualidad el sarcoma de Kaposi que se podrá diagnosticar será el clásico, ya que el asociado a SIDA es excepcional, por el buen control de la inmunidad que los pacientes tienen con las terapias actuales.

Caso clínico - 10

Paciente que acude a urgencias por presentar fiebre y dolor muy intenso en ambas extremidades inferiores, se aprecian lesiones nodulares calientes y eritematosas múltiples en parte anterior de ambas piernas, de tres días de evolución; estas lesiones han ido aumentando en extensión y número. El dolor es tan intenso que le impide la deambulaci3n. Se acompa1a de artralgias y fiebre.

Discusi3n

Es un claro ejemplo de eritema nodoso, se deben investigar como etiología m1s frecuente la asociaci3n a infecci3n

estreptoc3cica en el 1mbito de la Atenci3n Primaria y de la sarcoidosis en el 1mbito hospitalario, tambi3n la toma de f1rmacos como anticonceptivos y el embarazo entre otras.

Se diferencia de la vasculitis nodular (eritema indurado de Bazin) en que este 1ltimo tiene un curso m1s prolongado, menos dolor, provoca descamaci3n y cicatriz en superficie y se relaciona con enfermedades autoinmunes y tuberculosis. En la histolog1a presenta vasculitis y es de predominio lobular.

En el tratamiento del eritema nodoso, adem1s de controlar la causa que lo provoca, se debe basar en analgesia y reposo. Tampoco se debe olvidar yoduro pot1sico v1a oral ya que controla espectacularmente el dolor asociado a esta patolog1a.

Caso cl1nico - 11

Paciente de 18 a1os diagnosticado de dermatitis at3pica que acudi3 una semana antes a su m3dico de familia por presentar lesiones en regi3n facial que fueron interpretadas de imp3tigo y tratadas con amoxicilina - clavul1nico oral y antibi3tico t3pico. A los 7 d1as acude a urgencia con cuadro generalizado como el que se aprecia en las fotos. Se aprecian p1stulas, costras y erosiones por regi3n facial, parte alta de tronco y de menor intensidad por el resto de la superficie cut1nea.

Discusi3n

Los pacientes con dermatitis at3pica cuando est1n en brote, pueden presentar con frecuencia una diseminaci3n de una infecci3n herp3tica. Esta diseminaci3n es lo que denominamos eccema herp3tico o erupci3n vaciniforme de Kaposi. En el paciente que se presenta se apreciaron unas lesiones en cara vesiculosas una semana antes, que no fueron diagnosticadas ni tratadas como un herpes simple. La impetiginizaci3n secundaria aunque tratada con antibioterapia sist3mica no control3 la diseminaci3n que realiz3 el herpes. Por eso se observan numerosas ves1culas y p1stulas por toda la superficie cut1nea. Se ingres3 al paciente para a1adir a la antibioterapia sist3mica, aciclovir iv, que cur3 el cuadro en una semana.

Caso cl1nico - 12

Paciente de 23 a1os, de profesi3n mec1nico, que acude indicando que presenta erosiones, cicatrices y ampollas en ambos

**Caso 11.**



Caso 12.



Caso 13.



Caso 14.

dorsos de manos, que le aparecen ante mínimos traumatismos, no otra sintomatología sistémica.

Discusión

El paciente presenta infección por VIH y hepatitis C. Las lesiones son eritematosas erosivas y costrosas y algunas ampollas en ambos dorsos de ambas manos, acompañadas de cicatrices. Estas lesiones se provocan ante mínimos traumatismos. Además se aprecia hipertricosis en áreas malaras. Y en la analítica se observa aumento de transaminasas y ferritina de forma importante. Todo esto nos hace sospechar porfiria hepatocutánea tarda que se relaciona con la hepatitis C y ésta es frecuente en los pacientes afectados del VIH.

Caso clínico - 13

Paciente de 63 años que está tratándose con quimioterapia por un carcinoma de pulmón, presenta lesiones papulosas y algunas pustulosas en cara, cuero cabelludo y tronco que se acompañan de intenso prurito. Llama la atención que en la analítica se aprecia eosinofilia desde hace un mes aproximadamente sin causa justificable.

Discusión

Las erupciones pustulosas crónicas de evolución a brotes pueden ser en relación con el *pytirosporum*, *estreptococo*, *demodex* y otras infecciones. Sin embargo, existe una foliulitis de tipo eosinofílico que se acompaña de prurito intenso y de etiología desconocida pero crónica (Ofuji), en relación con inmunosupresión o VIH y otra infantil. La que

está relacionada con inmunosupresión son pacientes que además están o han recibido quimioterapia, son muy difíciles de controlar, incluso con corticoides sistémicos. Se pueden acompañar de eosinofilia en sangre y en la anatomía patológica es característico el infiltrado eosinofílico tan intenso que presentan.

Caso clínico - 14

Paciente de 54 años afecta de artritis reumatoide que está siendo tratada con infliximab, presenta lesiones en forma de placas eritematosas con costras en superficie, algunas de morfología anular, en ambos brazos de diferentes tamaños y ligeramente pruriginosas. También se acompaña de lesiones más eritematosas en ambas regiones malaras.

Discusión

El paciente presenta un cuadro característico de dermatomiositis, en el que se aprecia las pápulas de Gottron (pápulas eritematosas en las metacarpo - falángicas e interfalángicas de manos), signo de Gottron (lesiones semejantes formando placas en los codos y rodillas), heliotropo (edema en párpado asociado a coloración liliácea) y pioquelodermia fundamentalmente en cuello y en parte anterior de tórax.

El hecho de que no presente afectación muscular (ni clínica, ni analíticamente), es lo que se denomina dermatomiositis amio-pática y esta variante en la que sólo existe afectación cutánea se relaciona con más frecuencia con tumores malignos.

La elaboración del informe de alta hospitalaria (Basado en el documento de Consenso de Sociedades Científicas 2009)

J. García - Alegría*, P. Conthe**, R. Pujol***

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella

** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

*** Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

El informe de alta hospitalaria (IAH) es el documento emitido por un médico responsable acerca de la atención a un paciente que hace referencia a un episodio de hospitalización. En el mismo se refleja, al final del proceso de atención, un resumen del historial clínico, la actividad asistencial prestada, el diagnóstico principal y los secundarios y el tratamiento recomendado. El IAH es un documento de comunicación en el que se aporta información clínica acerca de la hospitalización. Como en cualquier proceso de comunicación, existe un emisor, que es el clínico que lo redacta, y uno o varios receptores. En realidad, el IAH tiene múltiples destinatarios, como son: el paciente, sus familiares, el médico de Atención Primaria, el propio médico redactor o bien otros del mismo servicio, distintos especialistas, los médicos de urgencia y los codificadores. En ocasiones el IAH es utilizado por personal de enfermería, trabajadores sociales, investigadores, docentes, evaluadores de calidad asistencial, autoridades sanitarias o judiciales. Se han establecido los siguientes objetivos de una buena historia clínica del futuro: 1) facilitar los cuidados del paciente y mejorar la calidad asistencial, 2) reducir los costos administrativos, 3) posibilitar la investigación clínica y en servicios de salud, 4) capacitar la adaptación a los futuros desarrollos tecnológicos, de gestión y financiación y 5) disponer de mecanismos que aseguren la confidencialidad permanente de la información. Los clínicos deben comprender la importancia de los IAH, cómo mejorar su diseño y cómo facilitar la búsqueda de información. El IAH es un documento fundamental de la historia clínica que facilita la continuidad asistencial, reduce el tiempo de búsqueda de información, evita la repetición de las pruebas y las visitas innecesarias y disminuye los errores de medicación. Los IAH son esenciales para construir el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que es una base de datos explotable, que tiene diversas aplicaciones, con múltiples ventajas y ciertas limitaciones.

En España el contenido básico del informe de alta hospitalaria, así como la obligatoriedad de su realización, está regulado mediante leyes y normas que deben ser conocidas. Todo paciente, familiar o persona vinculada a él, en su caso, tiene el derecho a recibirlo del centro o servicio sanitario una vez finalizado el proceso asistencial. El IAH debe tener unos contenidos mínimos que han sido definidos en un real decreto, pendiente de aprobación, en el que han participado el Ministerio de Sanidad, un grupo de expertos de diferentes sociedades médicas y de enfermería, así como el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Dichos contenidos incluyen los datos administrativos del paciente, los referi-

dos a sus antecedentes personales, la enfermedad actual, las pruebas y procedimientos realizados durante el ingreso, situación previa, juicio clínico, tratamiento y recomendaciones.

La historia clínica digital

Desde hace años se está introduciendo la historia clínica electrónica o digital (HCD) en la mayoría de los hospitales de nuestro país. La misma ha cambiado la cultura general de la práctica médica y las relaciones entre médicos y pacientes. La HCD tiene algunas ventajas notables, como son: 1) la utilización simultánea de la historia desde cualquier lugar, 2) la legibilidad del texto, 3) la seguridad de los datos y la facilidad para obtener copias, 4) la garantía de confidencialidad, pues el acceso a la información está restringido y controlado mediante claves y mecanismos de trazabilidad de uso, 5) una mayor flexibilidad, ya que la información puede verse en distintos formatos y tiempos, 6) la mejor integración con otros sistemas de información, 7) una incorporación más fácil de los informes que se pueden volcar de manera automática desde el laboratorio o radiología, 8) un procesamiento continuo de datos que pueden ser monitorizados, resumidos, interpretados y editados de manera inmediata, con la posibilidad de búsqueda rápida y con poco esfuerzo, y 9) la posibilidad de emisión de la información en forma de páginas, mensajes, imágenes o vídeo y la opción de personalizar el informe en cuanto a texto, color o incorporación de imágenes. Una revisión sistemática ha demostrado que la HCD mejora la calidad asistencial por un mejor seguimiento de las guías, facilita el control de las enfermedades y reduce los errores de medicación⁶. La estructura de la historia informatizada influye de una manera fundamental en la recuperación de la información⁷.

LA HCD también tiene algunas limitaciones, como la imposibilidad de reproducir el razonamiento clínico tradicional, la rigidez de algunos diseños para reflejar el estilo narrativo del encuentro médico - enfermo, las trabas para recoger la secuencia temporal de los hechos y de mantener una lista de problemas activos, la mayor dificultad de la lectura en la pantalla, y, por último, las limitaciones en la generalización de las experiencias de unos centros a otros. Existen otros problemas con la utilización generalizada de la HCD, como es el exceso de información acumulada, y el arrastre de equivocaciones ocasionadas por la práctica de "cortar y pegar" un texto, que pueden conducir, al margen de frecuentes errores prácticos, a informes excesivamente prolivos con información excesiva, inconexa y poco personalizada.

Utilidades y problemas relacionados con el informe de alta hospitalaria

La mayor dificultad en la redacción de los IAH estriba en que tiene múltiples usuarios con intereses dispares y a veces contrapuestos. La extensión y exhaustividad del informe se relaciona de forma inversa con la posibilidad de que éste sea leído de una manera completa. Entre los usuarios más importantes de los IAH están:

1. El paciente y su cuidador. Su interés se centra sobre todo el diagnóstico, el tratamiento y las recomendaciones de seguimiento;
2. El médico de Atención Primaria cuya necesidad primordial es la información acerca del problema agudo que ha causado el ingreso, las posibles secuelas, el tratamiento nuevo y las responsabilidades y plazos acerca del seguimiento;
3. El médico especialista hospitalario, que espera rigor y exhaustividad en los fundamentos del diagnóstico y tratamiento, y una información amplia acerca de los datos complementarios y las pruebas realizadas;
4. El codificador clínico, cuyo interés primordial son los diagnósticos y procedimientos, principales y secundarios, así como las complicaciones durante la estancia hospitalaria.

Un aspecto esencial de los IAH es la información acerca del tratamiento. Existe evidencia acerca de que los problemas con la medicación y sus efectos adversos se pueden relacionar con el gran número de fármacos al alta, con la introducción de fármacos nuevos, con la falta de información y de instrucciones verbales, con el uso de fármacos de alto riesgo, y con una pobre coordinación de cuidados. Una revisión sistemática, pese a reconocer las limitaciones por la escasa información en este campo, ha establecido que es recomendable el uso combinado de información verbal y escrita a los pacientes y cuidadores cuando se envía un paciente desde el hospital al domicilio, pues se facilita la estandarización de la misma, se mejora el nivel de conocimientos en cuidados y la satisfacción¹¹. El IAH forma parte del plan de alta que requiere la anticipación de los problemas potenciales, implica el trabajo multidisciplinario y la colaboración del paciente y de sus familiares/cuidadores y una cuidadosa explicación del plan de tratamiento y seguimiento.

Consenso para la elaboración del informe de alta hospitalaria en especialidades médicas: Síntesis de recomendaciones finales

Hay una gran heterogeneidad en la realización de los IAH por parte de los servicios y especialidades médicas, y una ausencia de recomendaciones uniformes que faciliten su elaboración. En este capítulo se describen las conclusiones de Consenso de un grupo de especialidades médicas hospitalarias y de médicos de Atención Primaria, representando a diversas sociedades científicas convocadas por la SEMI, para la elaboración del IAH. Se ha tenido el asesoramiento del Foro Español del Paciente para la redacción del documento final. A continuación se detallan las principales recomendaciones en las que se plasmaron los puntos de acuerdo establecidos en el consenso. Se incluyen en el texto algunos comentarios, como síntesis de la valoración realizada por los miembros del GTM, que pretenden explicar el razonamiento principal, que condujo a cada conclusión compartida y plasmada en el documento final.

Descripción general

- a. El IAH debe ser un resumen sintético, preciso y conciso y ha de redactarse en términos médicos.
- b. El principal destinatario del IAH es el paciente, al que se le debe explicar la importancia de custodiarlo y presentarlo en cualquier acto médico posterior.

Información y comunicación al paciente

- a. El plan terapéutico debe ser claro, comprensible y ha de reflejarse en una hoja específica.
- b. El médico valorará la conveniencia de señalar los objetivos terapéuticos del tratamiento y la finalidad de los fármacos, haciendo énfasis en los recién incorporados y en los cambios.
- c. La información escrita del IAH se debe complementar con una explicación verbal que requiere un tiempo y una dedicación específica por parte de los clínicos y de otro personal sanitario.
- d. Tras el alta hospitalaria el médico de familia es el coordinador principal de los cuidados y tratamientos del paciente.

Comunicación entre médicos

- a. El IAH no debe ser el único contacto con el médico de familia. Una comunicación fluida entre ambos niveles es imprescindible, sobre todo en enfermedades crónicas.
- b. Para facilitar la comunicación bidireccional entre la Atención Primaria y la hospitalaria es importante hacer constar, en el IAH, unas referencias específicas para facilitar el contacto.
- c. En el IAH deben constar explícitamente todos los datos necesarios para una buena codificación (motivo del ingreso, antecedentes, diagnóstico principal y secundarios, procedimientos, complicaciones, destino al alta, y otros).
- d. En el IAH se tienen que reflejar aspectos claves como la funcionalidad, el estado cognitivo, la comorbilidad y valoración social.
- e. El IAH debe dar importancia al razonamiento clínico en los casos en que el juicio diagnóstico no resulte obvio.
- f. Es importante reflejar los parámetros de analítica básica y los alterados.
- g. Se evitará en lo posible la utilización de acrónimos y las siglas que no sean de uso general.

Recomendaciones generales y tratamiento médico

- a. En el IAH debe quedar explícito qué sucede con el tratamiento previo o describir el tratamiento al completo.
- b. Se tiene que definir con claridad el nombre del fármaco, la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento.
- c. En caso de usar nombres comerciales será de utilidad hacer constar entre paréntesis el principio activo.
- d. Cuando no se prescriban fármacos recomendados en un diagnóstico concreto, se precisará la razón para no hacerlo.
- e. Los cambios injustificados de tratamiento, las revisiones rutinarias y las derivaciones innecesarias han de ser evitadas.

Implantación de la historia digital

- a. Las herramientas informáticas deberán facilitar la lógica y sencilla elaboración del IAH.
- b. La compatibilidad de sistemas informáticos es una condición necesaria para una coordinación médica eficaz, y, por tanto, para la salud del paciente.

En síntesis, el IAH debe ser considerado como una herramienta de comunicación compleja, dirigida a múltiples usuarios, en especial dirigida al paciente y en segundo lugar a su médico de Atención Primaria que pasará a ser el principal coordinador de sus cuidados.

Debe ser conciso y comprensible, en especial en el plan terapéutico indicado, que debe recoger todas las medidas establecidas de una forma inequívocamente clara, y que deben ser explicadas complementariamente de manera verbal.

Se ha señalado el carácter docente y su uso para investigación no desdeñable del IAH y cómo debería constar en los programas de formación de especialistas la recomendación específica de aprender a realizar IAH, si bien por razones legales y de calidad, siempre deben ser revisados y firmados por el/los especialistas competentes.

Bibliografía

Manresa JM. El informe de alta hospitalaria; la cenicienta del clínico. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:253-4.

- García-Alegría J, Jiménez-Puente A. El informe de alta hospitalaria: utilidades y propuestas de mejora. *Rev Clin Esp* 2005;205:75-8.
- Dick RS, Steen EB, Detmer DE. The computer-based patient record: an essential technology for health care, Institute of Medicine. National Academy Press 1997. [Consultado 07-10-2009]: Disponible en <http://www.nap.edu/catalog/5306.html>.
- Nygren E, Wyatt JC, Wright P. Helping clinicians to find data and avoid delays. *Lancet* 1998;352:1539-43.
- Schoenman JA, Sutton JP, Kintala S, Love D, Maw R. The National Association of Health Data Organizations (NAHDO). The value of hospital discharge databases. Agency for Healthcare Research and Quality, 2005. [Consultado 07-10-2009]: Disponible en www.hcup-us.ahrq.gov/reports/final_report.pdf.
- Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic Review: Impact of Health Information Technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med* 2006; 144:742-752.
- Walsh SH. The clinician's perspective on electronic health records and how they can affect patient care. *BMJ*. 2004;328:1184-7.
- Siegler EL, Adelman R. Copy and paste: a remediable hazard of electronic health records. *Am J Med* 2009;122:495-496.
- Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, et al. Adverse events affecting medical patients following discharge from hospital. *CMAJ* 2004;170:345-9.
- Foster AJ. Can you prevent adverse drug events after hospital discharge? *CMAJ* 2006;174: 921-22.
- Johnson A, Sandford J, Tyndall J. Written and verbal information versus verbal information only for patients being discharged from acute hospital settings to home. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, 4. Art. No.: CD003716. DOI: 10.1002/14651858.CD003716.
- Conthe P, García J, Pujol F, Alfagme I, Artola S, Barba R et al. Consenso para la elaboración del informe de alta hospitalaria en especialidades médicas. *Med Clin (Barc)* 2010. Disponible online 2 marzo 2010.

Metodología básica de investigación en medicina clínica. Población y muestra

M. Montero

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Conceptos generales. Introducción al concepto de inferencia

La investigación clínica tiene por objeto obtener conclusiones que permitan una adecuada toma de decisiones en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de nuestros pacientes. Estas decisiones deben estar basadas en una información suficiente, clara y concordante con la realidad. En la mayoría de las ocasiones, las mediciones y observaciones para conseguir una información suficiente no se puede realizar sobre el total de los individuos objeto del estudio (población), ya que ello resultaría muy costoso y precisaría un número muy elevado de investigadores.

Las dificultades anteriores pueden solventarse si se estudia un subgrupo del total de sujetos, lo que denominamos muestra. Esta muestra debe representar suficientemente a la población total para que las conclusiones obtenidas a partir de observaciones realizadas en ella puedan extrapolarse o generalizarse a la población general.

En el diseño y obtención de muestras a partir de poblaciones debemos tener claros los siguientes conceptos:

Población o universo: Conjunto de individuos que guardan similitud entre sí en los aspectos relevantes para los objetivos de la investigación. Ejemplo: En un estudio sobre enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la población son los sujetos que tienen las características comunes que definen la enfermedad en relación con la edad y forma de presentación.

Hay que tener también en cuenta que cuando se hace un muestreo se puede hacer no sólo sobre individuos (hipertensos, diabéticos, etc.), sino también sobre mediciones repetidas (toma de presión arterial a lo largo de un determinado período).

Población de referencia: Se caracteriza por ser amplia, en ocasiones infinita. Ejemplo: Pacientes con colitis ulcerosa en Europa.

Población blanco: Finita y de características particulares, definidas por hallazgos clínicos y demográficos. Ésta es sobre la que se pueden generalizar los resultados. Ejemplo: Pacientes hipertensos en la Comunidad Andaluza.

Población elegible: Es la parte de la población blanco que se encuentra disponible para el estudio. Ejemplo: Pacientes hipertensos de la Comunidad Andaluza censados en los centros de salud.

Población de estudio: Finita, temporal y geográficamente disponible para ser estudiada. Ejemplo: Pacientes ingresados por descompensación de insuficiencia cardíaca en los hospitales andaluces en el período comprendido entre el 1 de enero y 31 de marzo de 2006.

Muestra: Subconjunto de la población obtenido por un investigador para extraer conclusiones e inferir, estimar o extrapolar los resultados de la observación o medición a la población.

Una muestra correctamente seleccionada permite que los resultados obtenidos se puedan extrapolar a la población. Esta generalización supone el empleo de herramientas de la inferencia estadística. La estadística inferencial se usa para determinar la probabilidad (o posibilidad) de que una conclusión sacada a partir del análisis de los datos de una muestra sea cierta. Cualquier medida basada en una muestra, presentará alguna diferencia respecto del verdadero valor como consecuencia del azar. Si estamos observando el peso de los pacientes que acuden a una consulta de factores de riesgo, podemos haber elegido por azar a alguien muy obeso o demasiado delgado y ello podrá modificar sustancialmente los resultados. Esta cuestión, que se conoce como error aleatorio, es lo que tiene ocupados a los estadísticos.

La estadística inferencial aparece en el momento en el que los datos de la muestra se analizan y se desean sacar conclusiones y su misión es cuantificar el grado de imprecisión de los resultados, determinando el nivel de confianza que podemos tener al generalizar nuestras conclusiones. Además del error aleatorio, en la selección de la muestra se puede producir otro error denominado sistemático o sesgo. El error sistemático desplaza las diferencias observadas en el estudio de las verdaderas. En algunas ocasiones en el sentido de aumentarlas o de disminuirlas. Un ejemplo de ello se produce ante la negativa de un paciente a participar en el estudio o bien por las pérdidas de individuos en el seguimiento. El control de los sesgos se realiza con el diseño del estudio.

En la Figura 1 se representa la relación de la muestra con la población y los tipos de errores.

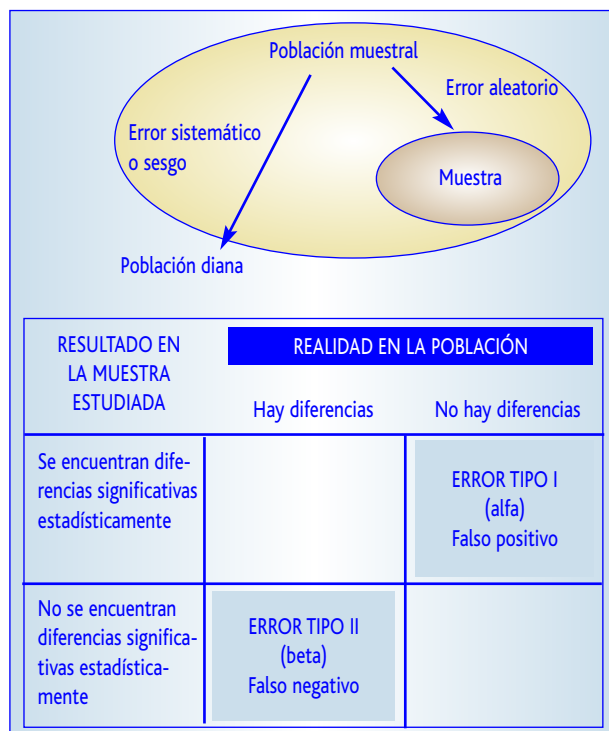


Fig. 1. Relación población y muestra.

La pregunta de investigación debe cumplir características para dar lugar a un estudio relevante.

Una de las condiciones para responder adecuadamente a la pregunta de investigación es la selección adecuada de la muestra. Esta selección de la muestra se realiza en base a unos criterios de inclusión y de exclusión previamente establecidos, que es lo se conoce como marco muestral.

Criterios de inclusión: Son aquellos que definen y caracterizan la población de estudio, como género, edad y la enfermedad.

Criterios de exclusión: Incluye las razones por las que los individuos del estudio no participarán en la investigación; entre dichas razones están: Contraindicaciones de un tratamiento, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo o limitaciones éticas, etc.

El objetivo del muestreo es obtener una población que permite generalizar los resultados del estudio a personas que comparten las características de interés, pero que no participan en el desarrollo del mismo. Por tanto, es importante tener la seguridad de que el proceso de selección de los sujetos tiene la calidad suficiente para garantizar la *representatividad de la muestra* y que los resultados resulten fiables.

Validez interna: Se refiere al grado en que tanto la selección de los sujetos como otros aspectos del desarrollo del estudio (asignación de grupos, evaluación de efectos, etc.) están libres de sesgos.

Validez externa: Se refiere a la posibilidad de generalizar los resultados a la población elegible y a la población blanco.

Técnicas de muestreo

Muestreo probabilístico

Es aquel en el que cada miembro de la población tiene una probabilidad conocida y superior a cero de ser incluido en la muestra. Este es el mejor método para asegurar la validez externa.

Dentro de las posibilidades de selección de la muestra se encuentran las siguientes:

Muestreo aleatorio simple (MAS)

Es la técnica más sencilla en la que cada sujeto tiene una posibilidad conocida e igual de ser seleccionado. El procedimiento comienza por enumerar a todos los individuos de la población y, a continuación –usando una lista de números aleatorios generados por ordenador o una tabla de números aleatorios–, se seleccionan tantos sujetos como sean necesarios hasta completar el tamaño muestral. Un sesgo que se suele cometer durante el sorteo es no incluir un determinado individuo porque no se considera adecuado.

Muestreo sistemático

Este se caracteriza por seleccionar las unidades del muestreo empleando un intervalo de medida constante sobre el marco muestral. Dicho intervalo se calcula dividiendo el tamaño de la población entre el tamaño estimado de la muestra. A continuación al azar se obtendrá la unidad de comienzo y las siguientes se obtendrán sumando el intervalo a la unidad de arranque. Es importante saber que el orden en el cual se dispongan las unidades es muy importante, debido a la posible homogeneidad o heterogeneidad de los grupos. Así, referido a las historias de los pacientes ingresados en un determinado servicio de Medicina Interna, los motivos de ingreso de los pacientes pueden ser diferentes según el período en que se haga el estudio (invierno o verano).

Muestreo estratificado

En algunas ocasiones la población a estudiar está compuesta por subgrupos bien definidos por: edad, género, nivel de estudios; en la que la característica a estudiar varía ampliamente entre los subgrupos (ejemplo: en la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, se ha observado que existen diferencias entre hombres y mujeres), dando lugar a una gran heterogeneidad sobre los estimadores. Una manera de controlar el efecto de la heterogeneidad consiste en agrupar los elementos de la población en subgrupos homogéneos (estratos) y el método se conoce como *estratificación*. Existen diferentes formas de realizar la selección de las unidades dentro de los estratos: 1) Equitativa o de igual tamaño en cada uno de los estratos. 2) Proporcional al tamaño de cada estrato dentro de la población. 3) Óptima, en la que se tiene en cuenta las dos opciones anteriores (tamaño del estrato y proporción del estrato en la población) y, además, la mayor varianza de los estratos.

Muestreo por conglomerados

Es una muestra aleatoria simple en la que las unidades muestreadas son colecciones o grupos de unidades del marco muestral. Ejemplo: En un estudio sobre los habitantes de una ciudad, resulta más barato elegir aleatoriamente ciertos barrios dentro de la ciudad, para después elegir calles y edificios; una vez elegido el edificio, se entrevista a todos los vecinos.

Muestreo no probabilístico

En algunas ocasiones el muestreo probabilístico resulta muy costoso e inviable de realizar. Entonces se recurre a métodos no probabilísticos, aun siendo conscientes de que no sirven para realizar generalizaciones, ya que no se tiene certeza de que la muestra extraída sea representativa de la población.

Este tipo de muestreo se realiza a comodidad del investigador, reclutando a los sujetos del estudio de forma secuencial entre los individuos disponibles. Ejemplo: Un clínico quiere evaluar un tratamiento costoso en pacientes con enfermedad de Gaucher. Le será muy difícil conseguir el tamaño de muestra adecuado, tendrá que recurrir a otros centros y tomará la decisión de incluir a todos y cada uno de los casos disponibles.

Otra situación en la que se recurre al muestreo no probabilístico es cuando resulta inconveniente incluir o excluir en la investigación a personalidades relevantes. Además, en ocasiones se tiene que recurrir a este tipo de muestreo por razones éticas. Algunos de los tipos de muestreo no probabilístico son los siguientes:

1. *Muestreo por conveniencia.* Ejemplo de este tipo es la muestra de pacientes con una determinada enfermedad entre los que acuden a una consulta externa y que aceptan participar en un determinado estudio.
2. *Muestreo por juicios.* En este caso los individuos de la muestra son elegidos a criterio del investigador en base a que el investigador piensa que dichos sujetos pueden contribuir a la investigación.

Cálculo del tamaño muestral

Consideraciones generales

Un vez que el investigador ha definido la pregunta que desea responder y cómo lo va a hacer, se preguntará sobre el tamaño de la muestra:

- ¿Qué tamaño de muestra me garantiza llegar a conclusiones válidas?
- ¿Qué poder y grado de significación debo emplear?
- ¿Qué diferencia (d) entre tener más o menos pacientes, qué ocurre si la muestra es demasiado grande o muy pequeña?

Las respuestas a estas preguntas no son fáciles y dependen de una serie de factores, como son:

1. Los objetivos de investigación y la precisión con que se desea evaluarlos.
2. La hipótesis y tipo de diseño planteado para comprobar aquélla.
3. Tipo de estimadores que se desean medir.

Si un investigador clínico se acerca a un estadístico y le solicita que le calcule el tamaño muestral, el clínico se sorprenderá al comprobar que el estadístico le responde con una serie de preguntas que el clínico tendrá que precisar: ¿cuál es la diferencia clínicamente relevante, lo que tiene que ver con la precisión? ¿cuál es la variabilidad de la población a estimar? ¿con qué nivel de confianza se va a trabajar?

Existen además razones éticas para tener en cuenta el tamaño muestral, ya que no tener en cuenta el tamaño de muestra

Tabla 1. Valores de Z en relación a los niveles de confianza para distribuciones normales

Z	Nivel de confianza
3,2905	0,999
2,8070	0,995
2,5758	0,99
2,3263	0,98
2,2414	0,975
1,9600	0,95
1,6449	0,90
1,2816	0,80
1,0364	0,70
0,8416	0,60
0,6745	0,50
0,5244	0,40
0,3853	0,30
0,2533	0,20

puede dar lugar a conclusiones erróneas. Por tener una muestra pequeña, un investigador puede concluir que un determinado tratamiento no es adecuado. Por el contrario, un tamaño de muestra enorme puede dar lugar a conclusiones estadísticamente significativas pero no clínicamente relevantes.

Desde hace años, los editores de revistas y las agencias evaluadoras de proyectos de investigación exigen a los investigadores que expliquen con detalle el método de muestreo y realicen el cálculo del tamaño muestral. Los determinantes del tamaño muestral para estudios descriptivos son:

- Nivel de error tipo I o error alfa (falsos positivos).
- Variabilidad: dispersión de los datos (varianza o desviación típica).
- Frecuencia del fenómeno que se estudia (magnitud del problema).

Los elementos que determinan el tamaño de muestra en los estudios analíticos se expresan a continuación:

- Hipótesis.
- Nivel de error tipo I o error alfa (falsos positivos).
- Nivel de error tipo II o error beta (falsos negativos).
- Poder del estudio o complementario del error beta ($1 - \beta$).
- Variabilidad (desviación estándar).
- Frecuencia del fenómeno que se estudia.
- Diferencia estadística y clínicamente relevante.
- Tipo de diseño de investigación.
- Ajuste a las pérdidas en el seguimiento.

Hipótesis

Los estudios descriptivos no contienen hipótesis que comprobar y su interés está en buscar estadísticas de resumen. En estos casos es importante exponer alguna medida que precise las estadísticas de resumen —cada vez más ello se realiza mediante los intervalos de confianza—. Sin embargo cuando se comparan dos grupos es necesario establecer una hipótesis. Ésta debe ser sencilla y específica, no dejando dudas acerca de los individuos y variables de interés. Ejemplo: el riesgo de enfermedad tromboembólica en las mujeres que toman anticonceptivos es 2,8 veces superior a las que no los toman. La hipótesis de interés para el investigador se conoce como hipótesis alternativa (H_1), frente a la hipótesis nula (H_0). Ésta se puede plantear a dos colas o a una. Se llama de una cola cuan-

Tabla 2. Valores de Z en relación a los niveles de riesgo según la naturaleza de la prueba uni o bilateral en distribuciones normales

Riesgo Beta	z (Unilateral)	z (Bilateral)
0,0005	3,2905	3,5000
0,0010	3,1000	3,2905
0,0025	2,8070	3,0400
0,0100	2,3263	2,5758
0,0125	2,2414	2,4950
0,0200	2,0540	2,3263
0,0250	1,9600	2,2414
0,0500	1,6449	1,9600
0,1000	1,2816	1,6449
0,1500	1,0364	1,4400
0,2000	0,8416	1,2816
0,2500	0,6745	1,1500
0,3000	0,5244	1,0364
0,3500	0,3853	0,9350
0,4000	0,2533	0,8416
0,5000	0,0000	0,6745

do se especifica la dirección de la asociación (mayor o menor) y de dos colas cuando existe asociación, pero no se especifica la dirección (puede ser mayor o menor). En general, las hipótesis deben ser de dos colas, ya que ello es más exigente, garantizan un tamaño mayor de muestra y habitualmente existe incertidumbre de la dirección del efecto.

Tipos de error aleatorio

Nivel de error tipo I (falso positivo o error alfa). Consiste en aceptar erróneamente la hipótesis alternativa como cierta. Habitualmente se fija este nivel de confianza en el 95% (error menor del 0,05).

Nivel de error tipo II (falso negativo o error beta). Consiste en rechazar la hipótesis alternativa cuando es cierta. Habitualmente se fija este nivel de confianza en el 80% (error inferior a 0,20).

En la Tabla 1 y 2 se expresan los resultados posibles de un estudio en relación con la verdad poblacional, aceptación de hipótesis y nivel de error tipo I o II.

Potencia del estudio

Íntimamente ligado al concepto de nivel de error tipo II está la potencia o poder del estudio, ya que es su complementario (Potencia = 1 – error tipo II). Que se define como la capacidad de la prueba para detectar una mínima diferencia clínica. Habitualmente se fija en 0,80.

Variabilidad

Juega un papel esencial en el tamaño muestral. En los estudios en los que se comparan grupos, es evidente que cuanto menor sea la dispersión de los resultados más fácil será diferenciar los resultados de un grupo de los resultados del otro. Es decir, cuanto mayor sea la desviación estándar, mayor será el tamaño muestral, y viceversa.

Frecuencia basal del fenómeno que se estudia

En los estudios en los que se comparan grupos, el tamaño de muestra va a depender de la prevalencia de la enfermedad o

problema a estudiar. Ejemplo: en la evaluación de un nuevo fármaco para el control de presión arterial en el que se espera que mejore al menos un 15% de la población respecto del fármaco convencional. Si el fármaco convencional controla la presión arterial al 60% de la población, el nuevo lo hará en un 75%.

Puede deducirse que no es lo mismo que el evento sea de un 60 a 75% que de un 10 a un 25%, que es más del doble. En conclusión, cuanto más raro sea el fenómeno buscado, mayor deberá ser el tamaño de la muestra.

Diferencias estadísticas y clínicamente significativas

El concepto de diferencia estadística está ampliamente difundido en la literatura médica y podemos decir que ha conseguido seducir al clínico. Con alguna frecuencia, la única evaluación que hace el lector desprevenido es si en los resultados se obtuvo un error α menor de 0,05.

Debe enfatizarse que no siempre los resultados estadísticamente significativos tienen importancia clínica, pero toda diferencia que sea clínicamente relevante debe ser significativa desde el punto de vista estadístico. Ejemplo: En estudio comparativo para el control del nivel de colesterol con dos dietas seguidas durante tres meses se consiguió que con una dieta A se bajase el colesterol total de 250 a 230 y con la dieta B que bajase de 250 a 232. Las diferencias de descenso del nivel de colesterol de 20 y 18 eran estadísticamente significativas, pero desde el punto de vista del riesgo cardiovascular ninguna de las dos han conseguido bajar a niveles normales.

Cálculo de tamaños de muestra según los parámetros a estimar

A continuación presentamos algunos ejemplos de cálculo de tamaño de muestra según el parámetro estimado.

Estimación de una media poblacional

Se desea estimar una media poblacional con una diferencia máxima de $\pm$ un valor de d (diferencia). El tamaño muestral (n) está en función de los siguientes parámetros: Desviación típica poblacional; valor de d y el nivel de confianza (Z).

En la práctica, la desviación típica poblacional se conoce a partir de otros estudios o bien de un estudio piloto previo. La fórmula empleada para el cálculo del tamaño muestral es: $n = [(Z \times \sigma)/d]^2$

Ejemplo: Se desea estimar la edad media de enfermos con síndrome metabólico en una población de riesgo cardiovascular que acude a una consulta de Medicina Interna. Se asume que la desviación típica poblacional de la edad para esta población es de 18 años. La estimación debería tener una diferencia máxima de $\pm$ 3 años con un nivel de confianza del 95%. Sustituyendo en la fórmula:

$$n = [(Z \times \sigma)/d]^2 = [(1,96 \times 18)/3]^2 = 138$$

Estimación de una proporción en una población infinita

Se desea estimar la proporción de una característica determinada presente en una población que suponemos de gran tamaño, infinita a efectos prácticos. El tamaño de muestra (n) estará en función de los siguientes factores: desviación típica

poblacional (σ); valor de la diferencia (d) y nivel de confianza (Z). La fórmula empleada para el cálculo: $n = [(Z \times \sigma)/d]^2$

Ejemplo: Se intenta estimar la proporción de reingresos por descompensación de insuficiencia cardíaca al año del alta hospitalaria. La diferencia máxima aceptable es de $\pm 5\%$ con un nivel de confianza del 95%. De otros estudios se conoce que el porcentaje de reingresos (p_1) es del 35% (en la práctica, la fórmula funciona correctamente si p_1 está comprendida entre 10% y 90%).

En este caso la desviación típica poblacional (σ) se calcula de la siguiente manera: $\sigma = [p_1 (1 - p_1)]^{1/2} = [0,35 (0,65)]^{1/2} = 0,4769 = 47,69\%$

Sustituyendo los valores en la fórmula:

$$n = [(Z \times \sigma)/d]^2 = [(1,96 \times 47,69)/5]^2 = 349$$

Cálculo del tamaño muestral cuando se comparan dos proporciones

Se trata de encontrar una diferencia mínima entre dos proporciones. Una de las proporciones p_1 se obtiene de los datos de la intervención y la otra p_2 se considera que es fija. Con esta última se comparará p_1 . La diferencia d entre p_1 y p_2 deberá ser relevante.

Estableceremos los niveles de confianza, error tipo I y error tipo II. En este caso deberemos tener en cuenta el porcentaje de pérdidas en el estudio.

El número n mínimo de sujetos necesarios en el grupo de tratamiento viene dado por la siguiente expresión:

$$n = [Z_{(1-\alpha)} (p_2 (1-p_2))^{1/2} + Z_{(1-\beta)} (p_1 (1-p_1))^{1/2}]^2 / d^2$$

En donde:

- $Z_{(1-\alpha)}$ = es el valor de la desviación normalizada del nivel alfa.
- $Z_{(1-\beta)}$ = es el valor de la desviación normalizada del nivel beta.

Teniendo en cuenta el porcentaje de pérdidas L , el n' de individuos a reclutar se calcula por la siguiente fórmula: $n' = n/(1-L)$.

Ejemplo:

Se espera que el porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica que sobreviven tras cinco años de seguimiento con una determinada estatina sea al menos del 90%; un 5% más que otro fármaco con el que se compara. Se desea calcular el número mínimo de pacientes con un error alfa del 0,10, error beta de 0,10 y un 10% de pérdidas en el seguimiento.

$n = [Z_{(1-\alpha)} (p_2 (1-p_2))^{1/2} + Z_{(1-\beta)} (p_1 (1-p_1))^{1/2}]^2 / d^2$; sustituyendo en la fórmula:

$$n = [1,28 (0,85 (1-0,85))^{1/2} + 1,28 (0,90 (1-0,9))^{1/2}]^2 / 5^2 = 284$$

$$n' = n/(1-L) = 286/(1-0,10) = 284/0,9 = 316$$

Cálculo del tamaño muestral en la comparación de dos medias

Se trata de encontrar una diferencia mínima relevante y prefijada entre dos medias, x_1 corresponde a los datos de la intervención y la otra media x_2 se considera fija. La diferencia (d) ($x_1 - x_2$) deberá ser importante. Esta situación es similar a la que planteábamos de comparación de proporciones con una sola muestra. Al tamaño muestral para la citada diferencia se aplica la siguiente fórmula:

$$n = [Z^2 (1-\alpha) (4\sigma^2)/d^2]$$

- $Z_{(1-\alpha)}$ = es el valor de la desviación normalizada del nivel alfa o nivel de significación = error tipo I.
- σ = desviación típica poblacional.
- d = distancia a la media poblacional.
- El cálculo se puede realizar para dos colas o una cola. Para ello se modifica en la fórmula el factor "valor de $Z_{(1-\alpha)}$ " por $Z_{(1-\alpha/2)}$.

Ejemplo:

Se conoce que el tratamiento de pacientes obesos con una determinada dieta reduce 4 kg de peso en 3 meses. Se intenta probar si una intervención educativa de ejercicios controlados asociados a la dieta podría reducir el peso durante el mismo período 8 kg, es decir, una diferencia de 4 kg respecto de la dieta sola. Se sabe que la desviación típica peso es de 10 kg. Para un nivel de confianza alfa = 0,05 y prueba bilateral, sustituyendo los valores en la fórmula:

$$n = [Z^2 (1-\alpha) (4\sigma^2)/d^2] = n = [1,96^2 (4 \times 10^2)/4^2] = 96$$

Ejercicios de selección de muestra y cálculo del tamaño muestral

(Resuélvalos utilizando las fórmulas, tablas que se le facilitan y mediante el programa EPIDAT 3.1 que puede bajarse de la red gratuitamente en la dirección que se le aporta).

Ejercicio de selección de muestra

Durante el pasado año han ingresado en un servicio de Medicina Interna 2.350 pacientes. Dichas historias se encuentran numeradas de forma consecutiva. Se ha considerado que 150 historias son representativas.

1. Realice un muestreo aleatorio simple.
2. Realice un muestreo sistemático.

Ejercicios de cálculo del tamaño muestral

1. Se quiere estimar la prevalencia de hipertensión arterial en una población de 20.000 habitantes. Por un estudio previo se sabe que la prevalencia en una zona próxima es del 5%. Calcular el tamaño muestral para los siguientes casos:
 - precisión del 4% y confianza del 95%
 - precisión del 4% y confianza del 99%
 - precisión del 0,4% y confianza del 95%
2. ¿Qué tamaño debe tener una muestra para poder conocer la media del colesterol total de una población con un nivel de confianza del 95% y una precisión para estimar el parámetro de ± 2 mg/dl? En un estudio piloto la varianza del colesterol total ha sido de 256 mg/dl.
3. Se quiere evaluar la eficacia de una intervención de educación sanitaria para pacientes ingresados por descompensación de insuficiencia cardíaca: se sabe que el porcentaje de reingresos a los tres meses es del 30% y se quiere demostrar que el programa que querríamos incluir en nuestro protocolo, debe ser mejor y reducirá el porcentaje de reingresos a un 20%. Calcular el tamaño muestral para los siguientes supuestos:
 - nivel de confianza del 95%, potencia del estudio del 80%
 - probabilidad de cometer error tipo 1 del 5% y error tipo 2 del 20%
 - $\sigma = 5\%$ y $\beta = 10\%$

4. Se quiere evaluar el efecto sobre la calidad de vida de una intervención educativa en pacientes dados de alta tras una descompensación cardiaca. Sabemos que la media de la calidad de vida medida al mes del alta hospitalaria es de 39,2, con una desviación estándar de 25,6 (comunicación personal). Se piensa que una mejora de la calidad de vida clínicamente relevante sería de 10. Calcular el tamaño muestral para los siguientes supuestos:
- Nivel de confianza del 95%, potencia del estudio del 80%
 - Probabilidad de cometer error tipo 1 del 5% y error tipo 2 del 20%
 - $\alpha = 5\%$ y $\beta = 10\%$

Bibliografía

- Altman DG. "Practical Statistic For Medical Research". Edit. Chapman & Hall, 1991.
- Un clásico de la bioestadística con magníficos ejemplos.
- Bobenrieth MA, Burgos R, Calzas A, Chicharro JA, Ocaña R, Perea-Milla E, Sánchez Cantalejo E. "Metodología de Investigación y Escritura Científica en Clínica". Edit. Escuela Andaluza de Salud Pública, 1996.
- Fácil lectura y muy útil para iniciarse en la metodología de investigación.
- Norman GR, Steiner DL. "Bioestadística". Edit. Mosby/Doyma, 1996.
- Introduce y explica la estadística de forma amena y divertida.
- Ruiz A, Morillo LE. "Epidemiología clínica". Edit. Panamericana, 2004.
- Escrito con claridad. Contiene un CD con un programa de cálculo del tamaño muestral.
- Silva Aygaguer LC. "Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud. Ediciones Díaz de Santos SA. 1997.390.
- Una mirada crítica a la estadística y metodología de investigación.
- Recursos en la red:**
1. http://e-estadistica.bio.ucm.es/index_modulos.html
 2. <http://www.bioestadistica.uma.es/libro/>
 3. http://www.hrc.es/bioest/M_docente.html
 4. <http://www.e-biometria.com/ebiometria/index.html>
 5. <http://dxsp.sergas.es/>
- EPIDAT 3.1. Análisis epidemiológico de datos tabulados. Programa desarrollado por el Servicio de Información sobre Salud Pública de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad (Xunta de Galicia) en colaboración con el Área de Análisis de Salud y Sistemas de Información de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS). Es gratuito y se puede bajar de la red a través de la dirección: <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/qal/default.asp>
- Programas informáticos:**
- C4 Study Design Pack. Grupo de programas para el diseño de experimentos. GlaxoWelcome.
- Contiene programa de cálculo de tamaño muestral asignación aleatoria de tratamientos entre otros.
- Pérez A, Nelcy M, Fabián J, Ramírez GA. "Tamaño de muestra versión 1.1".
- Programa en soporte en CD que acompaña al libro "Epidemiología clínica de Ruiz & Morillo" referido anteriormente.

Difusión de los resultados de un estudio de investigación

J.L. Zambrana

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Montilla. Montilla. Córdoba

El fin último de todo estudio de investigación es difundir los resultados del mismo. Así, todo investigador debe, ajustándose a los pasos conocidos de la investigación científica, una vez obtenido los resultados de su trabajo científico analizarlos y presentarlos.

La forma habitual de difundir estos resultados es bien a través de una comunicación a un congreso de la especialidad, la publicación en revistas científicas mediante el artículo original o bien ambos. La irrupción de nuevas tecnologías de la información permite que existan otras vías de difusión, fundamentalmente mediante el uso de revistas científicas electrónicas, siendo habitual la estructura similar a la del artículo original de las revistas en papel.

El artículo original

El artículo original es un trabajo de investigación realizado generalmente por varios autores de uno o de múltiples centros y que versan sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, clínica, diagnóstico o tratamiento de enfermedades. En general, en un artículo de este tipo se establece una pregunta problema y una hipótesis previa plausible, se dan respuestas posibles mediante las evidencias y contraevidencias oportunas y se ofrece, por último, una conclusión. Reseñamos en las siguientes páginas las premisas previas a escribir un artículo original y la estructura de éste.

Antes de comenzar a escribir, o incluso a plantear detalladamente un artículo se deberían contestar estas seis preguntas

¿Qué tengo que decir?

Pruebe a concretar la respuesta en una frase corta, el artículo proyectado debe contener un mensaje claro y preciso.

¿Vale la pena el artículo?

Para ello hay que conocer qué hay publicado en la literatura previamente. De esta manera conoceremos la originalidad e importancia de su mensaje para la literatura biomédica general o para determinados lectores.

¿No habré publicado eso antes?

Los autores se hallan éticamente obligados a no malgastar el espacio de las revistas biomédicas.

¿Cuál es el formato adecuado para el mensaje?

Se debe escoger el formato más breve posible para lo que se tenga que comunicar.

¿Quiénes son los lectores de este mensaje?

Nos referimos sobre a quién le importa lo que nosotros queremos publicar: ¿a médicos generales, a los especialistas de un campo limitado o a un grupo de técnicos?

¿Cuál es la revista conveniente para este artículo?

El autor debe establecer una lista de las revistas que le parezcan convenientes (lo más corta posible) y sopesar cuidadosamente las características de éstas.

Uno mismo puede contestar a estas preguntas, pero siempre es mejor preguntar a un colega con experiencia. Buscamos evitar que se prepare un artículo para una revista que es improbable que lo publique.

Establezca los autores del artículo, consiga la información para los autores y elabore un esquema

Uno de los primeros pasos antes de sentarse a escribir un artículo debe establecerse la autoría de éste. Tal vez sea sorprendente encontrar tan pronto este punto, pero establecer la autoría del artículo evitará equívocos y permitirá distribuir el trabajo a realizar. Éstos son los requisitos consensuado por los principales editores de revistas para considerarse autor de un artículo:

- Haber contribuido de modo significativo a la concepción, diseño o análisis e integración de los datos.
- Haber participado en la preparación del texto o en la revisión crítica del contenido científico.
- Haber revisado y aprobado la versión final del artículo antes de la publicación
- Responsabilizarse de lo publicado.

Una vez establecida la autoría del artículo, se debe obtener la información para los autores. Habitualmente ésta se encuentra en el primer número de cada volumen de la revista pero hoy en día (y preferentemente) se pueden obtener de la página web de la revista.

Finalmente, se debe elaborar un esquema, estableciendo un esbozo de cómo va a distribuirse la información en el texto y qué puede ir en tablas y figuras.

Estructura de un artículo original

Parte preliminar: El título, los autores y el resumen

Parte del cuerpo

Introducción
Material y métodos
Resultados
Discusión
Conclusiones

Partes finales

Agradecimientos
Referencias
Apéndice

El título: Un buen título debe ser conciso y suficientemente descriptivo, atractivo y con garra, exacto, no debe sonar como una afirmación tajante y dogmática y no debe emplear abreviaturas. Se recomienda que el tamaño máximo sea de 15 palabras y debe redactarse con una frase en tono afirmativo, no siendo aconsejable una frase en tono interrogativo.

Los fallos que más frecuentemente se observa en los títulos es el de usar términos ambiguos o vagos, el uso de jerga, abreviaturas, siglas o palabras incorrectas, así como recurrir a sintaxis incorrecta. No se deben utilizar títulos partidos (Título. Subtítulo), títulos con subtítulos (Título: Subtítulo) o títulos y/o subtítulos efectistas.

Los autores: Como ya hemos indicado, debe estar establecido desde antes de elaborar el artículo. Son fallos frecuentes en la autoría incluir como autores a personas que no han hecho una contribución intelectual sustancial a la investigación y que no pueden defender públicamente el contenido del artículo en su totalidad, incluir un número desproporcionadamente alto de autores, excluir verdaderos autores o bien no respetar el criterio de magnitud de la contribución al decidir el orden de aparición de los autores.

Resumen: Se trata de una exposición o declaración abreviada reducida a términos sucintos, precisos y esenciales de las ideas y conceptos más importantes del informe de una investigación. Su importancia radica en que la mayoría de los profesionales leen solamente el título de un artículo. Si les interesa, leen el resumen. Un buen resumen debe ser inteligible, completo, exacto, objetivo y conciso. Debe evitar abreviaciones, fórmulas, referencias, tablas o gráficos. Al final del resumen deben aparecer las palabras clave.

Habitualmente la extensión es de 150-300 palabras y existen dos tipos de resumen, el descriptivo (utilizado en comunicaciones a conferencias, informes oficiales y artículos de revisión) y el informativo (tradicional o bien estructurado).

- Tradicional; Objetivo, métodos, resultados y conclusiones.
- Estructurado: Objetivo, diseño, contexto, sujetos, intervenciones, medición del desenlace, resultados y conclusión.

Introducción: Corresponde a la etapa conceptual en el proceso de investigación. En él se trata de responder al "qué" y al

"por qué" del artículo. Debe ser un texto de promoción conciso, de modo que no debe ser superior a 2 páginas de texto. Suele incluir aproximadamente la mitad de las citas bibliográficas y su estructura puede ser la siguiente:

- Enunciación del problema.
- Revisión de los antecedentes.
- Definir el problema de la investigación.
- Establecer un marco teórico.
- Definición de los objetivos (o hipótesis) del estudio.

Material y métodos: Es el apartado más vulnerable, dado que responde a ¿cómo se realizó la investigación? Por ello se debe ser preciso y prolijo, detallándose el tipo de estudio, los sujetos (identidad, número, modo de selección, muestra y población), el tipo de intervención, los instrumentos, técnicas, aparatos y procedimientos utilizados, el cumplimiento de normas éticas, el análisis estadístico (pruebas utilizadas, grado de libertad, medidas de centralización y dispersión, proceso de aleatorización, pérdida de casos y paquete informático).

Resultados: Responde a las preguntas: ¿qué se encontró en la investigación?, ¿cuáles son los hallazgos principales? No hacen falta consignar todos los resultados, pero sí los esenciales para una comprensión clara de la información y aplicación. Por tanto, se deben presentar los hallazgos más importantes de forma comprensible y coherente, exponiendo los datos, pero no comentarlos ni discutirlos. Se debe utilizar el medio más claro, adecuado y económico: Texto, tablas o gráficos, no repitiendo datos y evitando contradicciones. Además, se deben presentar los resultados de las pruebas estadísticas aplicadas. Por último, se debe escribir en tiempo pasado y no repetir lo señalado en material y métodos.

En lo que respecta a las tablas y figuras deben ser autoexplicativas, sencillas y de fácil comprensión. Contarán con un título breve y claro, incluyendo las unidades de medida en el encabezamiento de cada columna y las bases de las medidas relativas (razones, porcentajes, tasas, índices, etc.). Se deben hacer explícitas las abreviaciones y deben siempre agregar información, no duplicarla.

Discusión: Corresponde a la fase interpretativa y responde a la pregunta ¿cuál es el significado de los hallazgos de la investigación? En este apartado el autor comenta los hallazgos más relevantes analizándolos de forma cautelosa, además examina e interpreta los resultados en función de su evidencia y de sus limitaciones y determina la relación de coherencia o contradicción entre los datos presentados. Además, se debe determinar la validez interna y externa de la investigación.

Básicamente la estructura que debe seguir es la siguiente:

- Comentar los hallazgos relevantes del estudio.
- Analizar las posibles inferencias de los propios hallazgos y las limitaciones que el estudio tiene.
- Comparar nuestros hallazgos con los de otros autores.
- Enlazar las conclusiones con los objetivos de nuestro estudio.
- Delimitar el camino hacia dónde deben profundizarse las futuras investigaciones.

Conclusión: Corresponde a la última parte del artículo científico. Se trata de la deducción, consecuencia o resolución que el autor propone al lector, tras razonarlo en la discusión. Por

ello, representa la respuesta de la investigación a la pregunta planteada al inicio de la misma. Habitualmente se ubica como un párrafo aparte al final del capítulo: "Discusión".

Agradecimientos: Se deben incluir aquí personas o instituciones que ayudaron de forma intelectual o material a la redacción del artículo. También queda en este apartado para reconocer la cooperación de personas que revisaron el manuscrito en aspectos de su contenido tales como estructura o estilo. Se debe solicitar autorización y ser sincero, veraz, sobrio y breve.

Referencias bibliográficas: Su numeración debe seguir por orden de mención, utilizando el sistema Vancouver. La selección de citas debe estar relacionada directamente con el tema. Es aconsejable que estén actualizadas (últimos 10 años, mejor cinco). Hay que centrarse en publicaciones de tipo primario, que el lector pueda obtener, citando tanto nombres como títulos tal y como aparecen en la publicación original. Por último, no es aconsejable citar datos, tesis, cartas y discursos no publicados, comunicaciones a congresos, etc., ni artículos en idiomas desconocidos.

Apéndice: No es parte esencial de los artículos y es rara su presencia. Se trata de un instrumento útil para poner a la disposición del lector un material relacionado con el texto pero inapropiado para su inclusión en él, tales como información relevante que por su extensión o configuración no encuadra bien dentro del cuerpo del artículo (p. ej., un cuestionario).

Otros tipos de publicaciones: el caso clínico y las cartas al director

El caso clínico

En las últimas décadas, los grandes avances en la investigación y la farmacología han generado un caudal creciente de artículos competitivos. Las descripciones de casos clínicos progresivamente van siendo menos aceptadas para publicación en las grandes revistas, principalmente porque tienden a aportar poca información nueva. Sin embargo, existen cuatro tipos de casos clínicos que, en ocasiones, merecen su publicación:

- Síndrome o enfermedad no descritos con anterioridad.
- Asociación inesperada de dos o más enfermedades o alteraciones que pueden representar una relación causal anteriormente insospechada.
- Una nueva e importante variación del patrón habitual.
- Evolución inesperada que sugiere un efecto terapéutico o el efecto adverso de un fármaco relacionados con la salud.

Otra alternativa válida es la publicación de una serie de casos en las que la diversidad de presentación clínica, la evolución de éstos o el tratamiento instaurado aporten conocimiento suplementario al existente hasta ese momento.

Las cartas al director

La mayoría de cartas son el equivalente en miniatura de artículos de investigación, casos clínicos, artículos de revisión o editorial. La competencia para conseguir que se publiquen estas cartas es menos dura que la de los artículos formales, pero son relativamente pocas las revistas que en sus secciones incluyen cartas al director. Debido a esta competencia, las

cartas deben redactarse cuidadosamente. De dos cartas con el mismo mensaje, la más larga, sinuosa e imprecisa corre mayor peligro de ser rechazada, mientras que la corta, directa y clara es más probable que sea aceptada. Éstos son los temas que suelen incluir una carta al director.

- Opinión de artículos publicados o información científica que pueda resumirse en la longitud de una carta.
- Información médica o temas políticos, económicos, socioculturales, éticos o docentes relacionados con la salud.
- Efectos secundarios, resultados preliminares u observaciones singulares.

La comunicación a un Congreso

Es habitual que cuando existen resultados preliminares de un proyecto científico o bien una vez finalizado éste se presente como comunicación a un congreso de la especialidad. La estructura de esta forma de difundir resultados de investigación es similar a la referida anteriormente en el artículo original, aunque con ciertas peculiaridades a tener en cuenta.

El resumen a un congreso: Antes de enviar un abstract a un Congreso uno se debe plantear las mismas preguntas que indicamos previamente cuando nos proponemos redactar un artículo original. Esto es,

- ¿es interesante lo que quiero comunicar?
- ¿no habré comunicado esto ya antes? y
- ¿quiénes van a ser los autores firmantes de dicha comunicación?

Debemos tener el convencimiento de que lo aportado se ajusta/es interesante al Congreso que nos proponemos acudir, que al menos alguno de los datos presentados son inéditos y que los autores que incluimos son los que realmente deben ir en dicha comunicación.

Si queremos que nuestra comunicación sea aceptada ésta debe contener una buena pregunta a responder, una breve descripción de los métodos empleados, unos resultados relevantes y una conclusión. Habitualmente los Comités Científicos rechazan automáticamente aquellas comunicaciones que señalan que "los resultados se presentarán en el Congreso", dado que habla de lo poco avanzado y reflexionado que se lleva el tema a tratar. Por otro lado, hoy en día es raro el uso del correo convencional a la hora de enviar una comunicación, siendo la presentación electrónica a través de la página web oficial del Congreso la vía más establecida. En dicha página podremos obtener la información de fecha límite de presentación de los resúmenes y la estructura de ésta.

Una vez aceptada la comunicación debemos cerciorarnos si ésta es oral o póster. Tanto en un caso como otro es importante que la preparación de dicha presentación no debe dejarse para la última semana/últimos días. Habitualmente 2 semanas es el tiempo adecuado para dicha preparación y se dividirá en los apartados clásicos de título/autores/centro, introducción, objetivos, hipótesis, material/pacientes, métodos (incluir estadística), resultados y conclusiones. Si bien el esquema es muy similar a un artículo científico, no debemos olvidar que estamos preparando una comunicación a un congreso. Esto es, la introducción debe centrarse en el enunciado del problema y la pregunta a contestar en material y métodos reseñar el tipo de

estudio que se ha llevado a cabo, los resultados sólo detallarán los básicos y relevantes, las conclusiones deberán ser concretas y, si se incluye discusión, ésta debe buscar las evidencias que fundamentan las conclusiones.

Las recomendaciones generales a la hora de presentar una comunicación no difieren en gran parte de las conocidas a la hora de hablar en público: En síntesis, se trata de hablar con espontaneidad y confianza, mostrando entusiasmo y siendo uno mismo. Se debe evitar hablar deprisa o muy lentamente (2 minutos por folio mecanografiado a doble espacio), hablando claro, pronunciando correctamente las palabras y usando un estilo sencillo, con frases cortas y directas y haciendo énfasis en los puntos clave.

Es importante también conocer el tiempo que tendremos para dicha presentación, siendo en esto estricto por respeto a los oyentes y cortesía con el resto de congresistas que va a intervenir después de usted. Habitualmente se aconseja 1 imagen/diapositiva por minuto (esto es, si tendremos 8 minutos para la presentación oral, preparar 8-10 diapositivas).

Otro aspecto a resaltar es el uso del lenguaje paraverbal, que incluye aspectos como la mirada al público, el gesto corporal, el tono, el aspecto físico, etc. Como recomendaciones generales debemos recordar que es conveniente buscar ser natural, evitando gesticular en exceso y recomendándose mantener un contacto visual con el auditorio, una postura erguida y utilizar el puntero sólo para señalar aspectos concretos de la imagen proyectada.

La presentación de las imágenes deben ser un elemento facilitador y de refuerzo del mensaje que queremos presentar, dado que es habitualmente mejor transmitir una idea por dos vías (la visual y la auditiva). Pese a ello, no se deben utilizar medios audiovisuales innecesarios sólo porque se disponga de ellos. No debemos olvidar que el auditorio busca escucharle a usted y el mensaje que quiere transmitir, siendo, por tanto, el actor principal de la presentación.

Acostúmbrese a ensayar su comunicación primero individualmente y posteriormente con sus colegas, valorando las sugerencias que éstos le hagan. Del mismo modo, se debe coordinar el discurso con la imagen que está proyectando, comentando las diapositivas pero sin leerlas (excepto datos numéricos de tablas o un concepto breve). Si bien se puede incluir en la presentación imágenes relajantes, neutras o artísticas, no conviene abusar de ellas. Así mismo, se debe evitar abrumar con una sucesión de diapositivas.

Es conveniente antes de iniciar la exposición familiarizarse con el material audiovisual de la sala y comprobar que todo funciona perfectamente. Además, siempre es preferible que el propio

conferenciante proyecte sus imágenes y decida la oportunidad y ritmo de las imágenes.

Las imágenes proyectadas deben presentarse en forma apaisada. Debemos buscar que la presentación sea fácilmente leíble e interpretable. Así, los datos presentados en forma de histogramas, figuras, sectores, etc., son más asequibles para la audiencia que las tablas. Del mismo modo, no se debe representar más de 3 curvas en cada diapositiva ni quesitos con más de 7 porciones. Si se usa la tabla, se debe evitar decimales. El empleo de más de 3 colores en una diapositiva de texto puede conducir a presentaciones barrocas y recargadas, siendo aconsejable diseñar la imagen con un fondo que aporte algo de luz y vigilando cuidadosamente los degradados. Además, se debe ser coherente en los colores y en el diseño general de las diapositivas, manteniendo el fondo y el tipo de letra. Un último consejo en este apartado es que conviene llevar las imágenes consigo en dos soportes (disco CD y lápiz extraíble, por ejemplo) o contar con el archivo en un correo electrónico/sitio web accesible.

Preguntas: Habitualmente toda comunicación oral termina con un turno de preguntas planteadas bien por el auditorio o por el moderador de la mesa. En ocasiones, la ausencia de este turno viene motivado por la falta de tiempo o la timidez de la sala. Es labor del moderador de la mesa velar por que esto no ocurra. Cuando la falta de tiempo es el motivo de la ausencia de preguntas el moderador debe aclarar este punto e invitar a la audiencia que éstas se puedan plantear a título personal una vez finalizada la sesión. En cuanto a las preguntas, éstas deben ser correctas, planteadas con profesionalidad y nunca impertinentes, ofensivas o presuntuosas. Es labor del moderador de la mesa velar por estas premisas. A la hora de contestarlas debemos ser francos y breves, admitiendo lo que se desconoce, agradeciendo las sugerencias interesantes e incluso recabando la opinión del que pregunta. Es la mejor forma de ganarse a la audiencia y de terminar una comunicación oral.

Bibliografía

- Manual de estilo. Medicina Clínica. Editorial Doyma, Barcelona, 1993.
- Huth J. Cómo escribir y publicar trabajos en ciencias de la salud. Editorial Masson Salvat Medicina. Barcelona, 1992.
- Requisitos de uniformidad para los manuscritos enviados a revistas biomédicas y de ciencias de la salud: escritura y proceso editorial para la publicación de trabajos biomédicos y ciencias de la salud. Comité Internacional de directores de revistas médicas, 2003.
- Rodríguez de Castro F. Presentación oral de un trabajo científico. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(supl. 1):43-46.
- Pulido M. El médico en las reuniones científicas: cómo hablar en público para tener éxito. *Med Clin* (Barc) 2004;123:664-8.
- Vallejo Nájera JA. Aprender a hablar en público hoy. Barcelona: Editorial Planeta, SA, 1991.



JARPYO EDITORES, S.A.

AstraZeneca 

ESDCCV0072 Sept 2010


Publicaciones **FEMI**
FUNCIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

 **SEMI**
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA