



# **Revisiones de interés en Medicina Interna en 2024**

**Autoedición Hospital Universitario del Sureste**

**Coordinadora: Rosa María Martín Díaz**

**Primera edición**

**Fecha de publicación 08/10/2024**

ISBN: 978-84-09-65720-9



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Cribado de infecciones en pacientes inmigrantes con riesgo de inmunosupresión y enfermedades autoinmunes. María Belén Mateo Ramírez	4
Infección protésica articular. Pablo Velasco Martínez	13
Piometra como causa infrecuente de dolor abdominal o infecciones urinarias de repetición en la mujer. Rosa María Martín Díaz	20
Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Actualización de las guías de 2023 de la AASDL. María Teresa Pérez Sanz	23
Hiperferritinemia y hemocromatosis. Estrella Díaz de Mayorga Muñoz	30
Ecocardiografía para internistas. Ángela Rodrigo Martínez	41
Hipertensión arterial resistente. Luis Cornide Santos	45
Congestión en la insuficiencia cardíaca, fisiopatología y valoración clínica. Daniel Roger Zapata	50
Hiponatremia e insuficiencia cardíaca congestiva. Sandra Scarleth Mendoza Lizardo	57
Sobrecarga hidrosalina en ICC aguda, optimización de tratamientos en ICC-FEVlp e Inhibición dual del SGLT1 y SGLT2 – Revista Española de Cardiología. Paula Nadal Gómez	62
Corticoides. ¿Comienzo del fin del miligramo/kilo?. Andrés Felipe Cardona Arias	66
Síndrome de Vexas. Laura Díaz García	73

# CRIBADO DE INFECCIONES EN PACIENTES INMIGRANTES CON RIESGO DE INMUNOSUPRESIÓN Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES. **María Belén Mateo Ramírez**

---

## 1.- INTRODUCCION:

La inmigración en España se ha visto favorecida por la crisis económica mundial y por conflictos bélicos, llegando a representar más de un 13% de la población global española. A finales del año 2023 el número de extranjeros residentes nuevos fue 6.373.463; estas cifras son superiores cuando contabilizamos a aquellos en situación de irregularidad. Las nacionalidades más numerosas corresponden a países de la Unión Europea (Rumanía, Italia y Reino Unido), Marruecos, Colombia, Venezuela y China. Predomina discretamente el sexo masculino, y la edad media es de 37 años.

## 2.- FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES:

En algunas poblaciones existe una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes y sistémicas: Lupus eritematoso sistémico en África, Asia y amerindios; Arteritis de Takayasu en asiáticos. Podemos considerar como factores de riesgo de infecciones en inmigrantes con enfermedades autoinmunes (EA) los siguientes:

- Situación socio-sanitaria: La población inmigrante, en general, tiene más riesgo de padecer enfermedades, entre ellas infecciosas, debido a las malas condiciones laborales, higiénico-sanitarias. No hay que olvidar las infecciones propias del país de origen.
- Inmunosupresión generada por los fármacos empleados en el tratamiento de la EA.
- Inmunosupresión provocada por la propia EA.

Todos estos pueden favorecer la reactivación de infecciones latentes y un curso más grave de las mismas, lo que conlleva un aumento de la morbimortalidad. Por ello, es tan importante realizar un despistaje de infecciones antes de instaurar una terapia con esteroides, inmunosupresores o fármacos biológicos; como el cribado de infecciones importadas o latentes en pacientes inmigrantes (1).

## 3.- ESTUDIO EN LA POBLACION INMIGRANTE:

La prevalencia de algunas enfermedades infecciosas en la población inmigrante y la inmunosupresión que acontece asociada a las EAS precisa de un estudio cuidadoso consistente en:

- Anamnesis.
- País de origen: zona rural/urbana.
- Tiempo en España.
- Situación socioeconómica en España.

- Estado de convivientes.
- Enfermedades infecciosas previas (hepatitis víricas, tuberculosis, etc.) y genéticas.
- Viajes a su país de origen.
- Exploración física completa. Buscar lesiones ulceradas (leishmaniasis o micobacteriosis), nódulos subcutáneos (oncocercosis o cisticercosis), manchas hipo o hiperpigmentadas (test de sensibilidad -lepra-), hepatoesplenomegalia, adenopatías, linfedema crónico (filariasis linfática), tumefacción recidivante (loasis), entre otros.
- Pruebas complementarias: Comunes a todos los pacientes y, dirigidas según la procedencia y el tiempo de estancia en España. Tabla 1:
  - Pruebas comunes: Hemograma, glucosa, función renal (urea, creatinina), perfil hepático (bilirrubina, AST, ALT, FA, GGT), perfil férrico (hierro, ferritina, índice de saturación de transferrina), espectro electroforético e inmunoglobulinas, y sedimento urinario (SO). Asimismo, perfil lipídico (colesterol total, HDL) por aumento del riesgo cardiovascular en muchas EA.
    - Estudio de hemoglobinopatías: solicitar si anemia microcítica con ferritina normal (sobre todo en africanos subsaharianos e hindúes).
    - “Neutropenia étnica”: es una anomalía frecuente en población subsahariana.
    - Eosinofilia (absoluta o relativa): se relaciona principalmente con la infección por helmintos tisulares.
    - Trombopenia: puede evidenciar hiperesplenismo secundario a una infección (por ej., esquistosomiasis hepática o leishmaniasis visceral) o infección por VIH.
    - En subsaharianos es habitual la presencia de hipergammaglobulinemia G. Por el contrario, la elevación de IgM es infrecuente y orienta a tripanosomiasis africana o malaria.
    - La leucocituria no asociada a nitritos positivos en el SO orienta a una infección venérea. Si aparece hematuria en pacientes provenientes de países con alta prevalencia de esquistosomiasis (oeste de África), ésta debe descartarse.
  - Pruebas en población inmigrante con inmunosupresión: Serologías de hepatitis (VHB, VHC, VHA, VHD), VIH-1, VIH-2, sífilis, en todos. Infecciones de transmisión sexual en individuos sexualmente activos. Parásitos en heces: tomar muestras repetidas en 3 días consecutivos. Detección de parásito en heces y serología Strongyloides, en todos. Frotis y gota gruesa, y filarias sangre y piel en los africanos subsaharianos. Parásitos en orina. Parásitos en sangre: serologías específicas en función del país de origen. Mantoux. En caso de ser negativo, solicitar IGRA. Radiografía de tórax: Permite detectar signos de tuberculosis, alteraciones de la silueta cardíaca sugerentes de cardiopatía (enfermedad de Chagas), y calcificaciones

(histoplasmosis). En latinoamericanos, especialmente mujeres en edad fértil: serología *Trypanosoma cruzi*.

REGION	PRUEBA COMPLEMENTARIA
TODOS	Glucemia, función renal y hepática, hemograma, coagulación, sistemático de orina, perfil lipídico.
	Radiografía de tórax.
	VHA, VHB, VHC, VIH1 y2, sífilis.
	Mantoux+- IGRA.
	Serología <i>Strongyloides</i> .
	Parásitos en heces (x3 muestras consecutivas).
	*Gonorrea y Clamidia en sexualmente activos
	*Comprobar vacunación: VVZ, sarampión, paperas, rubeola, difteria, tétanos, polio y <i>Haemophilus influenzae b</i> .
SUDAMÉRICA	Serología <i>Trypanosoma cruzi</i> .
ÁFRICA	<i>Schistosoma</i> (parásitos en orina).
SUBSAHARIANA	Malaria (gota gruesa, PCR).
ASIA	<i>Schistosoma</i> (parásitos en heces).

Tabla 1. Pruebas complementarias en el paciente inmigrante.

#### 4.- PRINCIPIOS EN EL CRIBADO DE INFECCIONES EN INMIGRANTES ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

1. Realizar un estudio estándar y cribado en paralelo con la población general.
2. Analizar el riesgo individual de enfermedades infecciosas de acuerdo con el riesgo epidemiológico asociado al país. La inmunosupresión asociada a determinadas EA per se, obliga a descartar tuberculosis y *Strongyloides*.
3. Si se sospecha una infección latente, instaurar un tratamiento profiláctico o terapéutico antes de empezar el tratamiento inmunosupresor.
4. Si no fuera posible un cribado adecuado, valorar el riesgo- beneficio de iniciar un tratamiento inmunomodulador y el seguimiento posterior.
5. Completar la vacunación antes de iniciar el tratamiento (especialmente si hay depleción de células B) y, preferiblemente en periodos de inactividad, siguiendo las recomendaciones de la población general. En los inmigrantes, comprobar la vacunación contra el sarampión, rubeola, difteria, tétanos, polio y *Haemophilus influenzae* tipo b. Otras a tener en cuenta serán neumococo y gripe (siempre), hepatitis A y B, virus herpes zóster (en pacientes de riesgo), virus del papiloma humano, tos ferina, y recientemente SARS CoV2. Las guías EULAR recomiendan evitar vacunas con virus vivos atenuados: paperas, polio oral, fiebre amarilla, fiebre tifoidea oral, BCG, sarampión, rubeola y varicela zóster; pudiendo ser una excepción las tres últimas en pacientes con alto riesgo de infección. Asimismo, se aconseja vacunar a convivientes inmunocompetentes con vacunas inactivadas y atenuadas (salvo polio oral).
6. Valorar el riesgo de reactivación en potenciales exposiciones (2,4,7).

## 5.- PRINCIPALES INFECCIONES EN POBLACION INMIGRANTE:

### 5.1. TUBERCULOSIS (TBC):

La frecuencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en EAS en España es de 153 casos/100000 pacientes-año, estando favorecida por el estado de inmunosupresión. Se han descrito una mayor incidencia de localizaciones extrapulmonares, hecho que se repite en población inmigrante (siendo la forma más frecuente la pulmonar), y mayores porcentajes de cepas resistentes a los antituberculosos de primera línea. Esto requerirá en determinados casos una modificación en la profilaxis y el tratamiento de la infección. En pacientes inmigrantes, los síntomas de infección tuberculosa se suelen desarrollar en los cinco primeros años de estancia en nuestro medio, pudiendo aparecer años después. El riesgo de presentar una TBC parece igualarse al de la población del país de acogida a los 10 años de llegada al mismo.

Dada la elevada frecuencia, riesgo de reactivación y morbimortalidad de la TBC, se debe realizar cribado a todos los pacientes con EA que vayan a recibir un tratamiento inmunosupresor (inmigrantes o no), especialmente en el caso de fármacos anti TNF-alfa y >15mg/día de prednisona -o equivalente- durante >3 semanas. El cribado deberá realizarse en dos pasos:

- Infección tuberculosa latente: realizar Mantoux. En caso de negatividad, IGRA.
- Enfermedad tuberculosa: requiere radiografía de tórax y baciloscopia en esputo. Otros estudios posibles a tener en cuenta PCR en jugo gástrico u otras muestras.

La mayor rentabilidad en el cribado se conseguiría con radiografía de tórax + Mantoux. En pacientes inmunosuprimidos, con contacto reciente con enfermo tuberculoso o radiografía de tórax con alteraciones que sugiere TBC antigua, se considera que el Mantoux es positivo si es >5mm.

El tratamiento de la infección latente requiere profilaxis. Existen diferentes pautas: isoniazida 300mg/día (5mg/kg/día) durante 9 meses, Isoniazida día (5mg/kg/día) + Rifampicina (10mg/kg/día) durante 3 semanas, o Rifampicina (10mg/kg/día) durante 4 meses. El tratamiento biológico se retrasará hasta la negativización del esputo (2-3 meses) (5)

### 5.2. PARASITARIAS:

La prevalencia de la parasitación intestinal disminuye con el tiempo de estancia en el país receptor, mínima a los 3 años en el caso de los helmintos. Se recomienda en todos los pacientes, y especialmente en aquellos con eosinofilia, la detección de parasitosis intestinales extrayendo al menos 3 muestras de parásitos en heces en días consecutivos, serología de *Strongyloides*, y emplear técnicas complementarias si fuera necesario. El despistaje de enfermedad de Chagas debe realizarse siempre en latinoamericanos. Por otro lado, en embarazadas o deseo genésico debe realizarse serología de toxoplasma. En el

resto de los casos, dependerá de la clínica asociada y alteraciones analíticas (principalmente eosinofilia) en el resto de pruebas realizadas previamente.

- **ESTRONGILOIDIASIS:** *Strongyloides stercoralis* es endémico en regiones tropicales y subtropicales, principalmente del Sudeste asiático, África subsahariana y América Latina. El factor principal para su adquisición es andar descalzo (penetración cutánea directamente desde la tierra). En individuos sanos la infección suele ser asintomática (50%) o los síntomas inespecíficos: eosinofilia, diarrea, dolor abdominal, infección pulmonar con infiltrados, pudiendo dar lugar a una infección crónica. En inmunosuprimidos celulares, las infecciones pueden ser mortales: meningitis, síndrome de hiperinfestación (lesiones cutáneas purpúricas o petequiales, tos, disnea, hemoptisis, patrón intersticial difuso, con distrés respiratorio). Los factores predisponentes para la hiperinfestación y enfermedad diseminada son: inmunosupresión por corticoides, quimioterapia, neoplasias (linfoma), coinfección por VIH o HTLV-1 y trasplantados.

Los CDC recomiendan realizar cribado a todos los inmigrantes procedentes de países en vías de desarrollo, más aún en presencia de eosinofilia, con parásitos en heces x3 y ELISA (anticuerpos anti *Strongyloides*). Paralelamente, el despistaje de microfilarias es útil para descartar falsos positivos (posibilidad de reacciones cruzadas en las pruebas serológicas) y evitar la encefalopatía precipitada por la administración de ivermectina en presencia de loasis.

El tratamiento consiste en Ivermectina 200mcg/kg/día, dos días y repetir pauta 2 semanas después. En caso de hiperinfestación o SIDA, se debe prolongar hasta 14 días después de la desaparición del parásito; o asociar Ivermectina 200mcg/kg/día + Albendazol 400mg/12h hasta obtener respuesta terapéutica. Podrá instaurarse la terapia a todo paciente inmunosuprimido, incluso sin confirmación diagnóstica con ivermectina dada la elevada mortalidad (85% en caso de hiperinfestación).(3,5,6).

- **ENFERMEDAD DE CHAGAS (o Tripanosomiasis americana):** Causada por *Trypanosoma cruzi*, en los últimos años ha emergido en Europa debido al aumento de inmigrantes procedentes de Latinoamérica continental, especialmente Bolivia. La transmisión es fecal-oral, directamente por picadura de triatominos, sanguínea o materno-fetal. Cursa con afectación cardíaca (miocarditis, miocardiopatía dilatada, trastornos de conducción) y digestiva (megaesófago, megacolon). Puede ser asintomática en el momento agudo, pudiendo llegar a cronificar. En situación de inmunosupresión ( $CD4 < 100$  cel/ml), puede reactivarse en forma de meningoencefalitis.

El despistaje debe realizarse en todos los migrantes de Latinoamérica o que hayan vivido más de 3 meses en un área endémica, hijos de madres nacidas en estas áreas o antecedente de transfusión sanguínea en un área endémica, mediante serología por dos técnicas distintas (ELISA o hemaglutinación indirecta), debiendo confirmarse en los casos positivos por IFI o Western Blot (IgG). En caso de positividad, está indicada la PCR.



El tratamiento en aquellos con *Trypanosoma cruzi* IgG positiva es con Nifurtimox: 8-10 mg/kg/día durante 30-60 días. Alternativamente: benznidazol 5-7mg/kg/día 60 días (1,3).

- **ESQUISTOSOMIASIS:** El *Schistosoma haematobium* es endémico en África y Oriente próximo, produce parasitación de la vejiga pudiendo favorecer la aparición de carcinoma vesical escamoso e infertilidad. El *S. mansoni* es endémico en África y costa atlántica de Brasil, es una causa de hipertensión portal (por fibrosis periportal) e hipertensión pulmonar, y puede afectar al sistema nervioso central, se acompaña además de eosinofilia.

Se solicitarán parásitos en orina en inmigrantes procedentes de África subsahariana con hematuria en el sedimento o clínica genitourinaria. La serología puede ser útil.

El tratamiento es praziquantel 40 mg/kg/día dividido en 2 en tomas un solo día.

### 5.3. VIRALES:

El cribado de hepatitis VHC, VHB, y VHD (en caso de positividad para VHB), se realizará siempre en todos los pacientes para descartar reactivación, así como la determinación de VHA para determinar la necesidad de vacunación del paciente (HBcAc y HBsAg, anti VHC, serología IgM VHA). No se recomienda el screening de VHE, pero debe considerarse su solicitud, con serología (IgM e IgG VHE) y test molecular, en caso de elevación de enzimas hepáticas sin clara causa en paciente provenientes de zonas endémicas (Asia, África, y Centro América). Es importante recordar el riesgo de reactivación de VHB en pacientes tratados con esteroides, rituximab o antiTNF alfa, pudiendo ser tratados con tenofovir o entecavir; además se realizará profilaxis con vacuna en aquellos sin infección previa.

Se determinarán VIH-1 y VIH-2 en todos los pacientes. Cabe recordar que el SIDA en inmigrantes, especialmente procedentes de África subsahariana, se asocia a una mayor frecuencia de TBC y micosis profundas (criptococosis, y en Latinoamérica de histoplasmosis); aunque se presentan en menor frecuencia la candidiasis esofágica y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (3).

### 5.4. INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL (ITS):

Se cribará a pacientes sexualmente activos, con antecedente materno de infección o posibilidad de infección por otras trepanomatoses no venéreas: Primero con una prueba reagínica (RPR o VRDL) y posteriormente se confirmará con una prueba treponémica (FTA- ABS). El tratamiento será con penicilina G benzatina, con diferente pauta en función del estadio.

Se realizará cribado de gonorrea y clamidia en personas sexualmente activas o con leucocituria sin nitritos positivos, mediante PCR en muestra genital o urinaria. El tratamiento se realizará con cefalosporinas (ceftriaxona 500mg im) junto a azitromicina 1g.

## 5.5. MICOSIS:

No existe un consenso para el despistaje ni para la instauración de tratamiento profiláctico. La recomendación inicial será evitar la exposición a los hongos (Ej. espeleología, demoliciones). Se ha descrito estar tratado con antiTNF alfa (infiximab, etanercept) como factor predisponente para la adquisición de dichas infecciones. Es importante realizar siempre radiografía de tórax a pacientes procedentes de áreas endémicas, y en función de los hallazgos, ampliar el estudio.

## 6.- OTRAS INFECCIONES:

### LEPRA (*Mycobacterium leprae*)

Endémica en: África, Sudeste asiático, Latinoamérica, cuenca del este del mediterráneo.

Cribado: Antes de iniciar biológicos si lesiones cutáneas o signos de neuropatía periférica.

Clínica: Lesiones cutáneas hipopigmentadas, hipoestesia. Casos con infiximab, etanercept, adalimumab): progresión más rápida, y resolución al cesar terapia o iniciar antimicrobiano.

Prueba complementaria: Biopsia de lesión (bacilos en biopsia), PCR.

Profilaxis: Vacunación con BCG (50% de protección).

Tratamiento: Paucibacilar: Rifampicina 600mg/mes+dapsona 100mg/día, 6 meses. Multibacilar: Rifampicina 600mg/mes+clofazimina 300mg/mes+Clofazimina 50mg/día+ dapsona 100mg/día, 1año.

### FIEBRES TIFOIDEAS (*Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*)

Endémica en Asia Central y Sudeste asiático, Latinoamérica y el Caribe, África subsahariana.

Cribado: Antes de iniciar el fármaco biológico si coleditiasis o alteraciones en el tracto urinario, especialmente si historia de fiebre y diarrea.

Clínica: Fiebre +- diarrea, cefalea, tos

Prueba complementaria: Coprocultivo, urocultivo.

Profilaxis: Vacuna inactivada (parenteral, dosis única) si retorno a país de origen. Otros: Medidas higiénico dietéticas.

Tratamiento: Quinolonas (alta tasa de resistencias), cefalosporinas de 3ª generación o azitromicina. Colecistectomía en portadores crónicos.

### FILARIOSIS (*Onchocerca volvulus*, *Mansonella perstans*, *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*)

Endémica en: Regiones tropicales: Filariosis linfática en Sudeste asiático. Filariosis cutánea en oeste y centro de África.

Cribado: Subsaharianos con eosinofilia.

Clínica: 1/ Filariosis linfáticas. 2/ Cutáneo- oculares: Oncocercosis (nódulos subcutáneos), Loasis edema de Calabar). 3/ Inespecíficas: Mansolenosis sistémicas. (eosinofilia y síntomas secundarios). 4/ Cutáneas.

Prueba complementaria: Frotis sanguíneo con visualización de filaria. Test de antígeno

Profilaxis: no.

<u>Tratamiento:</u> Dietilcarbamacina, ivermectina, albendazol, mebendazol, doxiciclina.
<b>LEISHMANIASIS (<i>Leishmania spp</i>)</b>
<u>Endémica en:</u> Universal. Alta prevalencia: África, Asia, América del Sur y cuenca mediterránea.
<u>Cribado:</u> Antes de iniciar inmunosupresor si fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia. Casos con antiTNF alfa.
<u>Clínica:</u> Cutánea o visceral (fiebre hepatoesplenomegalia, pancitopenia).
<u>Prueba complementaria:</u> Antígeno en orina, serología. Cultivo en NNN, aspiración y biopsia de médula ósea.
<u>Tratamiento:</u> Anfotericina B liposomal o miltefosina.
<b>TOXOPLASMOSIS (<i>Toxoplasma gondii</i>)</b>
<u>Endémica en:</u> Universal.
<u>Cribado:</u> Antes de iniciar fármacos biológicos. Si fiebre y adenopatías.
<u>Clínica:</u> Síntomas generales, adenopatías, absceso cerebral.
<u>Prueba complementaria:</u> Serología IgG <i>T.gondii</i>
<u>Profilaxis:</u> Si IgG positiva: sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg/día. Evitar carne y marisco crudo.
<u>Tratamiento:</u> Pirimetamina+folínico+sulfadiazina, Cotrimoxazol.
<b>HISTOPLASMOSIS (<i>Histoplasma capsulatum</i>)</b>
<u>Endémica en:</u> Ohio, valle del río Misisipi, este de EEUU, Centro América, Sudamérica, sur de Europa, África, Sudeste asiático.
<u>Cribado:</u> Áreas endémicas antes de empezar biológicos si: radiografía de tórax patológica o histoplasmosis previa. Casos con antiTNF alfa.
<u>Clínica:</u> Pulmonar, diseminada.
<u>Prueba complementaria:</u> Serología y test de antígeno en orina.
<u>Profilaxis:</u> ¿itraconazol?: no hay consenso.
<u>Tratamiento:</u> Anfotericina B Ip 3-5mg/kg, itraconazol, según afectación y gravedad.
<b>COCCIDIOMICOSIS (<i>Coccidioides</i>)</b>
<u>Endémica en:</u> Desiertos de EEUU, Centro América (México) y Sudamérica.
<u>Cribado:</u> Áreas endémicas con clínica compatible.
<u>Clínica:</u> Neumonía acompañada de artralgias o eritema nodoso.
<u>Prueba complementaria:</u> Serología.
<u>Profilaxis:</u> si serología positiva: Fluconazol o itraconazol.
<u>Tratamiento:</u> Anfotericina B Ip, azoles según afectación.

## 7.- LAS CLAVES:

La población inmigrante tiene más riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas, algunas de ellas endémicas en su país de origen, pudiendo reactivarse en el país de destino.

Las EAS predisponen a un estado de inmunosupresión que puede favorecer la reactivación de las mismas.

Es recomendable realizar una anamnesis, exploración física completa y pruebas complementarias orientadas para el despistaje de las mismas. Se recomienda la realización de serologías de hepatitis, VIH 1 y 2, sífilis, serología de Strongyloides, parásitos en heces x3, Mantoux y radiografía de tórax en todos los pacientes

inmigrantes con EAS; así como serología para *Trypanosoma cruzi* en mujeres fértiles. El resto de estudios dependerán de los factores de riesgo para la adquisición de la propia infección y la clínica principalmente.

#### 8.- BIBLIOGRAFÍA:

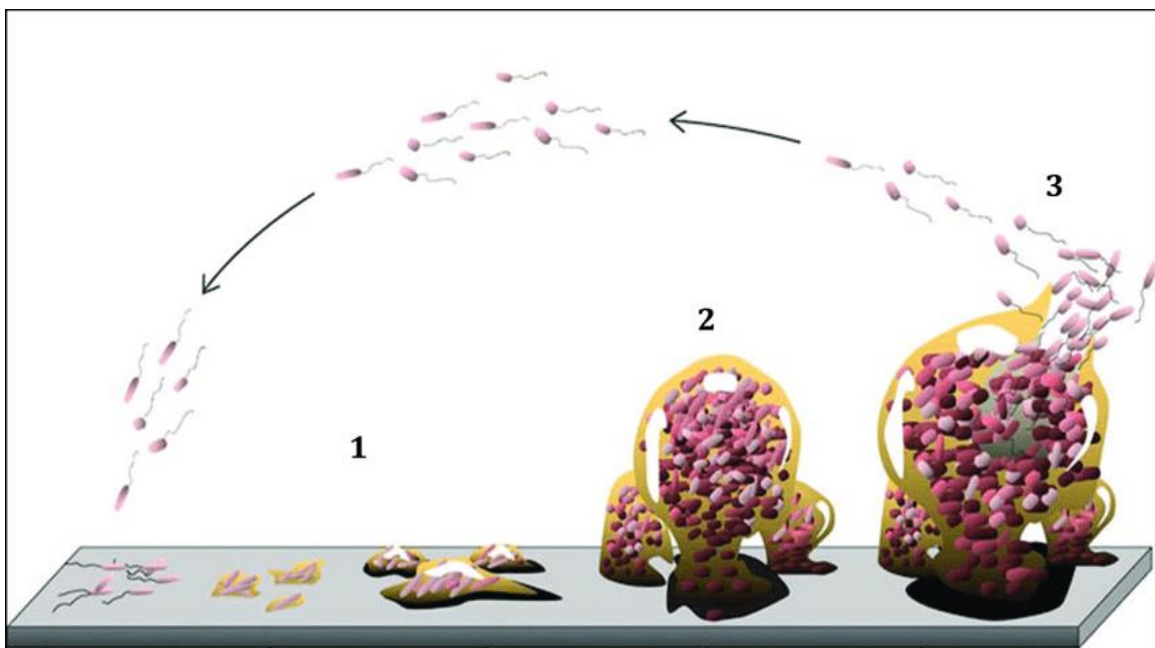
1. Bartalesi F, Bartolini A, Bisoffi Z et al. The emerging problem of biological treatment in migrant and travelling populations: it is time to extend guidelines for the screening of infectious diseases. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 794-796.
2. Pérez-Arellano JL, Carranza-Rodríguez C. Estrategias de cribado en población inmigrante recién llegada a España.
3. Bartalesi F, Scirè CA, Requena-Méndez A, et al. Recommendations for infectious disease screening in migrants to Western Europe with inflammatory arthropathies before starting biologic agents. Results from a multidisciplinary task force of four European societies (SIR, SER, SIMET, SEMTSI) facing the largest impact of the flow of migrants today. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 (5): 752-765.
4. Castelli F, Sulis G. Migration and infectious diseases. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017; 23: 283-289.
5. Cerón I, Vizcaya C, Gamba P, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte II: Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB). *Rev.chil.infectol.* 2019; 36 (5).
6. Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology.* 2017; 144 (3): 263-273.
7. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan; 79 (1): 39-52.

## INTRODUCCION

Las infecciones protésicas articulares suponen un auténtico drama para los pacientes, ya que pasan de un escenario ideal donde podrían estar movilizándose sin dolor en menos de una semana, a una situación muy complicada que conlleva la realización de nuevas cirugías, ingresos prolongados y empeoramiento de su calidad de vida. El tratamiento de estas infecciones siempre es médico-quirúrgico y debido a su complejidad suele realizarse por parte de equipos multidisciplinares formados por traumatólogos, clínicos expertos en enfermedades infecciosas y microbiólogos entre otros. El clínico especializado es una pieza clave en el proceso de toma de decisiones, pues al estar liberado de la sensación de frustración y fracaso que sí puede tener el cirujano responsable, puede aportar una visión mucho más objetiva del caso y ayudar a elegir la mejor estrategia para el paciente.

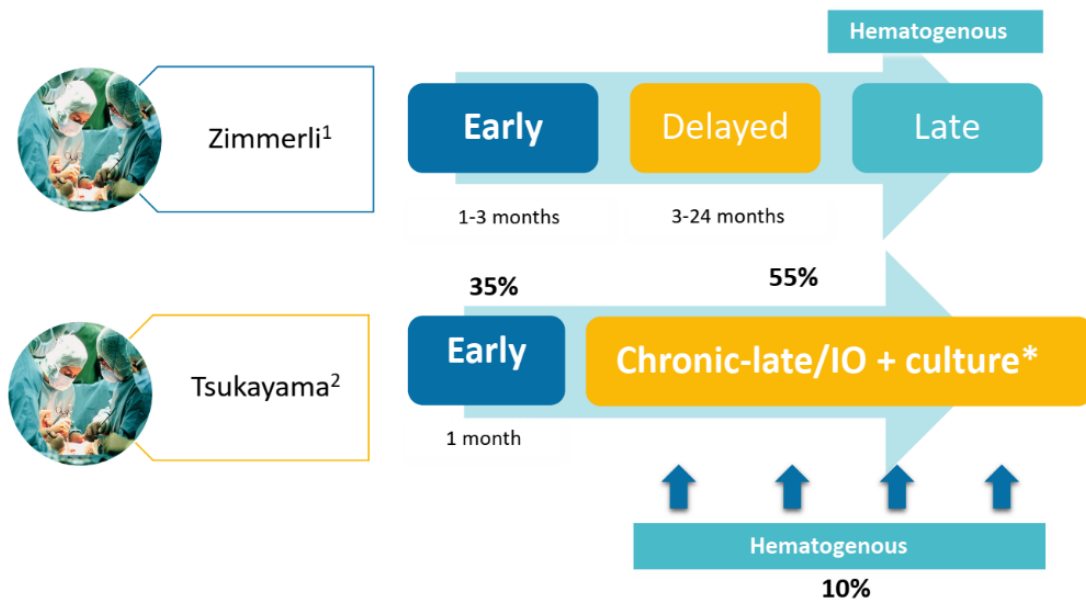
## FISIOPATOLOGÍA

El factor clave en la patogenia de las infecciones asociadas a material protésico y que nos va a condicionar la estrategia terapéutica son las biopelículas. Las biopelículas son una comunidad compleja de microorganismos imbuidas en una matriz extracelular formada por polisacáridos. El crecimiento del biofilm se divide en varias etapas: adhesión bacteriana, crecimiento en la superficie del implante, maduración y desprendimiento. En las biocapas más profundas están las bacterias en fase durmiente o estacionaria y en las biocapas superficiales las bacterias que se desprenden y vuelven a su estado planctónico siendo responsables de los signos clínicos de infección (ver ilustración más abajo). Las bacterias en fase estacionaria limitan la penetración de los antibióticos llegando a requerir concentraciones 500-1000 veces superiores, por lo que es prácticamente imposible erradicarlas (1,2,3,4).



## DIAGNÓSTICO:

Es de vital importancia diagnosticar y clasificar correctamente el tipo de infección para poder decidir una estrategia terapéutica adecuada. Las dos clasificaciones más utilizadas son la de Zimmerli (5) y la de Tsukayama (6) (ver esquema). En esencia describen lo mismo, unas infecciones agudas o precoces, que Tsukuyama encuadra hasta el primer mes postcirugía y Zimerli hasta el tercero, y unas infecciones crónicas o tardías, que comenzarían con posterioridad a los anteriores periodos. Además existen otros 2 subtipos especiales: las infecciones hematógenas, que se comportan como las agudas pero pueden ocurrir en cualquier momento de la evolución y que suelen ser secundarias a una bacteriemia; y las conocidas como “cultivos intraoperatorios positivos”, que se definirían como el aislamiento de gérmenes en cultivos recogidos durante un recambio por un aflojamiento “aséptico”.



El cuadro clínico típico de una infección protésica precoz sería una articulación dolorosa, inflamada, con herida dehiscente, salida de pus y ocasionalmente fiebre en el primer mes del postoperatorio. Los gérmenes implicados suelen ser virulentos: estafilococos (*S. aureus* a la cabeza), bacilos gram negativos o estreptococos. Las biopelículas pueden estar aun en una fase inmadura por lo que existe la posibilidad de utilizar antibióticos como parte del tratamiento.



En el otro extremo estarían las infecciones tardías, cuyo cuadro clínico típico sería una prótesis colocada hace varios meses que genera un dolor continuo e inflamación intermitente. Sobre la herida ya cicatrizada termina por aparecer una fístula que comunica con la prótesis, signo reconocido como criterio diagnóstico mayor de una infección tardía. A diferencia de las infecciones precoces, los gérmenes implicados suelen ser menos virulentos y de más lento crecimiento (SCN, C. acnés, Candida). Las biopelículas en este caso son muy maduras e impiden la actuación de los antibióticos.

En la práctica clínica no siempre nos encontraremos con síntomas tan evidentes como los expuestos, y el diagnóstico de infección resultará más complicado. Para ello podemos apoyarnos en otros parámetros como los biomarcadores en sangre o en líquido sinovial, el recuento celular del líquido sinovial o la histología (7) (ver tabla de criterios diagnósticos Filadelfia 2018).

CRITERIOS MAYORES (AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES)		DIAGNÓSTICO	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos cultivos positivos con el mismo microorganismo (fenotípicamente igual)</li> <li>• Fístula en la que se evidencie comunicación con la articulación o visualización de la prótesis</li> </ul>		Infección	
CRITERIOS MENORES		PUNTUACIÓN	DIAGNÓSTICO
DIAGNÓSTICO	PCR (> 1 mg/dL en crónicas, > 10 mg/dL en agudas) o Dímero-D >860 ng/mL	2	≥ 6 : Infección 2-5 : posible infección 0-1: no infección
	VSG >30 mm/h	1	
	Leucocitos en líquido sinovial/mc L (> 3000 en crónicas, > 10000 en agudas) o EL ++	3	
	Detección de alfa defensina	3	
	% PMN elevado (> 80% en crónicas, > 90% en agudas)	2	
	PCR sinovial elevada (>6.9 mg/L)	2	
CRITERIOS PREOPERATORIOS NO CONCLUYENTES O ARTROCENTESIS SECA		PUNTUACIÓN	DIAGNÓSTICO
DIAGNÓSTICO	Histología (> 5 PMN por campo)	3	(añadir a la puntuación de los criterios menores) ≥ 6 : Infección 4-5 : No concluyente 0-1: No infección
	Pus	3	
	Un único cultivo +	2	

## TRATAMIENTO

A diferencia de otras infecciones más sencillas como podría ser una infección urinaria una infección respiratoria en las que la erradicación del patógeno consigue al mismo tiempo la curación de la infección, en las infecciones de prótesis articulares las cosas son algo más complejas puesto que nuestro objetivo no es solo erradicar la infección sino también mantener la función y evitar el dolor. El problema es que no siempre podemos conseguir los tres objetivos al mismo tiempo y en ocasiones hay que sacrificar (o poner en riesgo) alguno de ellos para conseguir los otros.

Por tanto resulta esencial establecer una estrategia médico-quirúrgica global que pasa por clasificar correctamente el tipo de infección, identificar los factores clave o esenciales del caso, establecer objetivos concretos y coordinar con el cirujano un plan terapéutico conjunto en el que se hayan tenido en cuenta todos estos aspectos. Al final del todo se tomará una decisión que será crítica para el resultado final del proceso. Como hemos expuesto previamente, el grado de maduración de las biopelículas es uno de los principales factores que determinarán el manejo: cuanto más maduro sea menor probabilidad de retener la prótesis tendremos, y viceversa. En los siguientes párrafos iremos definiendo las diferentes estrategias de tratamiento así como las situaciones donde se indican (8,9):

- Retención de implante con intención curativa (DAIR): El procedimiento consta de un lavado y desbridamiento exhaustivo, recambio de partes móviles con retención del implante metálico y posterior antibioterapia prolongada. Se puede realizar siempre que se cumplan los siguientes requisitos: infecciones precoces o hematógenas, implante estable, tejidos blandos en buenas condiciones y que el periodo de síntomas no supere las 3 semanas (tiempo a partir del cual consideramos que la biopelícula ya es madura y las posibilidades de fracaso con esta estrategia son muy elevadas) (11).
- Recambio del implante: Indicado en todas las infecciones tardías o en aquellas agudas que no cumplen requisitos para DAIR (implante inestable, partes blandas en mal estado, biopelícula madura). Existen dos tipos de recambio:
  - En 1 tiempo: tanto el explante como el reimplante se hacen en el mismo acto quirúrgico. Se realiza en casos muy seleccionados y en centros con amplia experiencia.
  - En 2 tiempos: el más generalizado. En la primera cirugía se realiza el explante, tras ello se administran 4-6 semanas de antibióticos, y finalmente en un segundo acto se realiza el reimplante. La tasa de éxito ronda el 90 %.
- Retirada del implante sin recambio: Indicado en caso de prótesis inestables no candidatas a recambio, múltiples intentos de recambio previos sin éxito, síntomas mal controlados, funcionalidad pre-quirúrgica disminuida. El procedimiento será la artrodesis en el caso de prótesis de rodilla, hombro o tobillo o la desarticulación o cirugía de Girdstone en prótesis de cadera.
- Tratamiento antibiótico: En cuanto al tratamiento antibiótico existen dos fases diferenciadas. La primera fase o inicial tiene como objetivo erradicar las



bacterias en fase planctónica. Para ello se prefiere un antibiótico bactericida intravenoso (betalactámico o glucopéptido), que inicialmente será empírico y de amplio espectro. La duración de esta fase puede ser de 7-10 días siempre que la evolución clínico-analítica sea favorable (14).

A continuación pasaremos a la segunda fase, cuyo objetivo es erradicar las bacterias en fase estacionaria. Para ello necesitamos antibióticos con buena actividad en las biopelículas, con una biodisponibilidad alta y una buena penetración en hueso (clindamicina, septrin, linezolid, dalbavancina, doxiciclina, etc). En el caso que la infección sea por estafilococos el tratamiento debe incluir rifampicina siempre que sea sensible, y en el caso que sea una infección por bacilos gram negativos debe incluir una quinolonas, ya que en ambos escenarios se ha demostrado una mejor evolución en presencia de dichos antibióticos (12,13).

La duración será individualizada y dependerá de varios factores (características del paciente, microorganismo, tipo de cirugía, fármaco elegido, etc). A grandes rasgos podríamos definir los siguientes tiempos (9):

- DAIR con buen pronóstico: 6-8 semanas.
  - DAIR con mal pronóstico: finalidad supresora.
  - Recambio en 1 tiempo: 4-8 semanas.
  - Recambio en 2 tiempos: 4-6 semanas entre 1º y 2º tiempo. Tras 2º tiempo 2 semanas si cultivos negativos o alargar hasta las 6 semanas si cultivos positivos.
  - Artroplastia resección: 4-6 semanas.
- Tratamiento antibiótico supresor: Se define como la administración indefinida de antibióticos con el objetivo de aliviar síntomas y evitar la progresión de la infección (9,15). Se trata de una alternativa no curativa cuando la cirugía no es posible o ésta se considera insuficiente para conseguir la curación. Para poder plantear una antibioterapia supresora se necesita cumplir unos requisitos: tener identificado a los microorganismos responsables de la infección; que la prótesis esté estable y no dolorosa; que los antibióticos sean activos vía oral; posibilidad de establecer controles médicos periódicos.

Si se cumplen estos criterios, existen varias situaciones donde poder utilizarlo como por ejemplo:

- Infección crónica manejada con retención de implante.
- Infección precoz donde fracasa DAIR y no se retira implante.
- Infección precoz donde no se realiza desbridamiento.
- Infección precoz por *S. aureus* resistente a Rifampicina.
- Infección precoz por bacilos gram negativos resistentes a Quinolonas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: casecontrol study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet] 1998 [cited 2018 Apr 29];27(5):1247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827278>. 9.
2. Ariza J, Euba G, Murillo Ó. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet] 2008;26(6):380–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X08727289>.
3. TandeAJ, Patel R. Prosthetic jointinfection. *Clinical Microbiology Reviews*2014;27(2):302– 45.
4. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International journal of antimicrobial agents* [Internet] 2010 [cited 2018 Apr 29];35(4):322–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857910000099>.
5. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *The New England journal of medicine* [Internet] 2004 [cited 2018 Apr 2];351(16):1645–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483283>. 18.
6. Tsukayama DT, Goldberg VM, KYLE R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume* [Internet] 2003;85:S75-80. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-200300001-00014>
7. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018 May;33(5):1309-1314.
8. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L et al.,; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections / GEIO (Group for the Study of Osteoarticular Infections), SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo. The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. *J Clin Med*. 2019 May 13;8(5).
9. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. *Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet] 2017 [cited 2017 Mar 29];35(xx):189–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X16302816?via%3Dihub> 44.
10. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Corona PSPS, et al. An update on surgical and antimicrobial therapy for acute periprosthetic joint infection: new challenges for the present and the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(2):249–65.
11. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(8):786.e9-786.e17.
12. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, Palomino J, Euba G, Riera M, Sánchez-Somolinos M, Benito N, Fernández-

- Sampedro M, Sorli L, Guio L, Iribarren JA, Baraia-Etxaburu JM, Ramos A, Bahamonde A, Flores-Sánchez X, Corona AJRG for the S of PI. I. A Large Multicenter Study of Gram-negative Prosthetic Joint Infections : outcome of debridement , antibiotics and implant retention approach. Clin Microbiol Infect 2014;242:815.
13. Beldman M, Löwik C, Soriano A, et al. If, when, and how to use rifampin in acute staphylococcal periprosthetic joint infections, a multicentre observational study. Clin Infect Dis [Internet] 2021 [cited 2022 Dec 11];73(9):1634–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970214/>
  14. H.-K. Li, I. Rombach, R. Zambellas, A.S. Walker, M.A. McNally, B.L. Atkins, B.A. Lipsky et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. N Engl J Med. 2019 January 31; 380(5): 425–436. doi:10.1056/NEJMoa1710926.
  15. Cobo J, Escudero-Sanchez R. Suppressive Antibiotic Treatment in Prosthetic Joint Infections: A Perspective. Antibiot (Basel, Switzerland) [Internet] 2021 [cited 2022 Dec 17];10(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34205424>

## PIOMETRA COMO CAUSA INFRECUENTE DE DOLOR ABDOMINAL O INFECCIONES URINARIAS DE REPETICIÓN EN LA MUJER. **Rosa María Martín Díaz**

---

Se revisa bibliografía de esta entidad a raíz de un caso de una paciente de 79 años inmunosuprimida en la que se diagnosticó dicha patología a raíz de un cuadro de fiebre y dolor abdominal de corta evolución mal definido, difuso, sin irritación peritoneal a la exploración y con elevación de reactantes en los análisis.

La piometra consiste en una acumulación de pus en la cavidad uterina debida al compromiso del drenaje natural por obstrucción del canal cervical.

Tiene una incidencia baja (0,2-0,5%), siendo algo más frecuente en pacientes con procedimientos ginecológicos previos. Es más frecuentes en pacientes de edad avanzada (media 75 años) e institucionalizadas.

Las etiologías más frecuentes son:

- Idiopática (según series, aproximadamente un 50% de los casos), relacionada con atrofia miometrial y cervical. En este supuesto se cataloga como piometra senil benigna o idiopática.
- Neoplasias ginecológicas (hasta un 4%), especialmente endometrio y cérvix.
- Benignas: miomas cervicales, pólipos endometriales.
- Secuelas de radioterapia, cirugías o procedimientos intrauterinos (conización, biopsias...).
- Infecciones.
- Malformaciones congénitas.

Se han señalado como factores predisponentes la incontinencia urinaria, el cáncer de colon-sigma (especialmente en casos de perforación), la inmunosupresión, el fallo renal, la diabetes mellitus o el tratamiento con esteroides.

En cuanto a la sintomatología con la que se presenta esta patología podemos destacar:

- La tríada clásica (secreción purulenta vaginal, sangrado post-menopáusico y dolor epigástrico/abdominal bajo) es poco frecuente.
- Asintomática. Siendo el 1º síntoma la perforación abdominal, que conlleva un abdomen agudo, peritonitis generalizada secundaria y shock séptico. El lugar más frecuente de perforación es el fundus uterino, si bien en ocasiones puede haber varios puntos de perforación. Conlleva una mortalidad elevada (hasta un 15-30% según las series) y a menudo constituye un hallazgo intraoperatorio, pues el diagnóstico de sospecha suele ser una perforación digestiva.
- Sintomatología inespecífica: dolor abdominal, fiebre, vómitos.
- Sintomatología ginecológica: sangrado genital, leucorrea

A nivel más amplio, debemos considerar la piometra en el diagnóstico diferencial en pacientes con infecciones urinarias de repetición o que no responden al tratamiento

médico o bien que empeoran y asocian datos sugerentes de proceso inflamatorio abdominal.

El diagnóstico es clínico con confirmación radiológica (ecografía, TAC o RMN). La ecografía tiene un papel muy limitado en el diagnóstico de la rotura uterina dada la dificultad para objetivar el desgarro uterino y la mala ventana acústica secundaria a la perforación.



*Piometra no perforado, imágenes en TAC.*

Recordar siempre el piometra perforado como una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en mujeres postmenopáusicas con perforación abdominal aunque no tengan clínica ginecológica asociada.

Dada la elevada posibilidad de recurrencia (hasta un 33% en los casos de piometra idiopática) se aconseja seguimiento clínico y ecográfico.

El tratamiento es dual:

- Cobertura antimicrobiana amplia, con atención especial a anaerobios. Suele tratarse de una infección polimicrobiana, siendo los gérmenes más frecuentemente implicados *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *Proteus sp* y *Bacteroides fragilis*. La duración de la antibioterapia no está bien determinada. El tratamiento exclusivo con antibioterapia sin drenaje es poco efectivo.
- Drenaje. Normalmente vía vaginal, si bien en casos seleccionados (al tratarse normalmente de pacientes mayores, comórbiles y con una situación basal frágil el manejo tiende a ser relativamente conservador) se realiza histerectomía. Cuando haya perforación asociada, el tratamiento de elección es la laparotomía, junto al lavado peritoneal y la histerectomía total con doble anexectomía. En pacientes muy frágiles y comórbiles, se suele optar por un manejo más conservador con sutura de la perforación junto a antibioterapia sistémica y en algunos casos lavado peritoneal.

En casos de piometra idiopática es valorable realizar dilatación cervical dado el riesgo de recurrencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz de la Noval B, Gómez Alarcón A, González de Merlo G. Presentación atípica de la piometra en la mujer anciana. *Clin Invest Gin Obst.* 2017;44(1):15-8.
2. Baleato-González S, Couto Rodríguez I, García-Figueiras R. Perforación uterina espontánea por piometra secundaria a estenosis cervical. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57(10):464-7.
3. Walthall L, Heincelman M. Pyometra: an atypical cause of abdominal pain. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:1-3.
4. Yazawa H, Imaizumi K. Generalized peritonitis secondary to spontaneously perforated pyometra in elderly women: two cases with different clinical courses and surgical approaches and review of the literature. *Fukushima J Med Sci.* 2020;66(1):53-9.
5. Uno K, Tano S, Yoshihara M, Mayama M, Ukai M, et al. A case report and literature review of spontaneous perforation of pyometra. *J Emerg Med.* 2016;50(5): e231-6.

# ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD). ACTUALIZACIÓN DE LAS GUÍAS DE 2023 DE LA AASLD. **María Teresa Pérez Sanz**

---

## 1.- INTRODUCCIÓN

En este tema se pretende hacer una revisión de la última guía de la enfermedad del hígado graso no alcohólico de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), que fue publicada en 2023. La anterior guía era de 2018 y desde entonces ha habido más de 1400 publicaciones sobre este tema. La última guía europea se publicó en 2016.

## 2.- NOMENCLATURA E HISTORIA NATURAL

Todavía existe controversia respecto a la nomenclatura de la enfermedad por hígado graso. El término inglés NAFLD (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) es equivalente al término castellano EHGNA (Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico).

Para poder hablar de esta enfermedad tiene que haber  $\geq 5\%$  de los hepatocitos con esteatosis macrovesicular, sin otra causa de esteatosis fácilmente identificada (medicaciones, inanición, trastornos genéticos...), en individuos que no beben alcohol o beben poco ( $<20$  g/d en mujeres y  $<30$  g/d en hombres).

El espectro de la enfermedad incluye – de menor a mayor gravedad – el NAFL (Non-alcoholic Fatty Liver) o HGNA (Hígado graso No Alcohólico), caracterizado por una esteatosis hepática macrovesicular que puede ir acompañada de una leve inflamación; el NASH (Non-alcoholic Steatohepatitis) o EHNA (Esteatohepatitis No Alcohólica), que se caracteriza porque además presenta inflamación y daño celular (balonización), con o sin fibrosis; y finalmente cirrosis, que se caracteriza por septos fibrosos que llevan a la formación de nódulos cirróticos, en los que los signos más tempranos del NASH pueden no verse en la histología.

## 3.- EPIDEMIOLOGÍA Y COMPLICACIONES

Esta enfermedad tiene mucha importancia por su frecuencia y consecuencias. Es el trastorno hepático más común de los países industrializados occidentales. A nivel mundial tiene una prevalencia del 6-35% (mediana del 20%). En Estados Unidos se reporta una prevalencia del 10-46%, mientras que en España está en torno al 25%. A la mayoría se le diagnostica entre los 40 y 50 años.

La fibrosis es el principal determinante de resultados adversos, pero hay mayor morbilidad y mortalidad en todos los NAFLD. Los pacientes con NASH y fibrosis F2-F4 tienen un alto riesgo de sufrir eventos hepáticos y mortalidad (se consideran “NASH de riesgo”). Las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias no hepáticas son las causas más frecuentes de muerte en pacientes con NAFLD sin fibrosis avanzada; la muerte por enfermedad hepática predomina en pacientes con fibrosis avanzada.

Actualmente es la primera causa de trasplante hepático en mujeres y mayores de 65 años. Está a la par del alcohol como la principal indicación de trasplante en general. Se espera que su prevalencia siga aumentando con los años y que para 2030 se doblen o tripliquen las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

#### **4.- PATOGÉNESIS**

El NAFLD se produce por 3 mecanismos: acumulación de lípidos, respuesta inflamatoria con muerte celular y deficiencia en los mecanismos de regeneración y reparación. Es posible que los trastornos hormonales puedan contribuir a estas alteraciones. Por otra parte, en el NASH el estrés oxidativo se considera un mecanismo de daño hepatocelular y progresión de la enfermedad.

La resistencia a la insulina tiene un papel central en el desarrollo del NAFLD. Es casi universal en estos pacientes y está presente en el hígado, el tejido adiposo y los músculos. Supone un incremento de la lipólisis, un aumento de la síntesis de triglicéridos, la captación hepática de ácidos grasos libres y la acumulación hepática de triglicéridos.

Aunque en algunos pacientes el desarrollo y la progresión de NASH están impulsados por la sobrecarga de sustrato y la resistencia a la insulina, en otros pacientes la progresión de la enfermedad está fuertemente influenciada por factores genéticos. Ciertos polimorfismos genéticos se han asociado con una enfermedad hepática más avanzada y el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) en NASH. Sin embargo, el test genético reglado no está recomendado porque no cambia sustancialmente el manejo. Otras condiciones genéticas también pueden jugar un papel en esta enfermedad (como la lipodistrofia, el déficit de lipasa ácida lisosomal, la hipobetalipoproteinemia, la enfermedad de Wilson, la celiaquía), así como ciertos déficits nutricionales como el de carnitina o colina.

Varios fármacos pueden provocar esteatosis o esteatohepatitis y pueden exacerbar la enfermedad, por lo que es importante identificarlos: amiodarona, 5-fluorouracilo, irinotecan, tamoxifeno, metotrexato y corticosteroides. Factores adicionales como el consumo de alcohol, la producción de ácido úrico en los hepatocitos, la exposición a productos derivados del microbioma intestinal, la hipoxia periódica (como la que ocurre en la apnea del sueño) y quizás los niveles bajos de magnesio hepático también pueden contribuir al desarrollo de NAFLD y al fenotipo NASH.

#### **5.- COMORBILIDADES Y TRASTORNOS ENDOCRINOS ASOCIADOS**

El NAFLD tiene una relación bidireccional con las comorbilidades metabólicas y con otros órganos endocrinos; a través de la secreción de adipocinas y miocinas pero también de las hepatocinas que regulan el metabolismo de los ácidos grasos y la acción de la insulina. Así, tener comorbilidades aumenta el riesgo de presentar la enfermedad y de progresión de la misma, y tener NAFLD puede preceder o empeorar las anormalidades metabólicas.

Las principales comorbilidades asociadas son la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipemia, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica. Los principales trastornos endocrinos asociados son el



hipotiroidismo, el déficit de hormona del crecimiento, el hipogonadismo y el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

## 6.- INDICACIONES DE SCREENING EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

Se recomienda realizar screening a los pacientes que presenten algunas de las siguientes condiciones, con el objetivo de identificar a aquellos con una fibrosis clínicamente significativa (F2 o superior):

- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- obesidad con complicaciones metabólicas.
- Familiar de primer grado con cirrosis por NAFLD/NASH: los familiares de primer grado de los pacientes con NASH tienen un riesgo 12 veces mayor de fibrosis avanzada. Además, el riesgo de NAFLD y fibrosis puede aumentar incluso entre miembros no emparentados, probablemente por factores de riesgo ambientales, patrones de estilo de vida y micro-biota intestinal similares.
- Uso moderado o intenso de alcohol: el consumo de alcohol presenta efectos sinérgicos en la progresión de la enfermedad hepática. El consumo diario de alcohol se categoriza de esta manera:
  - Leve: hasta 20 g en mujeres y 30 g en hombres.
  - Moderado: 21 - 39 g en mujeres y 31 - 59 g en hombres.
  - Intenso:  $\geq 40$  g en mujeres y  $\geq 60$  g en hombres

La mayoría de los pacientes se derivan a la consulta porque se ha visto esteatosis incidental en una prueba de imagen o porque las transaminasas están elevadas. Los niveles de AST pueden ser normales en pacientes con diabetes, NASH y fibrosis hepática avanzada. Aunque estos niveles no son ni sensibles ni específicos, la elevación intermitente o persistente (durante más de 6-12 meses) sugiere la presencia de daño hepático crónico. Es importante remarcar que los valores normales de las transaminasas que dan la mayoría de laboratorios son más altos de lo que se debería considerar como normal en NAFLD, en los que una ALT normal va de 29 a 33 U/L en hombres y de 19 a 25 U/L en mujeres.

Cuando el perfil clínico es atípico (no se relaciona con comorbilidades metabólicas) o se acompaña de síntomas/signos que sugieren otras etiologías alternativas, habrá que descartar otras causas más raras de esteatosis o esteatohepatitis.

## 7.- TESTS DE SCREENING

Hay varios tests de screening: FIB-4, Panel ELF, FIBROSpect II, NFS, AST Platelet Radio Index... El FIB-4 es el más validado. Aunque es estadísticamente inferior a otros marcadores de fibrosis séricos como el panel ELF, el FIBROSpect II y los métodos de elastografía basados en imágenes para detectar fibrosis avanzada; FIB-4 todavía se recomienda como test de evaluación de primera línea para médicos generales y endocrinólogos por su simplicidad y bajo coste. Se calcula con la edad, los niveles de AST, ALT y de plaquetas. Puede servir para evaluar la progresión clínica.

Los otros tests se pueden utilizar como evaluaciones de riesgo secundarias cuando no se dispone de elastografía. Se está trabajando en los puntos de corte analíticos y basados en imágenes para aumentar la sensibilidad. Por otro lado, están emergiendo técnicas que combinan parámetros clínicos con técnicas de imagen y presentan buenos valores predictivos negativos (VPN) y valores predictivos positivos (VPP), pero están menos validados.

## 8.- PRINCIPALES PRUEBAS DE IMAGEN

La ecografía convencional en modo B carece de sensibilidad suficiente para grados menores de esteatosis, particularmente en aquellos con obesidad concomitante y proporciona sólo una evaluación semicuantitativa subjetiva de la severidad de la esteatosis. Puede ser útil cuando se identifica la morfología del hígado cirrótico o cuando se observan datos de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia, vasos colaterales portosistémicos...).

La elastografía de transición, también conocida como elastografía por ondas de corte de impulso (TE, elastografía de Transición, Fibroscan), utiliza un transductor de ultrasonido para enviar una onda de corte al hígado y luego mide la velocidad de la onda de corte. Esta velocidad se correlaciona con la rigidez del tejido hepático y se puede utilizar para evaluar el grado de fibrosis hepática. Es el método más utilizado para medir la rigidez hepática y si se combina con el FIB-4 la especificidad aumenta hasta el 90%.

La elastografía de ondas de corte puntuales (Point Shear Wave Elastography, pSWE) mide la velocidad de cizallamiento en un punto fijo, mientras que la elastografía de ondas de corte (Shear Wave Elastography, SWE) hace varias medidas, generando un elastograma. La elastografía por resonancia magnética es más sensible que el Fibroscan para la detección de fibrosis y se considera el marcador por imagen más preciso para el estudio de la fibrosis en el NAFLD; se usa principalmente cuando hay incertidumbre.

## 9.- ALGORITMO DE MANEJO

En la mayoría de pacientes el NAFLD es asintomático o se asocia con síntomas vagos. Los pacientes sospechosos de presentar hígado graso por factores de riesgo metabólicos o porque se ha visto de forma incidental en ausencia de otras etiologías de esteatosis hepáticas (enfermedad de Wilson, enfermedad celiaca, VHC, consumo de alcohol) deberían someterse a una evaluación de riesgos primaria. El objetivo de esta evaluación es identificar a los pacientes que probablemente no tengan fibrosis avanzada (por ejemplo, aquellos con un FIB-4 <1,3). Dado que los tests no invasivos tienen un excelente VPN para excluir fibrosis avanzada, los pacientes en categorías de bajo riesgo se pueden manejar en atención primaria con evaluaciones cada 2-3 años. Sin embargo, aquellos pacientes con 2 o más factores de riesgo metabólico, particularmente si presentan DM2, deberían someterse a evaluaciones de riesgo más frecuentes con una FIB-4 cada 1-2 años.

Aquellos con un riesgo moderado o alto de enfermedad avanzada basado en el FIB-4 deberían someterse a una evaluación secundaria. En el ámbito de la atención primaria la elastografía controlada por vibración (VCTE, ETV) o los métodos basados

en ultrasonidos, como el impulso acústico de fuerza por radio (según esté disponible), se prefieren a la elastografía por RM (MRE, ERM) como evaluaciones secundarias iniciales por consideraciones de coste. La prueba de fibrosis hepática mejorada (ELF) está aprobada para la evaluación del pronóstico cuando se sospecha fibrosis avanzada, aunque se puede solicitar como evaluación de riesgo secundaria, particularmente porque puede que la elastografía no esté disponible.

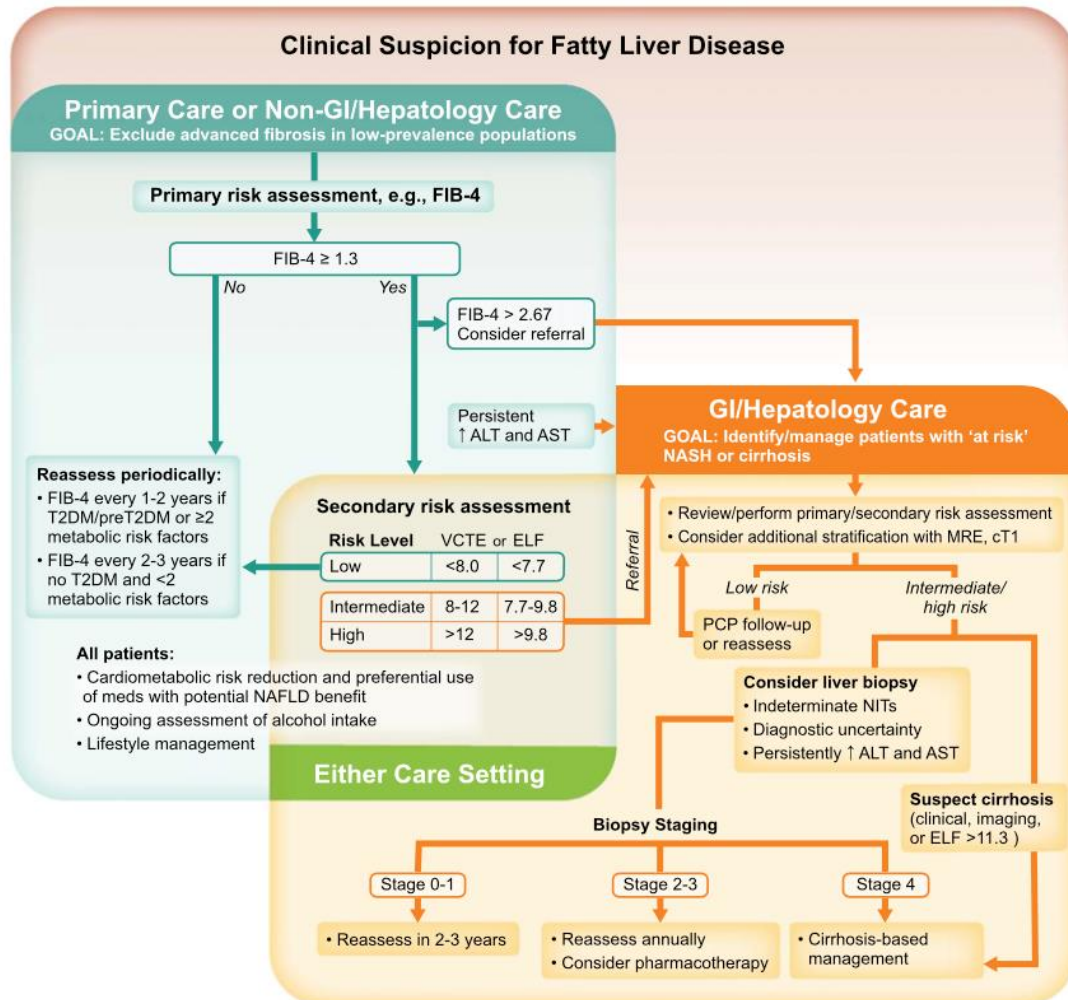


Figura 1. Algoritmo de manejo de NAFLD. Tomado de: Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.000000000000323

Si la evaluación secundaria es congruente con un riesgo de fibrosis intermedio o alto, los pacientes deberían ser derivados a una consulta especializada para profundizar en el diagnóstico y en el tratamiento. El objetivo principal de la consulta especializada es identificar a los pacientes con NASH “en riesgo” o con fibrosis avanzada. Los pacientes con cirrosis requieren vigilancia periódica para detectar cáncer hepatocelular, varices esofágicas o descompensaciones.

Las herramientas basadas en resonancia magnética, como MRE (elastografía por resonancia magnética) o CTI (TI corregida por RM), se pueden usar para estratificar aún más el riesgo en aquellos pacientes en los que otros test no invasivos han dado resultados indeterminados o no reflejan la sospecha clínica. Se debe considerar la biopsia hepática cuando existe incertidumbre diagnóstica, otros diagnósticos

alternativos o concomitantes (DILI, hepatitis autoinmune, sobrecarga de hierro...) o cuando hay una elevación persistente de las transaminasas.

## 10.- TRATAMIENTO

En todos los casos haremos recomendaciones respecto al estilo de vida: abstinencia del alcohol (especialmente en pacientes con una fibrosis clínicamente significativa), pérdida de peso, ejercicio, mejorar la composición de los macronutrientes... En los pacientes con cirrosis hay que priorizar el consumo proteico y ser conscientes de las limitaciones físicas. Se ha asociado el consumo de café (3 tazas al día) con menor enfermedad avanzada. Se piensa que es porque tiene compuestos antioxidantes y antifibróticos.

Se recomienda el manejo multidisciplinar de los pacientes, y aquí puede tener un papel muy importante la cirugía bariátrica. Actualmente los criterios para esta incluyen un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 40$  o  $\geq 35$  con comorbilidades, entre las que se encuentra el NAFLD.

Por el momento no hay medicaciones aprobadas por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para esta indicación en concreto, pero sí para otras comorbilidades asociadas con beneficio potencial en el NAFLD.

- Vitamina E: indicado en NASH sin diabetes o cirrosis. Como potenciales efectos adversos está el riesgo de sangrado, de ictus hemorrágico o de cáncer de próstata.
- Tiazolidinedionas: indicado en NASH con y sin DM. También mejora el perfil lipídico. Sus potenciales efectos secundarios incluyen la ganancia de peso, la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, el riesgo de cáncer de vejiga o de descompensación cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. Su uso ha sido sustituido por los agonistas de GLP-1 o los iSLGT-2.
- Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): su efecto en lípidos, el metabolismo de la glucosa, la pérdida de peso y la mejoría del riesgo cardiovascular los convierte en una opción atractiva. Ninguno ha sido aprobado formalmente para el tratamiento del NASH; los ensayos están en progreso y su efecto parece depender de la dosis. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales.
- Agonistas GIP/GLP-1 (receptor del polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa/péptido similar al glucagón tipo 1): la survodutida ha demostrado en un ensayo fase II que el 83% de adultos conseguían una mejoría significativa. Sus principales efectos secundarios también son gastrointestinales.
- Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (iSLGT-2): la empagliflozina es el que tiene más evidencia; ha demostrado reducir la grasa hepática en pacientes con y sin DM. Presenta riesgo de depleción de volumen, pérdida ósea e infecciones fúngicas urinarias.

Los siguientes fármacos han sido bien estudiados y no ofrecen un beneficio histológico significativo: metformina, ácido ursodesoxicólico, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, estatinas o silimarina.

Es importante recordar que las estatinas son seguras y se recomiendan para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con dislipemia y NAFLD, incluyendo a los pacientes con cirrosis compensada. Hay pocos datos sobre la eficacia y seguridad en cirrosis descompensada, pero se pueden plantear con monitorización estrecha.

La hipertrigliceridemia se puede manejar con ácidos grasos omega-3, icosapento de etilo o fibratos.

## 11.- BIBLIOGRAFÍA

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
2. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nafl&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nafl&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:279–97.
4. Europa.eu. [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326150935/anx\\_150935\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326150935/anx_150935_es.pdf)
5. Spain VV. Ácidos grasos omega [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2015 [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-acidos+grasos+omega+3-b05ba02+m3-us>
6. Palicio A. Icosapento de etilo, el nuevo fármaco financiado para reducir el riesgo cardiovascular [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://secardiologia.es/multimedia/directos-online/14474-icosapento-de-etilo-el-nuevo-farmaco-financiado-para-reducir-el-riesgo-cardiovascular>
7. ChenYP, LuFB, HuYB, XuLM, ZhengMH, HuED. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38: 2552–7
8. Abdelgani S, Khat tab A, Adams J, et al. Empagliflozin Reduces Liver Fat in Individuals With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. Published online January 31, 2024. doi:10.2337/dc23-1646
9. Survodutide Phase II trial shows 83% of adults treated achieved groundbreaking results in liver disease due to MASH, with significant improvements in fibrosis [Internet]. BioSpace. 2024 [citado el 4 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.biospace.com/article/releases/survodutide-phase-ii-trial-shows-83-percent-of-adults-treated-achieved-groundbreaking-results-in-liver-disease-due-to-mash-with-significant-improvements-in-fibrosis/>

## FISIOLOGÍA Y METABOLISMO DEL HIERRO

La cantidad total de hierro del organismo es el resultado del balance entre las pérdidas (descamación de células cutáneas e intestinales, el sudor, las pequeñas pérdidas sanguíneas y la menstruación) y la absorción de aproximadamente un 10% de los 10-20mg/día que contiene la dieta normal. Los requerimientos diarios de hierro son unos 20mg/día, de los que solo 1-2mg proceden de la absorción intestinal, y la mayoría procede del reciclado de los hematíes senescentes por los macrófagos del sistema reticuloendotelial. La absorción de la dieta está altamente controlada, ya que no existen mecanismos reguladores de su excreción. Por este motivo un aumento de la absorción del hierro conduce a la sobrecarga de hierro en el organismo.

El hierro está presente en la dieta en dos formas: Hierro hemo (10%) y no-hemo (90%). Este último se encuentra en la dieta en forma férrica ( $Fe^{+3}$ ), la cual es difícilmente absorbible, y una vez reducido a forma ferrosa ( $Fe^{+2}$ ) en el estómago, puede pasar al interior del enterocito a nivel de duodeno y yeyuno proximal a través del transportador de metales divalentes-1 (DMT-1). El hierro hemo se absorbe más fácilmente. Dentro del enterocito el  $Fe^{+2}$  puede ser almacenado como ferritina, o ser exportado al plasma por una proteína transportadora, la ferroportina (FPN). Esta proteína es el único exportador celular de hierro identificado y se encuentra en las células de la mucosa duodenal, macrófagos, hepatocitos y células del sincitiotrofoblasto de la placenta. La FPN transfiere el hierro procedente de la luz intestinal, o de los lugares de almacenamiento y reciclado (hepatocitos y macrófagos) al torrente sanguíneo. Una vez en el plasma el hierro se une a la transferrina (Tf) para ser transportado a los diversos tejidos para su utilización o almacenamiento. Para poder unirse a la Tf el  $Fe^{+2}$  debe ser oxidado a  $Fe^{+3}$  por la hefaestina (en las células intestinales) o la ceruloplasmina (en el plasma). Del total de hierro transportado por la transferrina, entre el 70 y el 90% es captado por las células eritropoyéticas para la eritropoyesis, y el resto por los tejidos. Para poder ser utilizado por las células, el  $Fe^{+3}$  unido a la Tf es captado por el receptor 1 de la Tf (TfR1). El complejo Tf-TfR1 es internalizado por la célula formando un endosoma, donde el  $Fe^{+3}$  es liberado de la Tf y transformado en  $Fe^{+2}$  por una reductasa de la membrana del endosoma, y liberado al citoplasma por el DMT1. El hierro liberado de los endosomas es cedido a las organelas para la síntesis de proteínas.

La homeostasis del hierro está regulada tanto a nivel sistémico como intracelular. A nivel sistémico el regulador más importante es la hepcidina. La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada en el hígado, y es el regulador clave del metabolismo del hierro. También es un reactante de fase aguda (aumenta en procesos inflamatorios y en la respuesta inmune antimicrobiana). Actúa produciendo la internalización y degradación de la FPN, y en consecuencia, inhibe el paso del hierro desde los enterocitos, macrófagos y hepatocitos a la sangre. Se regula mediante un mecanismo de retroalimentación negativa: su síntesis se ve aumentada en

respuesta a la sobrecarga de hierro y a la inflamación, y disminuida en respuesta a las situaciones de deficiencia de hierro, hipoxia o eritropoyesis ineficaz.

La regulación de la hepcidina por el hierro circulante se produce mediante la interacción del hierro no unido a transferrina (NTBI) con un complejo multiproteico situado en la membrana del hepatocito formado por varias proteínas (entre ellas la proteína HFE).

La mayoría de los casos de sobrecarga de hierro se deben a la alteración de los mecanismos de sensado de los niveles de hierro, o de la señalización eritropoyética, que ocasionan una producción inadecuadamente baja de hepcidina, responsable del paso excesivo del hierro a la sangre desde enterocitos y macrófagos y a que se exceda la capacidad de almacenamiento en las células. Además, al saturarse la Tf aumenta el hierro no unido a transferrina (NTBI), que es captado por las células susceptibles con el subsiguiente daño oxidativo.

## HIPERFERRITINEMIA

El almacenamiento del hierro previene la existencia de hierro libre, y sirve como compartimento de rápida liberación en situaciones de déficit. El hierro puede almacenarse en las células en forma de hemosiderina en los lisosomas, o de ferritina en el citoplasma. La hemosiderina no produce daño tisular oxidativo.

La ferritina es la principal proteína relacionada con el almacenamiento de hierro. Es un heteropolímero de 24 subunidades con estructura de cápsula esférica formada por cadenas H y L. La mayoría de la ferritina es intracelular. Los hepatocitos y los macrófagos son las células que contienen cantidades más elevadas de ferritina, por eso el hígado y el sistema mononuclear fagocítico son los principales órganos de almacenamiento de hierro. Cantidades menores hay en los precursores eritroides, las fibras miocárdicas y otras células.

Una pequeña proporción de ferritina es secretada al plasma proporcionando una herramienta para la estimación de los depósitos de hierro.

Unos niveles bajos de ferritina sérica implican siempre la existencia de una ferropenia en el organismo. Sin embargo, los valores elevados de ferritina no siempre indican la presencia de sobrecarga de hierro, ya que la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda (puede aumentar en inflamación, enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias...).

Por tanto, el proceso diagnóstico ante una hiperferritinemia es complejo. Causas según frecuencia:

- Causas frecuentes: cuatro etiologías suponen más del 90% de las causas de hiperferritinemia.
  - Consumo de alcohol excesivo: La ferritina se eleva de manera no proporcional a la cantidad de alcohol ingerida. Se explica por el daño hepático y la reducción en la síntesis de hepcidina. Los valores habitualmente son menores de 1000ug/l y el IST es normal, aunque

hasta un 15% de los alcohólicos crónicos tienen ferritina >1000ug/l e IST>60%. Al suspender la ingesta de alcohol disminuye significativamente la ferritina, aunque los niveles pueden tardar en normalizarse.

- Síndromes inflamatorios: La IL-6 estimula la síntesis de hepcidina, que disminuye el paso del hierro hacia la sangre desde enterocitos y macrófagos y por tanto, aumenta la concentración de ferritina, habitualmente acompañada de un IST normal o bajo. El bloqueo del hierro en los lugares de almacenamiento, impidiendo su utilización en la eritropoyesis, contribuye al desarrollo de la anemia de los procesos crónicos. Puede ser de utilidad el análisis de la PCR.
  - Citólisis: El daño de las células que contienen grandes cantidades de ferritina, como los hepatocitos, puede ocasionar un aumento de los niveles séricos de ferritina. El aumento de la ferritina sérica frecuentemente se acompaña de un aumento del IST. Es importante aclarar en estos casos si la hepatopatía es la consecuencia o la causa de la hiperferritinemia.
  - Síndrome metabólico: Es la principal causa de hiperferritinemia en los países desarrollados. La elevación de la ferritina suele ser moderada, en torno a 500ug/l, aunque a veces puede ser superior a 1000ug/l. La sideremia y el IST habitualmente son normales, aunque pueden encontrarse elevados hasta en el 35% de los casos. La hepcidina se encuentra aumentada. No es sinónimo de sobrecarga hepática de hierro, aunque en el 15% puede encontrarse sobrecarga moderada en la RM.
- Causas de frecuencia intermedia:
    - Hemocromatosis hereditarias: Grupo de trastornos de origen genético que comparten como mecanismo patogénico común el déficit en la síntesis o en la actividad de la hepcidina.
    - Anemias con eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro: Talasemias, síndromes mielodisplásicos y anemias diseritropoyéticas. La sobrecarga se debe a una disminución de la producción de hepcidina, debida a la eritropoyesis ineficaz, sumada a las transfusiones.
  - Causas infrecuentes:
    - Síndrome de hiperferritinemia y cataratas.
    - Aceruloplasminemia.
    - Atransferrinemia/hipotransferrinemia
    - Deficiencia DMT1
    - Porfiria cutánea tarda
    - Hemocromatosis neonatal
    - Sobrecarga de hierro africana

Algoritmo diagnóstico de la hiperferritinemia (ferritina>300ug/l en varones o >200ug/l en mujeres):

- En primer lugar se debe realizar una historia clínica y exploración física detalladas.



- En todos los pacientes deben considerarse inicialmente las causas más comunes. La historia y la exploración física, junto con la determinación de PCR, transaminasas, CPK, hemograma, actividad de protrombina, colesterol, triglicéridos, glucosa y la medición de la TA, el perímetro abdominal y el IMC, pueden confirmar la existencia de alguna de las causas más probables.
- El IST es una guía importante en el proceso de valoración diagnóstica. Las hemocromatosis hereditarias cursan con valores de IST característicamente elevados (>45%). Hay que obtenerlo en 2 determinaciones.
- Si está elevado en las dos, el siguiente paso es el estudio molecular de los polimorfismos del gen HFE (C282Y y H63D). Si el paciente es homocigoto para la mutación C282Y puede establecerse el diagnóstico de hemocromatosis HFE. Para el resto de genotipos debe descartarse la presencia de otros factores asociados.
- La hiperferritinemia con IST elevado puede encontrarse también en casos de eritropoyesis ineficaz, hepatitis víricas, hepatopatía alcohólica y algunos casos de síndrome metabólico. No siempre implican una sobrecarga de hierro hepático. En estos casos, la RM hepática puede confirmar o descartar la existencia de sobrecarga férrica. En presencia de hiperferritinemia, elevación de IST y sobrecarga férrica hepática en la RM, si los estudios realizados no han permitido establecer un diagnóstico causal, se pueden ampliar los estudios moleculares de las hemocromatosis hereditarias.
- En las hiperferritinemias con IST normal o bajo (<45%) puede descartarse la presencia de hemocromatosis hereditaria. En esta situación la demostración de sobrecarga hepática de hierro permite guiar los siguientes pasos. Si no existe sobrecarga de hierro, tras reconsiderar la posibilidad de las causas más frecuentes se debe explorar la posibilidad del síndrome de hiperferritinemia-cataratas. En los casos de sobrecarga de hierro hepática, tras valorar las causas más frecuentes, considerar la posibilidad de la enfermedad de la ferroportina y la aceruloplasminemia.

## HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Se reserva el término para aquellas situaciones en las que la sobrecarga de hierro, y su efecto tóxico sobre las células parenquimatosas de diversos órganos, está causada por mutaciones en alguno de los genes que limitan la entrada de hierro a la sangre disminuyendo los niveles o actividad de la hepcidina, en ausencia de unas necesidades eritropoyéticas aumentadas.

## EPIDEMIOLOGÍA

Existen varios tipos de hemocromatosis.

La tipo I o clásica es la más prevalente. Presenta una alta prevalencia en el norte de Europa. La enfermedad debe sospecharse en cualquier persona descendiente del norte de Europa.

Se debe a mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen HFE (polimorfismos C282Y y H63D). Presenta un patrón hereditario AR con penetrancia incompleta; existen otros factores genéticos o ambientales que modulan el fenotipo.

El 95% de los pacientes con fenotipo típico de hemocromatosis son homocigotos para la mutación C282Y. En el norte de Europa la prevalencia alcanza 1/150-250 personas.

Sólo un 38-50% de los portadores homocigotos C282Y desarrollan datos bioquímicos de sobrecarga de hierro, y un 10-30% presentan morbilidad asociada, lo que pone de manifiesto la penetrancia incompleta de la enfermedad.

El 3-5% de los pacientes con hemocromatosis son heterocigotos compuestos para las mutaciones C282Y y H63D. La mutación H63D es más frecuente, presente en 1/3 personas del norte de Europa.

Los heterocigotos compuestos C282Y/H63D y los homocigotos H63D pueden presentar leves elevaciones de ferritina e IST pero no sobrecarga férrica clínicamente significativa. En el caso de presentarla suele haber otras causas añadidas.

Las hemocromatosis no relacionadas con HFE son raras, pero no se restringen a población descendiente europea. La tipo II o hemocromatosis juvenil se debe a mutaciones en el gen HJV (tipo 2A) o en el gen HAMP (tipo 2B). La tipo III se debe a mutaciones en el gen TFR2. Y la tipo IV a mutaciones en el gen SLC40A1.

## FISIOPATOLOGIA

- Mutación HFE: En condiciones normales, la proteína HFE interacciona con el receptor de transferrina TFR1 en la superficie celular. La transferrina y el hierro se unen al receptor y se produce la endocitosis del mismo. La proteína HFE forma parte de un complejo transmembrana con el TFR2 y otras proteínas, que producen un aumento de la producción de hepcidina. La hepcidina a su vez en respuesta al hierro, inhibe a la ferroportina, disminuyendo la absorción de hierro a nivel intestinal y su salida al plasma desde las células del sistema re-tículo-endotelial. En la hemocromatosis, la mutación C282Y conlleva una alteración de la proteína HFE, de manera que no puede interactuar con este complejo sensor de hierro, disminuyendo la producción de hepcidina en respuesta al hierro.
- Disminución de la producción de hepcidina: A pesar de unas concentraciones elevadas de hierro no se produce una disminución adecuada de la hepcidina, y por tanto no se produce una inhibición de la ferroportina. Esto conlleva una mayor absorción de hierro intestinal y el paso del hierro al plasma desde las células del sistema reticuloendotelial. La homeostasis de la hepcidina es muy compleja y puede verse afectada por factores modificables como inflamación, hipoxia, alteraciones hormonales... Además existen factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad hepática (como consumo de alcohol o hepatitis viral) que pueden directamente suprimir la producción de hepcidina.
- Exceso crónico de hierro sistémico: La disminución de hepcidina conlleva un aumento de la saturación de transferrina, y una disminución de la capacidad total de unión del hierro. Cuando la transferrina alcanza el 50% de saturación, aparece hierro libre en plasma. El hierro libre es muy tóxico para las células

por generar especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo intracelular. Además se absorbe muy fácilmente por las células parenquimatosas, sobre todo hepatocitos, cardiomiocitos y células pancreáticas. El hierro libre entra en las células por un mecanismo diferente del del hierro unido a la transferrina, mediante unos trans-portadores de Zinc, y no está restringido por la sobrecarga de hierro.

- Daño orgánico inducido por hierro: A nivel celular, el hierro causa toxicidad directa a través de la perioxidación de lípidos, disfunción mitocondrial y generación de especies reactivas de oxígeno, lo que conlleva fibrogénesis, citotoxicidad y carcinogénesis. La correlación entre sobrecarga férrica y daño orgánico no es lineal; existen cofactores que protegen o exacerban el daño relacionado con hierro.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La clínica de la hemocromatosis es muy variada y afecta a diferentes sistemas. Se debe a la acumulación de hierro en las células parenquimatosas inicialmente, y en las células del sistema retículo endotelial más tardíamente.

El fenotipo es variable, debido a la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.

- Manifestaciones hepáticas: Puede producirse alteración de transaminasas, hepatomegalia, fibrosis progresiva y cirrosis. Riesgo aumentado de hepatocarcinoma y colangiocarcinoma en casos de fibrosis avanzada.
- Manifestaciones articulares: Artropatía similar a la condrocalcinosis. Afecta con más frecuencia a la 2ª y 3ª articulación metacarpofalángica, seguidas de la articulación de la cadera, el tobillo, el radiocarpio, el codo, el hombro, las rodillas, la columna lumbar.... Es difícil diferenciarla de la osteoartritis degenerativa. Es una causa importante de morbilidad y reducción de la calidad de vida.
- Manifestaciones endocrinológicas: Es frecuente la aparición de diabetes mellitus, sobre todo en casos de cirrosis. Más rara es la presencia de hipogonadismo e hipotiroidismo hipogonadotrópico.
- Manifestaciones cardíacas: Pueden aparecer miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo.
- Manifestaciones cutáneas: Puede aparecer hiperpigmentación cutánea (coloración gris metálica, la llamada "piel de bronce") en estadios avanzados de la enfermedad.
- Manifestaciones inespecíficas: astenia, depresión, deterioro cognitivo.
- La triada clásica consistente en cirrosis, diabetes e hiperpigmentación cutánea es frecuente en estadios tardíos.

Existe un aumento de riesgo de cáncer (hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama) así como riesgo aumentado de algunas infecciones como *Vibrio vulnificus* y otros organismos oportunistas (bacterias siderófilas).

Existen diferencias de afectación de la enfermedad según el género. Los hombres suelen tener síntomas más precoces que las mujeres y un mayor grado de sobrecarga de hierro y de carga de enfermedad. Tienen un mayor riesgo de enfermedad hepáticas, artritis, diabetes mellitus... y una mayor mortalidad. Se postula que esto se debe al efecto protector de la menstruación y el embarazo y otras diferencias hormonales en relación a la absorción de hierro.

## MANIFESTACIONES BIOQUÍMICAS

Inicialmente ocurren los cambios en el IST, el nivel de hemoglobina y el volumen corpuscular medio. Más tardíamente se produce la elevación de ferritina.

Los cambios más significativos ocurren en los homocigotos C282Y, seguidos de los heterocigotos compuestos C282Y/H63D y los homocigotos H63D.

Las alteraciones analíticas deben documentarse en al menos dos ocasiones diferentes.

- Elevación del IST >45%
- Elevación de ferritina >300ug/l (hombres) y ferritina >200ug/l (mujeres)

La correlación entre ferritina sérica y depósitos de hierro solo sirve en personas con hemocromatosis. Hay que tener en cuenta que no puede analizarse en procesos agudos.

## ENFOQUE DIAGNÓSTICO

¿Cuándo sospechar una hemocromatosis?

Hay que tener un umbral bajo para iniciar el proceso diagnóstico dado que existe un tratamiento altamente efectivo y seguro que puede potencialmente prevenir las complicaciones de la sobrecarga de hierro.

Algunos datos antes lo cuales debemos sospechar la enfermedad:

- Astenia no explicada por otras causas.
- Signos o síntomas clínicos sugestivos de sobrecarga de hierro: enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción cardíaca, DM tipo 2, hipogonadismo, disminución de líbido, disfunción sexual, hiperpigmentación, artropatía...
- Porfiria cutánea tarda
- Familiar 1º (o 2º grado) con hemocromatosis o portador de la mutación C282Y
- Alteraciones de laboratorio: Elevación de enzimas hepáticas no explicada por otras causas y/o Hiperferritinemia (>300ug/l en hombres, >200ug/l en mujeres) y/ o IST >45%

Pruebas iniciales: realizar la medición de hierro sérico, transferrina, Índice de saturación de transferrina, ferritina y pruebas de función hepática (transaminasas,

bilirrubina, FAL, INR, albúmina). Una ferritina normal o IST normal descarta el diagnóstico.

Pruebas genéticas: Realizarlas a personas con sobrecarga de hierro documentada, porfiria cutánea tarda o familiares de primer grado. No se recomienda el screening en población general dada la variabilidad fenotípica y penetrancia incompleta de la enfermedad, además de la ausencia de evidencia de que el resultado suponga una mejoría en la supervivencia. Se realiza el estudio del gen HFE (polimorfismos C282Y, H63D). Si fuera negativo pero persiste sospecha de hemocromatosis se pueden plantear otros test genéticos.

Estimación de depósitos de hierro: Se recomienda realizar pruebas para estimar los depósitos de hierro en pacientes con ferritina muy elevada (>800-1000ug/l) o aquellos con evidencia de daño hepático o cardíaco.

- La resonancia magnética permite detectar de manera no invasiva la sobrecarga de hierro a nivel hepático o cardíaco. También puede aportar información del mecanismo fisiopatológico subyacente. Se utilizan secuencias T2\* que proporcionan buena correlación con la concentración hepática de hierro y la ferritina sérica.
- La biopsia hepática era históricamente la prueba de referencia. Actualmente solo se realiza en casos seleccionados (sobrecarga de hierro con test genético negativo, sospecha de cirrosis, sospecha de otras causas ...).
- También se puede estimar los depósitos de hierro según la respuesta a flebotomías.
- En caso de sospecha de fibrosis hepática avanzada se debe evaluar la misma mediante marcadores bioquímicos, elastografía hepática (fibroscan) y escalas de riesgo (APRI score, Fibrosis-4 index).

## ENFOQUE TERAPÉUTICO

- Pacientes con daño orgánico por sobrecarga de hierro significativa. Se debe iniciar tratamiento con flebotomías regulares sin demora. Los pacientes con sobrecarga de hierro significativa son aquellos que presenta al menos 1 o más de los siguientes datos:
  - Sobrecarga de hierro hepático (>3mg/g/l) y/o fibrosis hepática y/o alteración de enzimas hepáticas sin otra causa.
  - Sobrecarga de hierro cardíaca y/o FEVI disminuida en ecocardiograma transtorácico.
  - Ferritina>1000ug/l y mutación HFE.
- Pacientes con ferritina o IST elevados de manera aislada y genotipo HH (homocigotos C282Y o heterocigoto compuesto C282Y/H63D + otra variante): En estos casos la decisión más difícil y controvertida. Se recomienda realizar flebotomías en caso de alto riesgo de progresión de daño orgánico (ferritina persistentemente elevada o en ascenso); y en general se recomienda este enfoque en pacientes jóvenes sin contraindicaciones. Se recomienda valorar un manejo expectante en pacientes con bajo riesgo de progresión y realizar una monitorización anual con exploración física y analítica dirigida.

- Pacientes homocigotos C282Y sin sobrecarga férrica: Los pacientes suelen tener una ferritina normal, aunque el IST puede estar elevado. Se recomienda monitorizar cada 2-3 años.
- Pacientes heterocigotos C282Y o H63D: En estos pacientes la sobrecarga de hierro es extremadamente rara. La ferritina suele estar elevada pero suele ser <1000ug/l. Se recomienda individualizar el manejo según la clínica y las comorbilidades. En caso de dudas se puede realizar resonancia magnética hepática para completar el estudio. Si se objetiva sobrecarga férrica se recomienda ampliar test genéticos de otros tipos de hemocromatosis. Si no existe sobrecarga férrica se recomienda vigilancia.

Flebotomías: Son el tratamiento de elección. Son muy efectivas y en general bien toleradas. Están indicadas en pacientes con hemocromatosis y sobrecarga de hierro (ferritina elevada, evidencia de daño tisular o sobrecarga de hierro tisular detectada en RM o biopsia).

Puede disminuir la astenia, la hiperpigmentación, mejora la cognición y reduce la fibrosis hepática. La cirrosis puede llegar a regresar con el tratamiento en algunos pacientes. La mejoría de las manifestaciones cardiológicas depende del grado de daño tisular al iniciar el tratamiento.

Se distinguen dos fases en el tratamiento:

- Fase inicial de tratamiento: Flebotomía semanal hasta alcanzar un nivel de ferritina <50ug/l.
- Fase de mantenimiento: Flebotomías cada 3-6 meses para estabilizar nivel de ferritina entre 50-100ug/l. Individualizar según los pacientes.

Alternativas de tratamiento en caso de intolerancia a las flebotomías:

- Eritrocitoaféresis: depleción selectiva de glóbulos rojos. Se requieren menos sesiones y es mejor tolerado en pacientes con enfermedad cardíaca.
- Quelantes de hierro: Desferrioxamina, Deferiprona y Deferasirox. Se utilizan sobre todo en caso de sobrecarga de hierro y anemia crónica.

Otras medidas terapéuticas:

- Disminuir el consumo de alcohol.
- Recomendaciones dietéticas: No existe evidencia suficiente. En general no se recomienda la restricción de carne. Se recomienda una dieta equilibrada baja en productos procesados y evitar suplementos de hierro y de vitamina C. El té negro parece que puede reducir la absorción de hierro.
- Evitar mariscos crudos por el riesgo de infección por *Vibrio vulnificus*.
- Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones ya que disminuye la absorción de hierro.
- Donación de sangre: Puede ser una alternativa a las flebotomías.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes se basa en 3 pilares fundamentales:

- Flebotomías de mantenimiento.

- Vigilancia de cáncer. Riesgo aumentado de cáncer colorrectal y de mama. En casos de fibrosis hepática avanzada realizar ecografía hepática cada 6 meses.
- Consejo genético y screening familiar: El screening familiar hay que realizarlo en familiares de primer grado. En niños se recomienda realizar el genotipo de ambos padres. Si uno no tiene la mutación C282Y no hay riesgo para la descendencia ya que la herencia es autosómica recesiva. En adultos se recomienda realizar el estudio genético del gen HFE (polimorfismos C282Y/H63D). Solicitar ferritina e IST solo en pacientes con riesgo de sobrecarga férrica (homocigotos C282Y y heterocigotos compuestos C282Y/H63D). Si los valores son normales, repetir cada 3-5 años para detectar progresión. Si a los 55 años los valores de ferritina e IST son normales se puede parar el seguimiento, ya que es muy improbable que se desarrolle una sobrecarga férrica. En mujeres, los niveles de ferritina suelen alcanzar el máximo unos 10-20 años después de la menopausia, y generalmente no superan los 400ug/l, un nivel muy bajo para desarrollar enfermedad.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad depende del grado de severidad de la sobrecarga de hierro en el momento del diagnóstico y de la efectividad del tratamiento. En estadios tempranos, las flebotomías pueden mejorar la astenia en la mayoría de pacientes y prevenir o detener la progresión de fibrosis hepática, normalizando la esperanza de vida. En estadios avanzados, las flebotomías pueden inducir regresión de la fibrosis hepática, incluso de la cirrosis temprana en un pequeño porcentaje de pacientes, lo que a su vez reduce la incidencia de hepatocarcinoma.

Los pacientes con hemocromatosis sin cirrosis tienen un pronóstico excelente, con una supervivencia similar a la población general, aunque en algunos estudios es ligeramente menor.

## CONCLUSIONES

El metabolismo del hierro es un proceso complejo. Dado que no existe regulación de la excreción del hierro del organismo, su absorción está altamente regulada.

La hepcidina es clave en la regulación de metabolismo del hierro, disminuyendo su absorción a nivel intestinal y el reciclaje desde los macrófagos en respuesta a situaciones de sobrecarga de hierro. La mayoría de situaciones de sobrecarga de hierro se deben a una disminución inadecuada de la producción de hepcidina.

La hiperferritinemia no siempre es sinónimo de sobrecarga férrica. Las causas más frecuentes son: síndrome metabólico, citolisis, consumo de alcohol e inflamación.

La hemocromatosis HFE es una enfermedad frecuente con una amplia variabilidad de manifestaciones clínicas que tienen una afectación diferente según el género. Tiene una herencia autosómica recesiva y una penetrancia incompleta.

El screening familiar y la evaluación de síntomas y alteraciones bioquímicas sugestivas de hemocromatosis permite un diagnóstico temprano de la enfermedad y un tratamiento precoz de la misma.

Todos los pacientes con hemocromatosis y niveles de ferritina elevados deben ser tratados con flebotomías; aunque si no hay evidencia de sobrecarga de hierro se puede plantear una actitud expectante.

Las principales causas de morbilidad son la enfermedad hepática y la artritis.

Los pacientes con fibrosis hepática avanzada deben recibir tratamiento y seguimiento a largo plazo de las complicaciones y vigilar la aparición de cáncer hepático con ecografía semestral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. J.M. Mesa Latorre, J.D. García Díaz, D. Corps Fernández y A.R. Valbuena Parra. Trastornos del metabolismo del hierro y del cobre. Hemocromatosis y enfermedad de Wilson. *Medicine*. 2016;12(19):1094-106
2. J.M. Mesa Latorre, J.D. García Díaz, D. Corps Fernández y A.R. Valbuena Parra. Protocolo diagnóstico de la hiperferritinemia. *Medicine*. 2016;12(19):1111-5
3. Paul C Adams, Gary Jeffrey, John Ryan. Haemochromatosis. *Lancet* 2023; 401: 1811–21
4. John K. Olynyk, M.D., and Grant A. Ramm, Ph.D. Hemochromatosis. *N Engl J Med* 2022;387:2159-70.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 77 j 479–502
6. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(7):1347-59.
7. Pradyumna Phatak, MD, Domenico Girelli, MD, PhD. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. *UpToDate*. Oct 13 2023.
8. Pradyumna Phatak, MD, Domenico Girelli, MD, PhD. Management and prognosis of hereditary hemochromatosis. *UpToDate*. Jun 23 2023.



### **OBJETIVOS**

Explicación teórica y práctica de la ecocardiografía a pie de cama (EPOCUS) y de su aplicabilidad clínica para médicos internistas.

### **DESCRIPCIÓN**

La ecografía clínica, ecografía a pie de cama o Point Of Care Ultrasound (POCUS) tiene varias definiciones pero la más aceptada es la que lo define como una técnica ecográfica diagnóstica o procedimental que ayuda y mejora el manejo y evaluación del paciente por parte del clínico que la realiza.

La POCUS es una técnica no invasiva, que no genera radiación perjudicial para el paciente y que gracias a los nuevos dispositivos portátiles se puede realizar en la misma habitación del paciente sin tener que trasladarlo. Supone un complemento a la historia clínica y exploración física que nos ayuda a realizar un diagnóstico diferencial y plan terapéutico mucho más rápido y efectivo.

La ecocardiografía (EPOCUS) ha ido adquiriendo más valor a lo largo de los años para los internistas. Es por ello que se ha generado un documento de consenso entre la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina Interna, de Neurología y de Medicina Familiar y Comunitaria que determinan el tipo de formación y capacitación para realizar la EPOCUS entre médicos no cardiólogos (3)

Por lo tanto, la EPOCUS es una prolongación de la valoración inicial del seguimiento y manejo del paciente que se está estableciendo y siendo cada vez más necesaria y útil en la medicina del siglo XXI.

La EPOCUS se basa en el concepto mencionado arriba pero centrándonos en la exploración cardíaca de cara a valorar aspectos diagnósticos y optimización del tratamiento así como valoración pronóstica de los pacientes. Debe llevarse a cabo por un médico formado en ecocardiografía. Hay que tener en cuenta que esta valoración presenta sus limitaciones comparada con la ecocardiografía reglada realizada por cardiólogos.

Los elementos básicos de la EPOCUS son la obtención de imágenes, su interpretación y su relación clínica con el paciente. Colocaremos al paciente en posición decúbito supino con el brazo izquierdo por encima de la cabeza y el derecho pegado al cuerpo. Se lateraliza levemente a la derecha para que anatómicamente el corazón esté más pegado a la pared y así obtener mejores imágenes. Para ello utilizaremos principalmente cuatro planos.

- Plano paraesternal eje largo (PEL): Colocaremos la sonda sectorial de forma longitudinal en el tercer espacio intercostal izquierdo a 2 cm del borde paraesternal. Se colocará el marcador o muesca hacia el hombro derecho. Este plano se utilizará para valorar las siguientes características del septo interventricular (IV), diámetro de ventrículo izquierdo (VI), la pared

inferolateral, la raíz aórtica, y la aorta proximal y el diámetro de la aurícula izquierda (AI). También podremos valorar la presencia de derrame pericárdico e incluso de derrame pleural. Observando liquido anterior a la aorta descendente en el caso del derrame pericárdico y posterior a ella en el derrame pleural. Con el doppler color podremos visualizar insuficiencia mitral (IM) o insuficiencia aórtica (IAo) así como posibles alteraciones estructurales de la válvula aórtica y mitral.

- Plano paraesternal eje corto (PEC): Partiendo del PEC giramos hacia nuestra izquierda 90° de manera que la muesca ahora mire aproximadamente hacia el hombro izquierdo. De ahí para la obtención de las diferentes imágenes iremos basculando arriba y abajo para valorar grandes vasos o el ápex cardíaco y realizar así una valoración completa. Si orientamos en este plano basculando hacia arriba observaremos grandes vasos en la que valoraremos las características de la válvula aórtica y defectos del tronco de la arteria pulmonar. Si basculamos hacia abajo veremos la válvula mitral en donde también valoraremos su morfología, el área de la misma en caso de estenosis o casos de prolapso mitral. Continuando la basculación hacia abajo veremos la contractilidad segmentaria de todo el ventrículo izquierdo así como su relación con el ventrículo derecho pudiendo observar rectificación del septo IV en caso de hipertensión pulmonar. Una vez valorado hasta el ápex continuaremos al siguiente plano.
- Plano apical o cuatro cámaras (P4C): Nos llevaremos el transductor a la zona submamaria izquierda desde la región medio-axilar izquierda hacia la zona medias, aproximadamente en el 5° espacio intercostal. Se mantendrá la muesca hacia la zona inferior y derecha. Este plano es al más “visual” con respecto a la anatomía cardíaca y en el que más nos detendremos. En él mediremos:
  - Volumen y área de la AI y AD.
  - Volumen telediastólico y telesistólico del VI.
  - Determinación visual de la FEVI así como por el método Simpson.
  - Valoración de de la válvula mitral y tricúspide que añadiendo doppler color podremos ver posibles insuficiencias.
  - Estimación de la presión de la arteria pulmonar
  - Función diastólica y derrame pericárdico
- Plano subcostal o suxifoideo (PS). Para conseguir este plano indicaremos que el paciente se coloque en decúbito supino completamente. Colocaremos en transductor debajo del xifoideo orientando la sonda lo más paralelo a la caja torácica incluso apoyándonos en el paciente. Colocaremos la muesca hacia la izquierda del paciente. Valoraremos defectos del septo IV, mediremos grosor de la pared de VD. Descartaremos derrame pericárdico y sus características así como la entrada de la vena cava inferior (VCI) y su medición en la inspiración y espiración.

## VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTOLICA

La valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) es uno de los parámetros más importantes puesto que cambia tanto el manejo, el tratamiento como el pronóstico del paciente. Podemos medirla con valoración cuantitativa como la fracción de acortamiento, Teicholtz o Método Simpson pero para ello se requieren equipos de alta gamma. Pero vamos a explicar los métodos y valoraciones cuantitativos indirectos de la FEVI que mejor se correlacionan con los métodos directos.

- MAPSE o Mitral Annular Plane Systolic Excursion. Se basa en el grado de acortamiento o desplazamiento vertical del VI durante la sístole. Para ello utilizamos un buen plano del P4C. colocamos la línea del modo M en la región medias del anillo mitral. Se considera normal un MAPSE >11mm y un MAPSE <5mm una disfunción sistólica grave. Un MAPSE de <8mm se asocia con una FEVI de >55%.
- Punto e o distancia E-tabique. Realizaremos esta valoración en el PEC. En paciente sanos la valva anterior de la válvula mitral se aproxima al tabique IV e incluso alcanzándolo. La distancia entre la valva anterior y el septo IV al final de la diástole es el punto e. En pacientes con disfunción sistólica esta distancia está aumentada debido a la menor funcionalidad cardíaca. De este modo una distancia entre la valva y el septo IV >8mm se puede asociar a una FEVI reducida. Aun así este método tiene sus limitaciones puesto que no es aplicable en pacientes con IAo severa, valvulopatía mitral con movimiento restringido del velo anterior y en pacientes con miocardiopatía hipertrófica que tiene movimiento anterior sistólico de la válvula mitral.
- Doppler tisular. Utilizaremos este método en el P4C. Se valora la deformación cardíaca que estará disminuida en los pacientes con disfunción sistólica. Nos fijaremos en el anillo medial o lateral de la válvula mitral. Seleccionaremos el doppler tisular y lo colocaremos atravesando uno de estos dos anillos y posteriormente usaremos el doppler pulsado. Obtendremos una curva en la que la onda positiva se denominará onda s'. Si esta onda mide menos de 7mm podremos asociarla a una disfunción ventricular.

Debemos mencionar que la valoración semicuantitativa de la FEVI tiene que hacerse principalmente con los parámetros anteriormente mencionados (MAPSE, punto e y Doppler tisular) conjuntamente. No podemos fijarnos sólo en uno de ellos sino que son los tres juntos asociado a la valoración visual de la FEVI. En la realización de EPOCUS no vamos a aportar un % sino que diremos que tiene una FEVI reducida, preservada o en límite entre reducida y preservada.

## CONCLUSIÓN

La EPOCUS realizada por médicos no cardiólogos ha demostrado una muy buena correlación y mejor manejo de los pacientes a pie de cama. Como hemos mencionado previamente la valoración con EPOCUS debe realizarse por su médico responsable y siempre aplicando la valoración clínica y exploración física clásicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kellermann AL, Holley J. Emergency department sonography by emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 1990;8(5):469.
2. Sekiguchi H. Tools of the Trade: Point-of-Care Ultrasonography as a Stethoscope. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(1):68–87.
3. Adel W, Roushdy AM, Nabil M. Mitral annular plane systolic excursion-derived ejection fraction: a simple and valid tool in adult males with left ventricular systolic dysfunction. *Echocardiography.* 2016;33:179-84.
4. Wang J, Fang F, Yip GW et al. Quantification of left ventricular performance in different heart failure phenotypes by comprehensive ergometry stress echocardiography. *Int J Car-diol.* 2013;169:311-5.
5. Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
6. Savage RW, Underwood M. Cardiac ultrasound. En: Levitov AB, Dallas AP, Slonim AD, eds. *Bedside ultrasonography in clinical medicine.* New York: McGraw-Hill, 2011; p. 77-110.

### DEFINICIONES

- Hipertensión arterial resistente: Se define como la presión arterial que se mantiene por encima del objetivo terapéutico a pesar del uso de tres fármacos antihipertensivos de diferentes clases. Uno de los medicamentos debe ser un diurético. Todos deben estar prescritos a las dosis máximas recomendadas (o máximas toleradas). Se estima una prevalencia del 10% de los hipertensos tratados.
- Hipertensión arterial refractaria: Es la incapacidad para el control de la presión arterial a pesar del tratamiento a dosis máxima tolerada de al menos cinco medicamentos antihipertensivos, incluidos la clortalidona y la espironolactona. Representa al 3% de los pacientes con hipertensión resistente.
- Hipertensión arterial pseudorresistente: Es aquella condición de la presión arterial que simula ser hipertensión arterial resistente, sin serlo realmente. Sus causas con las siguientes:
  - Medición inexacta de la tensión arterial.
  - Mala adherencia terapéutica.
  - Tratamiento subóptimo.
  - Cumplimiento deficiente de las medidas higiénico-dietéticas (estilos de vida inadecuados, ingesta elevada de sodio, ...).
  - Hipertensión arterial de bata blanca

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipertensión arterial resistente son los siguientes:

- Hipervolemia / aumento del volumen intravascular.
- Niveles más altos de aldosterona que en la hipertensión arterial no resistente.
- Hiperactividad del sistema nervioso simpático.

### FACTORES POTENCIALMENTE REVERSIBLES EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

En la valoración de un paciente con hipertensión arterial resistente es necesario identificar si existen factores potencialmente reversibles que la estuvieran perpetuando. Los principales son:

- Tratamiento hipotensor subóptimo. Es fundamental valorar si existe fracaso en el control de la expansión del volumen intravascular por una dosificación diurética inadecuada.
- Estilos de vida y dieta inadecuados, destacando la obesidad, la dieta rica en sal, la inactividad física y el consumo de alcohol.
- Fármacos y sustancias que elevan la presión arterial (ver Tabla 1).

- Causas secundarias de hipertensión arterial; las principales pueden consultarse en la Tabla 2.

### **HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO**

En la evaluación clínica de un adulto con hipertensión arterial resistente siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de que exista un hiperaldosteronismo primario como causa secundaria de hipertensión arterial.

El hiperaldosteronismo primario afecta al 10-20% de los pacientes con hipertensión arterial resistente.

El hallazgo de una hipopotasemia inexplicable suele ser el dato analítico que genere la sospecha clínica de su existencia. No obstante, más del 50% de los pacientes son normopotasémicos.

Para su confirmación se requiere completar el estudio analítico con la determinación de la aldosterona plasmática (elevada o en límite alto de la normalidad), la actividad de renina plasmática (suprimida) y el cociente aldosterona/actividad renina (elevado).

### **ESTRATEGIA DE CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE**

Los pilares fundamentales a la hora de desarrollar una estrategia de control de la hipertensión arterial resistente deben incluir los siguientes aspectos:

- Identificar y tratar las causas secundarias.
- Suspender medicamentos que eleven la presión arterial (siempre que no sea perjudicial).
- Recetar cambios de estilo de vida hacia estilos saludables (ver Tabla 3).
- Abordar la falta de adherencia terapéutica.

### **MANEJO FARMACOLÓGICO GRADUAL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE EN ADULTOS**

- Paso 1: IECA/ARA-II + Calcioantagonista dihidropiridínico de acción prolongada (por ejemplo amlodipino) + diurético (tiazida en caso de filtrado glomerular (FG) >30 ml/min o de asa si FG <30 ml/min).
- Paso 2: En caso de insuficiente control de la tensión arterial con lo recomendado en el Paso 1, habría que valorar incrementar la potencia diurética.
  - Si el paciente toma hidroclorotiazida y presenta FG >30 ml/min, se recomienda cambiar a una tiazida más potente: Clortalidona (12,5-25 mg) o Indapamida (1,25-2,5 mg). Habría que valorar añadir un diurético de asa si existiesen signos persistentes de hipervolemia (por ejemplo Torasemida 2,5-5 mg), con objetivo de lograr un bloqueo secuencial de la nefrona.
  - Si el paciente toma hidroclorotiazida y presenta FG <30 ml/min, se recomienda cambiar a un diurético de asa.

En ambas situaciones es necesario vigilar la aparición de signos de hipovolemia, así como la función renal y la aparición de hipopotasemia e hiponatremia.

- Paso 3: En caso de insuficiente control de la tensión arterial con lo recomendado en el Paso 2, habría que añadir un cuarto fármaco: IECA/ARA-II + Ca-antagonista + diurético + ?.

Se recomienda añadir como cuarto fármaco un antagonista de los receptores mineralcorticoides (ARM):

- Espironolactona (12,5-50 mg al día). Sus principales efectos secundarios son la gineco-mastia, la hipersensibilidad mamaria y la disfunción eréctil.
- Eplerenona (25-50 mg una o dos veces al día). Es menos potente que la Espironolactona. No produce ginecomastia.

Los antagonistas de los receptores mineralcorticoides son especialmente útiles en este paso por los siguientes motivos:

- La Espironolactona ha demostrado ser superior a Bisoprolol o Doxazosina como cuarto fármaco.
- El hiperaldosteronismo primario está presente en el 10-20% de los pacientes con hipertensión arterial resistente.
- También han sido útiles en pacientes con niveles normales de aldosterona en plasma y orina; se especula que por un mejor control de la hipervolemia.

En caso de que no se pueda usar Espironolactona o Eplerenona, se recomienda utilizar un diurético ahorrador de potasio (Amiloride o Triamtereno).

Es necesario realizar controles bioquímicos para vigilar la función renal y la aparición de hiperpotasemia.

- Paso 4: En caso de insuficiente control de la tensión arterial con lo recomendado en el Paso 3, habría que añadir un quinto fármaco: IECA/ARA-II + Ca-antagonista + diurético + ARM + ?.

No hay mucha evidencia para guiar la elección de un quinto fármaco. Las posibilidades son las siguientes:

- Betabloqueantes, en caso de FC >70 lpm: Bisoprolol, Nebivolol, Carvedilol (alfa-beta bloqueante).
- Alfabloqueantes: Doxazosina de liberación prolongada 4-8 mg (una o dos veces al día).
- Vasodilatadores directos: Hidralazina (25-50 mg cada 8 h), Minoxidil.
- Alfa2 agonistas de acción central: Clonidina.

## OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- Denervación renal de los nervios simpáticos renales mediante ablación por radiofrecuencia o por ultrasonidos con catéter: sus resultados están siendo contradictorios.
- Estimulación de los barorreceptores del seno carotídeo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruilope LM, Rodríguez Sánchez E, Navarro García JA, et al. Resistant hypertension: new insights and therapeutic perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6:188-193.
2. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, et al. Resistant Hypertension: novel insights. *Curr Hyper-tens Rev* 2020; 16:61-72.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2018; 36:2284-2309.
4. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72:e53-e90.
5. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J* 2014; 35:3304-3312.
6. Yugar Toledo JC, Brunelli V, Vilela Martín JF, et al. Controlled versus uncontrolled resistant hypertension: are they in the same bag? *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:26.
7. Beaussier H, Boutouyrie P, Bobrie G, et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *J Hypertens* 2015; 33:2526-2433.
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393-1401.



TABLAS

Tabla 1. FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS CON CAPACIDAD PARA OCASIONAR HIPERTENSIÓN ARTERIAL O EXACERBAR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL YA EXISTENTE
Antiinflamatorios no esteroideos
Anticonceptivos orales
Antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)
Corticoesteroides
Descongestionantes nasales (fenilefrina, pseudoefedrina)
Algunos fármacos utilizados para perder peso: fentermina, dietilpropión
Antiácidos que contengan sodio
Eritropoyetina
Inmunosupresores: ciclosporina y tacrólimus
Cocaína
Metanfetamina
Estimulantes: metilfenidato, anfetaminas
Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina
Inhibidores de la angiogénesis: bevacizumab
Inhibidores de la tirosina quinasa: sunitinib, sorafenib

Tabla 2. CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL
Hiperaldosteronismo primario
Estenosis de la arteria renal: enfermedad arterioesclerótica, displasia fibromuscular (jóvenes)
Enfermedad renal crónica
Apnea obstructiva del sueño
Otras: feocromocitoma, enfermedad de Cushing, hiperparatiroidismo, coartación aórtica

Tabla 3. MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS RECOMENDADAS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE
Reducir ingesta de sodio (<2,4 g al día)
Aumentar la ingesta de potasio (salvo en el caso de enfermedad renal crónica e hiperpotasemia)
Perder peso en el caso de obesidad o de sobrepeso
Hacer ejercicio físico
Moderar el consumo de alcohol
Dormir al menos 6 horas al día de manera ininterrumpida

## CONGESTIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA, FISIOPATOLOGÍA Y VALORACIÓN CLÍNICA. **Daniel Roger Zapata**

---

La sobrecarga hídrica se relaciona con un aumento de morbimortalidad en diversos escenarios clínicos, incluida la insuficiencia cardíaca y en pacientes críticos. En pacientes hospitalizados por IC descompensada, la congestión persistente en el momento del alta confiere mayor probabilidad de reingreso y mortalidad. En un metanálisis que incluyó a 19.902 pacientes ingresados UCI, se encontró que el balance de líquidos acumulado después de 1 semana de estancia en la UCI en los no sobrevivientes era 4,4 L más que en los sobrevivientes. Un manejo restrictivo de líquidos se asoció con una menor mortalidad en comparación con la administración libre.

Los datos sugieren que la sobrecarga hídrica afecta negativamente a casi todos los aparatos y sistemas. Además, la contribución de la congestión venosa y la consiguiente alteración de la perfusión de órganos está ganando reconocimiento, desafiando el paradigma tradicional centrado en el flujo directo y cambiando el enfoque de la "capacidad de respuesta a los líquidos" a la "tolerancia a los líquidos".

### FISIOPATOLOGÍA DE LA CONGESTIÓN

- Composición corporal y movimiento de fluidos: En un hombre adulto de 70 kg, el agua corporal total es aproximadamente el 60% del peso corporal, unos 42 litros. El líquido corporal total se distribuye principalmente entre dos compartimentos, el líquido extracelular (1/3) y el líquido intracelular (2/3). El líquido extracelular se divide en líquido intersticial (3/4) y plasma sanguíneo (1/4).

El plasma es la parte no celular de la sangre. Intercambia sustancias continuamente con el líquido intersticial a través de los poros de las membranas capilares. Estos poros son muy permeables a casi todos los solutos del líquido extracelular, excepto a las proteínas. Por lo tanto, los líquidos extracelulares se mezclan constantemente, por lo que el plasma y los líquidos intersticiales tienen aproximadamente la misma composición, excepto las proteínas, que tienen una mayor concentración en el plasma. La carga de las proteínas es negativa, lo que determina que la concentración de iones cargados positivamente (cationes) sea ligeramente mayor (aproximadamente 2%) en el plasma que en el líquido intersticial (efecto Donnan).

El líquido intracelular está separado del líquido extracelular por una membrana que es altamente permeable al agua pero no a la mayoría de los electrolitos del cuerpo. A diferencia del líquido extracelular, el líquido intracelular contiene sólo pequeñas cantidades de iones de sodio y cloruro y casi ningún ión de calcio.

Son dos las fuerzas principales que determinan si el líquido corporal se mueve desde el plasma al espacio intersticial o en el sentido contrario, las conocidas como fuerzas de Starling: la presión hidrostática (capilar e intersticial), que

favorece la salida de volumen desde el espacio con mayor presión, y la presión oncótica (capilar e intersticial), que favorece el movimiento de fluidos hacia el espacio con mayor presión.

- Estructura del espacio intersticial: Contiene dos tipos principales de estructuras sólidas:
  - Haces de fibras de colágeno: se extienden largas distancias en el intersticio. Son extremadamente fuertes y proporcionan la mayor parte de la resistencia a la tensión de los tejidos.
  - Filamentos de proteoglicanos: son moléculas extremadamente delgadas, enrolladas o retorcidas, compuestas por aproximadamente un 98 % de ácido hialurónico.

El líquido del intersticio se deriva por filtración y difusión desde los capilares. Queda atrapado principalmente en los diminutos espacios entre los filamentos de proteoglicanos. En este entorno las moléculas de agua no fluyen libremente, sino que se mueven por difusión entre los diferentes filamentos de proteoglicanos, lo que confiere características de un gel. Habitualmente casi todo el volumen del intersticio está atrapado dentro del gel tisular, aunque ocasionalmente está presente en pequeños riachuelos de líquido, libre de moléculas de proteoglicanos y, por lo tanto, que puede fluir libremente. Cuando los tejidos desarrollan edema, estas pequeñas bolsas de líquido libre son capaces de expandirse enormemente, pudiendo llegar a representar más de la mitad del espacio intersticial.

En circunstancias normales, el sumatorio total de las fuerzas de Starling es positivo, lo que resulta en una filtración neta de fluido a través de los capilares hacia en el intersticio en la mayoría de tejidos, si bien la presión oncótica plasmática evita una pérdida significativa de volumen.

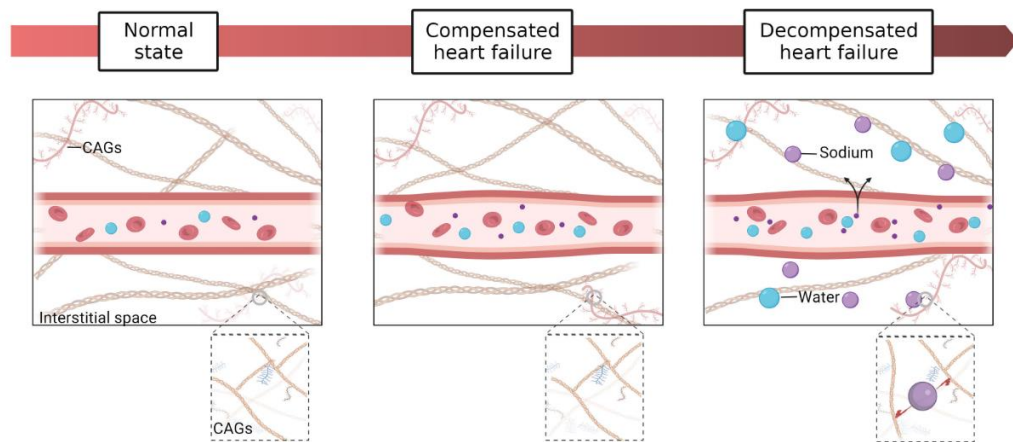
Los vasos linfáticos desempeñan un papel fundamental en la regulación del volumen del espacio intersticial. Además de eliminar el exceso de líquido, destaca la función de retirar las proteínas que consiguen filtrarse a través de los capilares. Cuando su función se ve deteriorada, como resultado de bloqueo o destrucción, el edema puede volverse especialmente grave o difícil de tratar, dado que las proteínas plasmáticas filtradas al espacio intersticial aumentan la presión oncótica en este compartimento y no pueden ser eliminadas por otros medios.

- Congestión en el paciente con insuficiencia cardíaca: La característica definitoria de la insuficiencia cardíaca es el aumento de las presiones de llenado de las cavidades, lo que habitualmente resulta en la acumulación de fluido en el espacio intravascular y extravascular.

Sin embargo, congestión no es sinónimo de sobrecarga de fluido; el aumento de la presión en las cavidades cardíacas no siempre se asocia con un aumento del volumen intravascular total y viceversa. En pacientes con insuficiencia cardíaca la congestión y la sobrecarga de volumen resultan de mecanismos diferentes y se interrelacionan de manera compleja. La disfunción cardíaca provoca un aumento de las presiones intravascular de manera retrógrada y una redistribución del volumen intravascular. La disminución del gasto

cardíaco provoca la activación de diferentes mecanismos neurohormonales (activación adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona), que tiene como objetivo mantener el volumen circulante y una adecuada perfusión tisular. Estas respuestas son fisiológicas en su inicio, pero su perpetuación en el tiempo es responsable de la sobrecarga hidrosalina.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el primer evento que se puede detectar es un aumento de la congestión intravascular. En la insuficiencia cardíaca compensada, la redistribución de volumen secundaria al aumento de presiones se produce en los capilares un aumento de la presión hidrostática y disminución relativa de la presión oncótica, aunque en este punto los mecanismos compensatorios son capaces de mantener un equilibrio y el paciente se mantiene asintomático. Cuando la sobrecarga de fluido se vuelve significativa, a la congestión intravascular se le suma la congestión tisular, con el desarrollo de sintomatología propia de la IC, situación que se conoce como insuficiencia cardíaca descompensada.



En la mayoría de los pacientes con IC encontramos tanto congestión intravascular como tisular. Sin embargo, de cara a la personalización del tratamiento y el pronóstico de nuestros pacientes, resulta útil la distinción de ambas situaciones en la práctica clínica.

### VALORACIÓN DE LA CONGESTIÓN

Existen múltiples métodos para valorar la sobrecarga de volumen (anamnesis, exploración física, biomarcadores, bioimpedancia, radiografía, ecografía...), pero todos ellos presentan limitaciones. La mayoría de consensos abogan por una aproximación multiparamétrica, que permita valorar de la manera más precisa posible a nuestros pacientes y ajustar el objetivo de tratamiento a sus necesidades.

- Anamnesis y exploración física: Dado que la congestión hemodinámica puede existir en ausencia de congestión tisular, y por tanto en ausencia de clínica, es de esperar que la sensibilidad de los hallazgos clínicos sea inferior a lo deseable. En un estudio que incluía a 50 pacientes con IC con FEVI reducida, la sensibilidad combinada de crepitantes, edema y aumento de presión venosa yugular fue de únicamente el 58%, comparada con mediciones ecográficas estándar de congestión intravascular. En un

metanálisis de 22 estudios, la sensibilidad de hallazgos clínicos clásicos también fueron bajas: ortopnea (50%), edema (51%), presión venosa yugular (39%), tercer ruido (13%), crepitantes (60%). En conclusión, la sintomatología y hallazgos físicos son útiles cuando están presentes, pero su ausencia no excluye congestión.

- Bioimpedancia: Está demostrado que en pacientes con IC la bioimpedancia es capaz de reflejar de manera fiable los cambios en el estado de hidratación, se correlaciona con los parámetros ecocardiográficos, los niveles de péptidos natriuréticos y predice la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, una limitación clave es su incapacidad para detectar la ubicación de la expansión del volumen extracelular (derrame pleural, edema pulmonar, ascitis, congestión venosa...). En diferentes estudios, su empleo en el manejo clínico no ha demostrado ser superior en comparación con la atención estándar.

- Péptidos natriuréticos: Los péptidos natriuréticos actúan como mecanismo fisiológico de defensa contra la congestión. Se sintetizan en el miocardio como prohormonas inactivas ante el aumento de la presión transmural en las cavidades cardíacas, requiriendo de la eliminación de péptidos de señalización para su realizar su función biológica. Su acción se manifiesta a diferentes niveles: en el glomérulo causan dilatación de la arteriola aferente y constricción de la eferente, con el aumento consecuente del filtrado glomerular, a nivel tubular inhibe la reabsorción de sodio, aumentando la natriuresis, aumenta la actividad vagal, lo que mejora el gasto cardíaco, tiene efecto antiproliferativo y supresivo del remodelado vascular, reduce el apetito hídrico y por la sal...

Su valor fundamental en la insuficiencia cardíaca es en el proceso diagnóstico. Niveles elevados de ProBNP tiene una elevada sensibilidad para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca aguda (NT-ProBNP > 300 pg/ml). Sin embargo, su especificidad es mucho menor, dado que existen numerosas causas diferentes a la IC que pueden elevarlo, tanto cardíacas (taquiarritmias, miocarditis, síndrome coronario agudo...) como no cardíacas (edad elevada, insuficiencia renal, tromboembolismo pulmonar, infecciones graves...).

Aunque se consideran un estándar en la valoración de la congestión intravascular, tras numerosos estudios parece claro que no mantiene una buena correlación con la congestión tisular. Una elevación de sus niveles, por si misma, no refleja un aumento del volumen intersticial, o lo que es lo mismo, no indica que una situación de insuficiencia cardíaca descompensada. Hasta el momento, todos los estudios que han tratado de demostrar alguna ventaja en la terapia guiada por péptidos natriuréticos frente a únicamente valoración clínica han fracasado.

- Antígeno carbohidrato 125 (CA125): Se trata de una glicoproteína transmembrana de alto peso molecular sintetizada por las células epiteliales serosas y que es liberada al torrente sanguíneo ante un estímulo de aumento de presión hidrostática.

No es un marcador específico en IC, dado que varios tipos de cáncer (ovario, pulmón, mama, mesotelioma...) y patologías que afecten a cualquier cavidad serosa (síndrome nefrótico, cirrosis, enfermedad inflamatoria pélvica...) pueden provocar su elevación. Sin embargo, en pacientes con IC ha demostrado tener muy buena asociación en el componente de congestión

tisular. Además, sus niveles descienden en paralelo con la intensificación del tratamiento diurético y la descongestión, lo que lo convierte en un marcador interesante para el seguimiento y titulación de la medicación.

Ambos marcadores aluden a fenómenos fisiopatológicos diferentes pero complementarios. Mientras el ProBNP refleja el aumento de presión en las cavidades, y en contexto de descompensación puede ser útil fundamentalmente en paciente eurolémicos y con predominio izquierdo, el CA125 es un marcador de congestión tisular, lo que lo convierte especialmente útil en IC derecha.

- Radiografía: La radiografía torácica forma parte del arsenal clínico habitual en la valoración inicial del paciente con sospecha de congestión tisular, aunque su sensibilidad es mejorable. En diferentes reportes se ha objetivado que hasta el 20% de los pacientes con congestión presentan una radiografía torácica sin alteraciones.

Aunque sigue siendo útil por su amplia disponibilidad, actualmente alternativas como la ecografía pulmonar se muestran superiores en todos los sentidos: mayor sensibilidad (91.8% vs 76.5%), especificidad (92.3% vs 87%) y ausencia de radiación.

- Ecografía: La valoración ecográfica integral de los pacientes con insuficiencia cardíaca trata de integrar los diferentes compartimentos implicados, en los que se incluyen la “bomba”, las “cañerías” y las “fugas”.
  - Bomba (corazón): mediante un ecocardiograma reglado.
  - Cañerías (congestión intravascular): mediante la medicación de la vena cava inferior, vena suprahepáticas, circulación renal... En los últimos años se ha tratado de integrar estos componentes mediante el protocolo VexUS.
  - Fugas (congestión tisular): mediante ecografía pulmonar y valoración del líquido libre intra-abdominal.

La pormenorización de los diferentes hallazgos ecográficos escapa al objetivo de este capítulo, sin embargo, sí nos detendremos en el papel de la ecografía de la vena cava inferior para estimar la congestión intravascular, dado que es una técnica ampliamente utilizada en la práctica clínica debido a su disponibilidad y sencillez.

- Ecografía de vena cava inferior: La presión venosa en la aurícula derecha es la piedra angular en la valoración de la congestión intravascular; en ausencia de obstrucción en la VCI es equivalente a la presión venosa central (PVC). El gold standard para su valoración es el catéter venoso central, pero debido a su invasividad no solemos emplearlo en nuestra práctica clínica. En este contexto, la ecografía de la vena cava inferior se ha valorado como una alternativa no invasiva para la valoración de la presión venosa central. En la valoración de la vena cava inferior mediante ecografía clínica fundamentalmente se tienen en cuenta dos medicaciones: el diámetro del vaso, considerándose por convenio dilatada si es mayor de 20 mm, y su colapsabilidad, que es el cambio de diámetro que experimenta durante el ciclo respiratorio, considerándose reducida cuando este disminuye menos de un 50% durante la inspiración.

Además de las variaciones fisiológicas que experimenta, existen múltiples escenarios clínicos que pueden dificultar la interpretación de la

observaciones realizadas: volumen intravascular, cambios en la presión intratorácica (aumento de esfuerzo respiratorio, neumotórax...), cambios en la presión intraabdominal (síndrome compartimental, ascitis, masas, embarazo...), capacitancia de la vena cava inferior (aumentada de manera fisiológica en niños y atletas), función cardíaca...

Por este motivo, aunque técnicamente sea fácilmente aplicable, su uso para la toma de decisiones clínicas es compleja, dado que requiere de un conocimiento preciso de la fisiopatología implicada.

En un contexto clínico compatible, de manera práctica la ecografía de vena cava inferior nos ayuda a tomar decisiones fundamentalmente en sus valores extremos:

- Pequeño calibre (< 10mm) y elevada colapsabilidad (> 50%): altamente sugestivo de una situación de bajo volumen intravascular, lo que supone que la sobrecarga intravascular sea prácticamente descartable.
- Dilatada (>21mm) y no colapsable (<10%): es sugestivo de sobrecarga intravascular en el contexto clínico adecuado, aunque no descarta otras posibles causas.

En cuanto al protocolo VEXUS, ha demostrado predecir riesgo de reingreso y mortalidad en pacientes con IC. Sin embargo, aún no ha demostrado ser superior al resto de valoraciones en el seguimiento de estos pacientes, a pesar de añadir una considerable complejidad.

#### Bibliografía

1. Iwakura K, Onishi T. A practical guide to the lung ultrasound for the assessment of congestive heart failure. *J Echocardiogr.* diciembre de 2021;19(4):195-204.
2. Núñez J, De La Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen car-bohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail.* septiem-bre de 2021;23(9):1445-57.
3. De La Espriella R, Cobo M, Santas E, Verbrugge FH, Fudim M, Girerd N, et al. Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Rev Esp Car-diol Engl Ed.* enero de 2023;76(1):47-57.
4. Eltayeb M, Squire I, Sze S. Biomarkers in heart failure: a focus on natriuretic peptides. *Heart.* 6 de septiembre de 2023;heartjnl-2020-318553.
5. Feng R, Zhang Z, Fan Q. Carbohydrate antigen 125 in congestive heart failure: ready for clinical application? *Front Oncol.* 31 de octubre de 2023;13:1161723.
6. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Con-gestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* octubre de 2020;17(10):641-55.
7. Koratala A, Ronco C, Kazory A. Diagnosis of Fluid Overload: From Conventional to Con-temporary Concepts. *Cardiorenal Med.* 2022;12(4):141-54.
8. Di Nicolò P, Tavazzi G, Nannoni L, Corradi F. Inferior Vena Cava Ultrasonography for Vo-lume Status Evaluation: An Intriguing Promise Never Fulfilled. *J Clin Med.* 13 de marzo de 2023;12(6):2217.

9. Kaptein EM, Kaptein MJ. Inferior vena cava ultrasound and other techniques for assessment of intravascular and extravascular volume: an update. *Clin Kidney J.* 31 de octubre de 2023;16(11):1861-77.
10. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail.* abril de 2018;6(4):273-85.
11. Ilieșiu AM, Hodorogea AS, Balahura AM, Bădilă E. Non-Invasive Assessment of Congestion by Cardiovascular and Pulmonary Ultrasound and Biomarkers in Heart Failure. *Diagnostics.* 12 de abril de 2022;12(4):962.
12. Pugliese NR, Pellicori P, Filidei F, Del Punta L, De Biase N, Balletti A, et al. The incremental value of multi-organ assessment of congestion using ultrasound in outpatients with heart failure. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 21 de junio de 2023;24(7):961-71.



## HIPONATREMIA E INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA.

**Sandra Scarleth Mendoza Lizardo**

La hiponatremia, definida como una concentración de sodio sérico (natremia) <135 mmol/L, es el trastorno hidroelectrolítico más común en la práctica clínica. La hiponatremia está presente en el 15-20% de los ingresos hospitalarios urgentes y en hasta el 20% de los pacientes críticos. Los síntomas clínicos de hiponatremia tienen un amplio espectro, desde sutiles hasta graves o incluso potencialmente letales. La hiponatremia se asocia a mayor mortalidad, morbilidad y duración de la estancia hospitalaria en pacientes con varias enfermedades.<sup>1</sup>

### CLASIFICACIÓN

La hiponatremia puede clasificarse según diferentes parámetros, como la natremia, la velocidad de desarrollo, la gravedad de los síntomas, la osmolalidad sérica y el estado del volumen del paciente. (Tabla 1). Las estrategias de tratamiento se han clasificado de acuerdo con combinaciones de estos criterios.<sup>1</sup>

Categoría	LEC	LIC	Agua corporal total	Sodio corporal total	Causas y síndromes asociados
Hipertónica: redistributiva	↑	↓	=	=	Hiperglucemia, manitol
Isotónica: pseudohiponatremia	=	=	=	= ó ↓	Hiperproteinemia, hiperlipidemia
Hipotónica					
- Hipovolémica o deplecional	↓	↓	↓	↓↓	Depleción de agua y sal: diarrea, diuréticos
- Euvolémica	= ó ↑	=	↑	=	SIADH, hipocorticismo, hipotiroidismo
- Hipervolémica o dilucional	↑↑	=	↑↑	= ó ↑	Edema: IC, cirrosis, IR

Tabla 1. Clasificación de la hiponatremia.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La hiponatremia es un predictor de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), independientemente del grado de descenso del sodio por debajo del punto de corte. Aunque aún no hay una comprensión completa de los procesos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de hiponatremia, la explicación de esta asociación está relacionada, principalmente, con los efectos secundarios de la terapia diurética y el grado de activación neurohumoral. (Figura 1).<sup>2</sup>

Dentro de la amplia gama de alteraciones del sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y otras vías neurohormonales, la liberación de arginina-vasopresina (AVP) parece ser el estímulo primario para el desarrollo de hiponatremia en los pacientes con IC.<sup>2</sup>

El segundo gran mecanismo implicado en el desarrollo de hiponatremia en pacientes con IC es el uso de diuréticos. (Figura 2.) Aproximadamente un 85-100 % de los pacientes agudamente descompensados y un 16-35 % de los asintomáticos con deterioro de la función ventricular reciben tratamiento diurético. Aunque la incidencia de hiponatremia es mayor con el uso de diuréticos tiazídicos (aproximadamente el 63 % de los casos frente a sólo el 6 % en los que reciben diuréticos de asa), los diuréticos en general producen hiponatremia mediante 3 mecanismos: a) el bloqueo de la reabsorción tubular de sodio y cloro en el túbulo distal, limitando la generación de un fluido hipotónico, lo que impide diluir; b) la disminución de la filtración glomerular debida a contracción del volumen con alteración de la capacidad para reabsorber solutos, y c) la estimulación de AVP dada por la depleción de volumen.<sup>2</sup>

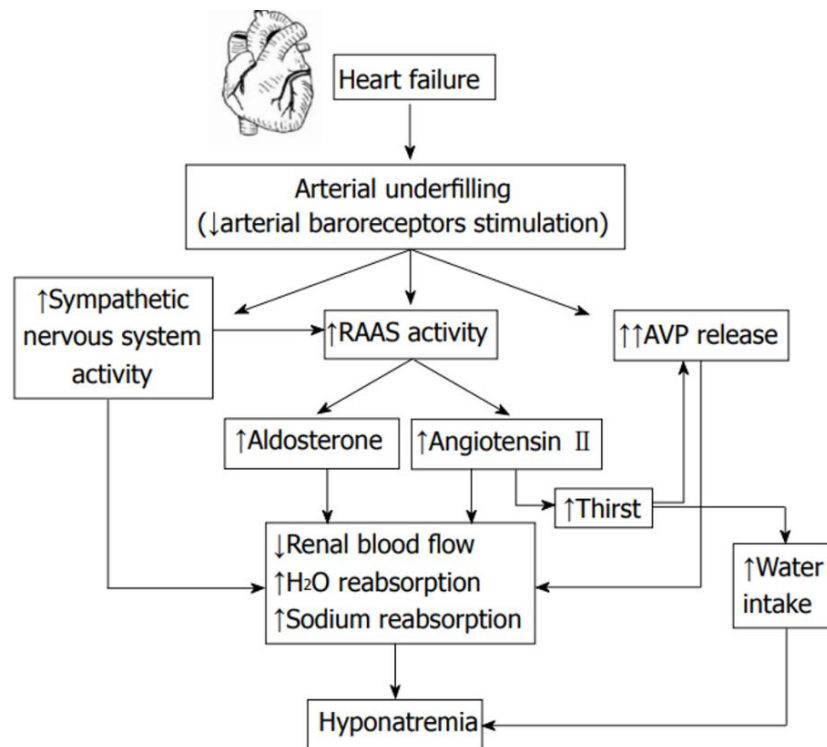


Figura 1. Fisiopatología de la hiponatremia en la IC.

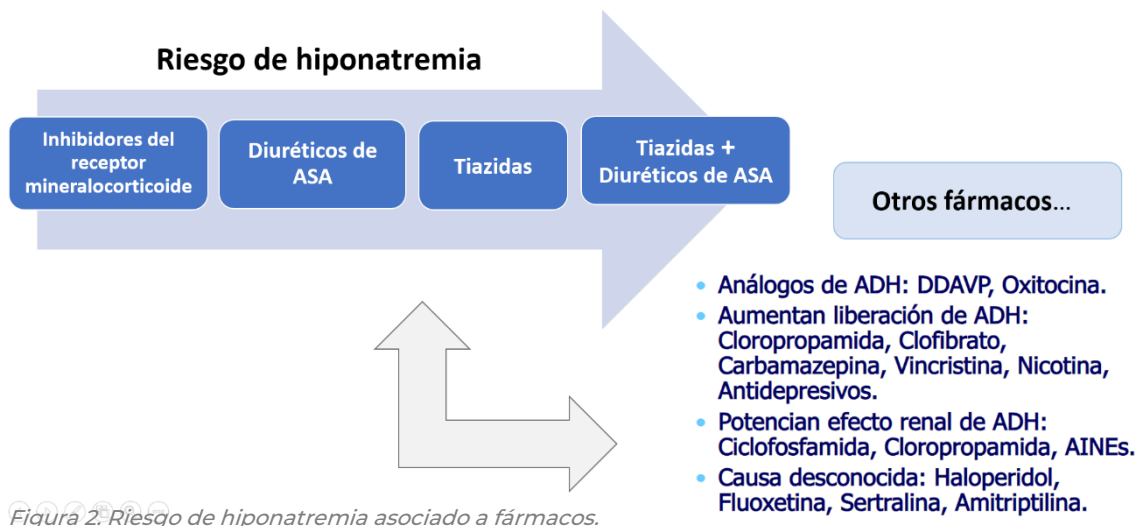


Figura 2. Riesgo de hiponatremia asociado a fármacos.

## **¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE LA HIPONATREMIA EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA?**

La hiponatremia es frecuente en la IC y puede hallarse en hasta un 30% de los pacientes ingresados por IC. Refleja la activación neurohormonal y es un importante marcador independiente de mal pronóstico en pacientes con IC aguda o crónica. Dado que la patogénesis de la hiponatremia en la IC está relacionada con la dilución, es decir, está causada por retención de agua inducida por la secreción aumentada de vasopresina, el tratamiento se basa en la restricción de agua, tratamiento diurético y antagonistas de la vasopresina.<sup>3</sup>

La mortalidad de los pacientes hospitalizados con hiponatremia es mayor en comparación con aquellos sin hiponatremia, (16% vs 8% respectivamente). Ajustando por paciente y características propias al ingreso mediante análisis por regresión logística, el ingreso por hiponatremia es un factor predictor de mortalidad (RR: 1,95).<sup>4</sup>

La hiponatremia severa se asocia con aún mayor mortalidad, esto se ha atribuido a la severidad de la enfermedad subyacente causando los valores bajos de natremia.<sup>4</sup>

La hiponatremia se ha asociado de manera independiente a peor pronóstico no solo durante el ingreso, además del largo plazo en los pacientes ingresados por IC.<sup>5</sup>

## **EFFECTIVIDAD DE LA UREA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA E IC**

Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la hiponatremia en la IC (restricción hídrica, suero salino hipertónico y tolvaptán) tienen limitaciones en su eficacia, en su seguridad o en ambas. El suero salino hipertónico puede empeorar la sobrecarga hídrica. Por su parte, la restricción hídrica es segura, pero presenta problemas de cumplimiento y de eficacia.<sup>6,7</sup>

Otra alternativa en estos pacientes es el uso de tolvaptán, que actúa como un inhibidor competitivo de los receptores de la vasopresina tipo 2. Este fármaco ha demostrado en los estudios SALT y SALTWATER un aumento de los niveles de sodio en pacientes con hiponatremia por SIADH.<sup>8,9</sup>

La disminución del gasto cardíaco y del llenado arterial en la IC se traduce en una activación neurohormonal del sistema nervioso simpático (SNS), del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y en una mayor liberación de hormona antidiurética (ADH). En consecuencia, esto se traduce en la aparición de hiponatremia.<sup>10</sup>

Teniendo en cuenta que la urea actúa como un diurético osmótico, se ha propuesto el uso de urea oral como alternativa para el tratamiento de la hiponatremia en la IC.

La urea es un diurético osmótico, no tóxico y de bajo coste. Su mecanismo de acción consiste en un aumento de su concentración en la médula renal, lo que determina una mayor extracción pasiva de agua en el asa descendente y, por tanto, un aumento en la concentración de sodio en el asa ascendente, que es selectivamente permeable al cloruro sódico. Esta mayor concentración de sodio en el asa ascendente produce una mejor difusión pasiva al intersticio de sodio, y de esta forma se disminuyen sus

pérdidas por la orina. (Figura 3). Además, al tratarse de un diurético osmótico, aumenta la osmolaridad de la orina, lo que produce la excreción de agua por efecto de arrastre.<sup>11</sup>

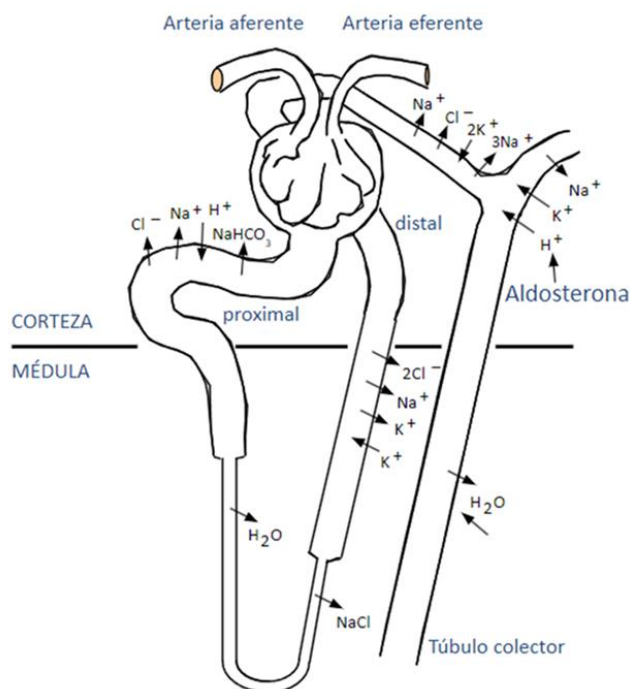


Figura 3. Mecanismo de acción de la urea

En un estudio observacional realizado en España se evaluó la eficacia del tratamiento con urea oral para normalizar los niveles de sodio sérico en los pacientes ingresados por IC e hiponatremia. El tratamiento se inició con dosis de 15 g/24 h, requiriéndose en ocasiones incrementos graduales de la dosis para alcanzar niveles normales de sodio. El tiempo hasta normalizarse los niveles de sodio fue de una media de 5 días, resultado similar y comparable a estudios publicados de pacientes tratados con tolvaptán. El aumento de la concentración de sodio con urea oral en pacientes con IC en general fue más lento que el documentado en series de tratamiento para SIADH.<sup>12</sup>

El tratamiento con urea oral añadido al tratamiento estándar durante cortos periodos de tiempo es seguro y eficaz para corregirla natremia en pacientes con IC hipervolémica con hiponatremia. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados y controlados para confirmar el beneficio de la urea oral en pacientes con IC e hiponatremia.<sup>12</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología* 2017; 37 (4): 370 – 380.
2. González G, Silva D, Comín J. La hiponatremia en la insuficiencia cardíaca: Fisiopatología y enfoque farmacológico. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(Supl.2):10-14.
3. T.A. McDonagh et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Desarrollada con la colaboración especial de la Heart Failure

- Association (HFA) de la ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523.e1–523.e114e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.027>
4. Terzian c, Frye e, Piotrowski z. Admission Hyponatremia in the Elderly: Factors Influencing Prognosis. *JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE*, 1994, 9: 89-91.
  5. Sanae Hamaguchi, Shintaro Kinugawa, Miyuki Tsuchihashi-Makaya, Shouji Matsushima, Mamoru Sakakibara, Naoki Ishimori, Daisuke Goto, Hiroyuki Tsutsui. Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. *Journal of Cardiology*, 2014;63(3):182-188.
  6. Sorodoc V, Asaftei A, Puha G, Ceasovschih A, Lionte C, Sîrbu O, et al. Management of hyponatremia in heart failure: Practical considerations. *J Pers Med.*2023;13:140.
  7. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA, Chiong JR, et al. Current management of hyponatremia in acute heart failure: A report from the Hypona-tremia Registry for Patients with Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005261.
  8. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:725–32.
  9. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, et al. Rapidity of correction of hyponatremia due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following tolvaptan. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:772–82.
  10. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Krmastinos DT, Gheorghide M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14:59 – 63.
  11. Rondon-Berrios H. Urea for chronic hyponatremia. *Blood Purif.* 2020; 49:212–8.
  12. Á. Martínez González, P. Rodeiro Escobar, J. Llopiz Castedo et al. Efectividad de la administración de urea para el tratamiento de la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca. *Medicina Clínica* 2024; 162:56–59.

### **SOBRECARGA HIDROSALINA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA**

La sobrecarga hidrosalina es la responsable, tanto de la mayoría de los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca, como de la progresión de la enfermedad. Para su abordaje es necesario una visión multiparamétrica, incluyendo datos clínicos, pruebas de imagen y biomarcadores.

Entre las opciones de tratamiento disponemos de distintos grupos de fármacos: los diuréticos del asa, los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica, los antagonistas de los receptores mineralocorticoides y los acuaréticos.

Los diuréticos del asa son el principal pilar de tratamiento, siendo la furosemida el fármaco más utilizado. Entre sus carencias se encuentra una biodisponibilidad muy variable por vía oral; sin embargo, el estudio TRANSFORM-HF no mostró diferencias en los beneficios clínicos a largo plazo entre furosemida y torasemida. Respecto a su dosificación, el estudio DOSE-HF compara dos estrategias diferentes. Por un lado, furosemida intravenosa en 2 bolos diarios frente a perfusión continua, sin encontrar diferencias significativas; y por otro, dosis bajas (equivalentes a la dosis oral previa del paciente) o altas (2,5 veces la dosis oral previa) de furosemida. La estrategia de dosis altas se asoció a mayor disminución de la sintomatología y pérdida neta de fluidos a las 72 horas, a expensas de un empeoramiento transitorio de la función renal.

Los diuréticos tiazídicos inhiben el cotransportador de sodio-cloruro en el túbulo contorneado distal, teniendo un papel importante en la resistencia a diuréticos del asa, que producen un aumento compensatorio de la reabsorción de sodio y agua en los segmentos distales. En el estudio CLOROTIC los participantes que recibieron hidroclorotiazida y furosemida frente a los que sólo recibieron furosemida experimentaron una mayor descongestión a las 72 horas, a expensas de una mayor hipopotasemia y más deterioro de la función renal, sin peor pronóstico. Recientemente un subestudio del CLOROTIC muestra que el tratamiento diurético combinado con tiazidas es eficaz y seguro en todo el espectro de la función renal.

Dentro de los inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica destaca la acetazolamida. El ensayo clínico ADVOR mostró que la adición de acetazolamida intravenosa al tratamiento con diuréticos de asa daba lugar en una mayor descongestión, natriuresis y diuresis a corto plazo, aunque no redujo las hospitalizaciones y ni la mortalidad.

Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides tienen un efecto controvertido sobre la respuesta diurética en la insuficiencia cardiaca aguda. El ensayo ATHENA-HF, mostró resultados neutros. Entre sus limitaciones se encuentran una duración de 96 horas y posibilidad de que los participantes del

grupo placebo mantuviesen su tratamiento habitual con espironolactona a dosis bajas.

Por último, tenemos los acuaréticos, destacando el tolvaptan. Disponemos de diversos ensayos clínicos como el EVEREST, el TACTICS-HF y el SECRET-HF, que muestran una reducción de peso y una diuresis significativamente superior en comparación con placebo a corto plazo. Sin embargo, su uso no se tradujo en beneficios de mortalidad o rehospitalización. Es un fármaco seguro que no produce cambios hemodinámicos significativos, y que puede administrarse de forma segura y eficaz en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Otros métodos de los que disponemos para enfrentar la sobrecarga hidrosalina son la furosemida con suero salino hipertónico, cuyo uso está limitado por la necesidad de emplear dosis muy elevadas de furosemida y la heterogeneidad en las concentraciones de cloruro sódico utilizado en los diversos ensayos.

Antes de comenzar el tratamiento se debe hacer una adecuada aproximación diagnóstica, una correcta valoración de la situación renal y hemodinámica, teniendo en cuenta la gravedad y el tratamiento habitual previo.

Si el paciente no tomaba tratamiento diurético previamente, un bolo de furosemida de 20-40 mg intravenoso sería adecuado; en cambio si recibía tratamiento con diuréticos del asa se debería doblar su dosis habitual vía intravenosa. Hay que tener en cuenta que pacientes con enfermedad renal crónica avanzada presentan menor respuesta diurética y puede ser necesario doblar o incluso triplicar la dosis de diurético.

Para valorar la respuesta diurética se realizan análisis de orina a las 2, 6 y 12 horas. Si la respuesta es adecuada se mantiene la misma dosis cada 12 horas; si es insuficiente (sodio urinario menor de 70 mmol/l o 100 -150 ml) se deberá doblar la dosis de furosemida (administrada cada 12 horas o en perfusión continua) o realizar un bloqueo secuencial de la nefrona. Se recomienda priorizar una tiazida si la dosis previa de furosemida era mayor de 80 mg/día en ausencia de hiponatremia o acetazolamida en casos de hipocloremia o valores elevados de bicarbonato.

A las 24 horas, si la evolución es favorable, puede iniciarse una desescalada progresiva de diuréticos. Si la respuesta diurética es inadecuada (< 100 ml/h) se recomienda doblar la dosis de furosemida manteniendo en bloqueo secuencial de la nefrona. A las 48 horas, en caso de ser necesario, se podría asociar un tercer diurético y a las 72 horas el cuarto o suero salino hipertónico. Si persiste la refractariedad, tras descartar causas corregibles, debería plantearse el uso de técnicas de ultrafiltración o medidas paliativas.

#### **OPTIMIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FEVI PRESERVADA**

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida se basa en la combinación de 4 clases de fármacos: inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)- inhibidores de la enzima convertidores de angiotensina (IECAS)- antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del

cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2). Sin embargo, tanto su introducción como su ajuste son difíciles y no están protocolizados.

Los objetivos en la introducción del tratamiento deben ser un inicio temprano de los 4 fármacos a dosis bajas y una titulación lo más breve posible, garantizando alcanzar la dosis objetivo a los 30 días, ya que es el factor más importante para reducir la mortalidad.

Los fármacos se deben introducir a  $\frac{1}{4}$  de la dosis objetivo, excepto el SGLT2 que puede comenzarse con la dosis completa. En el caso de tratamiento incompleto, se aconseja mantener los fármacos recomendados, añadir los que falten, cambiar los IECA por ARNI, reducir los diuréticos y suspender aquella medicación que pueda comprometer el tratamiento, si es posible.

Para pacientes con edad avanzada (> 75 años) frágiles se recomienda iniciar con SGLT2 y ARNI/IECA, introduciendo posteriormente un betabloqueante (<7 días) y en último lugar un ARM, (<14 días). Los trastornos del ritmo asociados pueden tener repercusiones en la estrategia de ajuste del tratamiento, ya que, para los pacientes con taquicardia ventricular o extrasístoles ventriculares, los betabloqueantes deben introducirse como primer paso del tratamiento,

Se debe hacer un seguimiento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial después de cada cambio de medicación, además de un análisis de sangre en un plazo de 7 días tras una modificación del tratamiento, con vigilancia estrecha de la función renal y el potasio.

Las principales limitaciones son el empeoramiento de la función renal, hipotensión, bradicardia, alteraciones iónicas e infecciones del tracto urinario en portadores de sonda vesical. La congestión no debe retardar la optimización del tratamiento, exceptuando los betabloqueantes.

A nivel de eficacia, no se han efectuado estudios comparativos directos excepto en ANRI frente a IECA. Sí se ha evaluado la eficacia comparativa de diferentes tratamientos combinados para la insuficiencia cardiaca en un metaanálisis de 75 ensayos clínicos aleatorizados, siendo la opción que más reduce la mortalidad, teniendo cada uno de los fármacos una repercusión independiente en los resultados.

#### **INHIBICIÓN DUAL DEL SGLT1 Y SGLT2: ALGO MÁS QUE SU SUMA**

La evolución en el tratamiento de la diabetes, cambiando de una visión glucocéntrica a un abordaje que incluye todo el espectro cardiometabólico, junto con el desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos con un marcado beneficio cardiovascular, ha supuesto una disrupción en dicha patología. Los receptores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT) pueden ser de distintos tipos. Los SGLT1-6 son los más importantes y los receptores SGLT1 y SGLT2 los más estudiados.

Los SGLT2 son responsables del 90% de la reabsorción de glucosa a nivel renal y los receptores SGLT1 son responsables del 10% restante, encargándose además de la absorción de glucosa a nivel intestinal, estando también presentes en el sistema nervioso central y el miocardio. La ausencia de SGLT1 es incompatible con la vida,



pero su menor expresión parece aportar ciertos beneficios, como una resistencia al daño tras isquemia/reperfusión y a un efecto protector sobre la diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca. Por ello, se plantea la hipótesis de si su atenuación parcial podría imitar dicha protección.

La acción de los ISGLT 1-2 (sotaglifozina) a nivel intestinal reduce la hiperglucemia posprandial, reconocido factor de riesgo para la insuficiencia cardiaca, genera la llegada de más glucosa al colon, dando lugar a alteraciones en el microbioma y estimula la producción de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) que está relacionado con estabilización de la placa y enlentecimiento del crecimiento trombótico. También disminuye el metabolito n-óxido de trimetilamina (TMAO), asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. Entre sus limitaciones se encuentra la experiencia limitada en comparación con los iSGLT2, ya que los efectos adversos son muy similares.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Llàcer P, Romero G et al. Consenso sobre el abordaje de la sobrecarga hidrosalina en insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2024.
2. Gried N, Leclercq C et al. Optimización de los tratamientos de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en la práctica diaria: propuesta de un grupo de expertos. *Rev Esp Cardiol.* 2023. Volume 76, Issue 10. Páginas 813-820.
3. Sánchez-Muñoz, E; Requena-Ibáñez, JA, et al. Inhibición dual del SGLT1 y SGLT2: algo más que una suma. *Rev Esp Cardiol.* 2024.

## CORTICOIDES. ¿COMIENZO DEL FIN DEL MILIGRAMO/KG? **Andrés F. Cardona Arias**

---

El sistema inmune es una red interactiva de órganos linfoides, células, factores humorales y citoquinas (1) cuyo objetivo principal es la protección del huésped frente a agentes infecciosos.

Existen 2 situaciones en las cuales una alteración en el mismo conduce a patología: Primero, los síndromes de inmunodeficiencias en los cuales la alteración en uno o más de los componentes específicos (linfocitos T y B) o innatos (complemento y células fagocíticas) impiden una adecuada respuesta frente a determinados patógenos. Segundo, la incapacidad de distinguir lo propio de lo ajeno puede provocar daños en el propio organismo rompiendo el principio de tolerancia, esto último es la base de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) (2).

La autoinmunidad puede considerarse como la presencia de mecanismos inmunes adaptativos autorreactivos. Las EAS son un grupo heterogéneo de desórdenes inflamatorios crónicos en los que esa autoinmunidad condiciona patología clínicamente aparente (3) que van desde una afectación órgano-específica hasta una afectación multisistémica que puede conllevar al fallo multiorgánico. Existen múltiples factores que contribuyen como desencadenantes de la disregulación inmune en EAS como son los genéticos, ambientales e infecciosos (4). Actualmente se conocen múltiples EAS las cuales pueden provocar un gran número de signos y síntomas que pueden conllevar a importante morbimortalidad. Es por ello que existen múltiples estrategias terapéuticas, cada vez más sofisticadas y dirigidas, que van a intentar mejorar el pronóstico y la calidad de vida estos pacientes. No obstante, los fármacos más frecuentemente utilizados y el pilar del tratamiento son los glucocorticoides.

Los glucocorticoides (GC) pertenecen a la familia de los esteroides, que incluye también los mineralocorticoides, estrógenos, progestágenos y andrógenos. Son sintetizados a través del procesamiento enzimático del colesterol en las glándulas suprarrenales (parte de la síntesis también es llevada a cabo por queratinocitos y células epiteliales intestinales) (5). Son hormonas esenciales en el estrés, juegan un papel fundamental en múltiples procesos sistémicos como la homeostasis metabólica, proliferación celular, salud mental, cognición, desarrollo, reproducción e inflamación. Gracias a sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras se utilizan ampliamente en desórdenes autoinmunes, inflamatorios y alérgicos (6).

No obstante, el uso terapéutico de los glucocorticoides se encuentra limitado por un amplio rango de efectos adversos como son la osteoporosis, hiperglucemia, resistencia insulínica, redistribución grasa, hipertensión, atrofia muscular, infecciones, entre otros muchos (7). Otro inconveniente, no menos importante, es la resistencia a corticoides que se desarrolla en numerosas enfermedades (EPOC, asma, EAS y otras) (8). Es por ello que desde la década de los 50 se han planteado distintas estrategias con el fin de mejorar el balance entre beneficio y riesgo de su uso: 1) Síntesis de moléculas con menor efecto mineralocorticoide. 2) Creación de fórmulas que permitan la liberación directa en el lugar anatómico sobre el que se

pretende actuar (pulmón vía inhalatoria, articulación vía intraarticular o intestino/piel a través de las fórmulas tópicas). 3) Modificación de molécula que permita la liberación del principio activo en el sitio de inflamación (fórmulas liposomales). 4) Creación de fórmulas que cambien el momento de liberación del corticoides (tabletas de liberación prolongada). 5) Investigación intensiva con el fin de desarrollar agentes agonistas selectivos de los receptores de glucocorticoides (GCR) (9).

Centrándonos en la fisiopatología de este último aspecto, los glucocorticoides ejercen sus efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antialérgicos sobre las células, tejidos y órganos a través de 2 mecanismos o vías: vía genómica y vía no genómica (10).

La vía genómica implica la interacción del corticoides sintético con receptores de glucocorticoides citosólicos (cGCR). Esta interacción provoca la disociación del GCR de un complejo multiproteico al que está unido en el citosol. El complejo GC-cGCR se trasloca al núcleo donde su vez puede actuar de dos formas:

- Uniéndose a lugares específicos del DNA, denominados elementos de respuesta a glucocorticoides (11), favoreciendo la activación y transcripción de proteínas antiinflamatorias (IL-10, anexina 1...) (12) y reguladoras (fosfoenolpiruvato carboquinas entre otras). Estas últimas son proteínas reguladoras del metabolismo de glucosa, lípidos y activación de osteoclastos. Este proceso es conocido como transactivación y es el responsable de la mayoría de efectos deletéreos e indeseados de los glucocorticoides (13).
- Suprimir la síntesis de proteínas proinflamatorias mediante la interacción directa o indirecta con factores de transcripción (NFκB, AP1, NF-AT) (14) evitando su unión con el DNA. Y es que algunos de estos factores transcripcionales favorecen la expresión de genes proinflamatorios. También pueden actuar compitiendo con otros coactivadores nucleares. La mayoría de efectos deseados clínicamente son inducidos a través de esta última vía conocida como de la transrepresión a través de la supresión de síntesis de mediadores proinflama-torios como IL1, IL2, TNF, IFN (15).

No se conoce con exactitud el tiempo en que los cambios en niveles de proteínas se hacen clínicamente significativos a través de la vía genómica, pero habitualmente tardan de horas a días (16). Algunos de los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides ocurren demasiado rápido para ser explicados por la vía genómica. Es por ello que existen otros mecanismos implicados, conocidos como no genómicos (17).

En la vía no genómica los efectos se producen a través distintos mecanismos, Cindy Stahn and Frank Buttgerit (13) proponen estos tres mecanismos:

- Interacciones no específicas con membranas celulares. Los GC pueden cambiar las propiedades fisicoquímicas de las membranas biológicas (especialmente la plasmática y mito-condrial) alterando, entre otras, su permeabilidad (17).
  - En las células inmunes: Interacción GC con membrana plasmática reduce rápidamente el flujo de Ca y Na a través de la membrana, lo

que parece contribuir a la inmunosupresión y reducción de la inflamación.

- Inhiben la fosforilación oxidativa y favorecen la liberación de protones a nivel de membrana mitocondrial disminuyendo la producción de ATP. ATP esencial para la síntesis de citoquinas, migración, fagocitosis, presentación de antígenos (18).
- Efectos no genómicos mediados por cGCR. Algunas proteínas liberadas tras la disociación de cGCR de complejo multiproteico (al unirse con el corticoide) pueden inhibir la liberación de ácido araquidónico por vías no dependientes de transcripción (19).
- Interacciones específicas con GCR de membrana (mGCR). El número de mGCR parece estar en relación con la actividad de algunas EAS (20). La interacción mGCR-GC parece inhibir la síntesis de citoquinas, migración y proliferación de células T (21).

Vemos, pues, cómo la mayoría de efectos dañinos de los glucocorticoides están mediados por la vía de la transactivación. Parece lógico pensar que para disminuir los efectos adversos se podrían desarrollar fármacos que induzcan la transrepresión con una mínima o nula activación de la vía de transactivación. A estas drogas se les conoce como agonistas selectivos de receptores de glucocorticoides (SEGRAs) (7). Sin embargo, a la espera del completo desarrollo y comercialización de estos, se podría intentar utilizar distintas estrategias en el manejo, entre la que destaca el ajuste de dosis.

Se ha visto que dosis más altas, la saturación de los GCR aumenta de forma dosis-dependiente, lo cual intensifica las acciones genómicas terapéuticamente relevantes. De igual forma se asume que, a dosis aún más incrementadas, acciones inespecíficas no genómicas adicionales entran en juego (10).

A dosis consideradas como bajas ( $\leq 7.5$ /día) existe una saturación cGCR de menos del 50% con una mínima activación de la vía no genómica. Estas dosis son ampliamente utilizadas para el tratamiento de mantenimiento y es que se esperan efectos adversos relativamente escasos (22).

A dosis entre 7,5 y 30 mg/día (consideradas intermedias) se consigue una saturación de cGCR de entre el 50 y menos del 100% con una activación de escasa importancia de la vía no genómica. Algunos estudios concretan que la pauta de dosis entre 7,5 y 15 mg resultan en una saturación de cGCR de entre el 42 y 63% respectivamente (23). En este rango los efectos adversos son considerables y dosis dependientes si el tratamiento se prolonga (24).

A dosis altas ( $> 30$  y  $< 100$  mg/día) los cGCR se saturan a casi un 100% los cGCR con una activación relevante de la vía genómica. Tienen efectos adversos potencialmente graves.

A dosis muy altas ( $> 100$  mg/24 horas) y la terapia en pulsos ( $> 250$  mg/día) saturaría el 100% de los cGCR induciendo todo el rango de los efectos genómicos y activando de forma muy relevante la vía no genómica. Clásicamente se han utilizada para las afectaciones que comprometen la vida de los pacientes (25).

Es por ello que, si nos basamos en lo anteriormente descrito, los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides a través de mecanismos genómicos probablemente alcancen su punto máximo en una dosis de prednisona de 30-40 mg/día. Si siguiésemos aumentando la dosis (hasta 100 mg y pasando por el mg/kg) la potencia antiinflamatoria conseguida no sería mucho mayor (receptores saturados casi al completo) y los efectos adversos quizás si serían más importantes.

En este sentido distintos autores y grupos han realizado múltiples estudios intentando optimizar el tratamiento corticoideo, aprovechándose de los efectos de la vía no genómica de cara a la inducción de remisión con posterior paso a terapia oral, intentando evitar dosis > 30 mg/día en lugar del clásico mg/kg/día, dosis no basada en evidencia científica. Así desde el clásico Euro-Lupus Nephritis Trial (26) donde la dosis de corticoides tras la terapia de inducción con Ciclofosfamida era de 0,5 mg/kg/24 horas, precedida de 3 pulsos de metilprednisolona; múltiples estudios, sobre todo en nefritis lúpica, han sido publicados apoyando dosis de < 1 mg/kg/24 horas (27) (28) (29) o incluso regímenes libres de esteroides (30). Mencionar el estudio publicado por el grupo del doctor Irastorza (31) en el cual compara dosis altas vs medias-bajas de glucocorticoides para pacientes con LES (no incluía nefritis lúpica) con alta actividad (SLEDAI score  $\geq 6$ ). Se objetivó como hubo una mejoría en el SLEDAI similar en ambos grupos y ningún paciente en el grupo de dosis intermedias-bajas sufrió efectos adversos derivados de corticoides, a diferencia de 5 en el grupo de altas dosis de esteroides. Mencionar que en las últimas guías de la Liga Europea Contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism, EULAR) del manejo del lupus eritematoso sistémico (32) se insiste en minimizar el uso de terapia con corticoides. Señala la necesidad de alcanzar dosis de manteniendo de 5 mg, añadiendo terapias ahorradoras de corticoides si fuese necesario. También hacen referencia al uso de pulsos de metilprednisolona para enfermedad moderada severa, permitiendo no solo una inducción rápida de la remisión sino un tapering más rápido.

No solo en el ámbito del LES, sino también en todas las EAS se han y están realizando estudios con el fin de disminuir la dosis de corticoides. Así vemos como en las guías del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR) para el manejo de las vasculitis AN-CA (33) recomiendan para la inducción de la remisión en enfermedad activa severa pulsos de metilprednisolona seguidos de dosis reducidas de glucocorticoides (1 semana mg/kg y posteriormente 0,5 mg/kg en dosis descendente) sobre la dosis estándar (1 mg/kg/día y descenso progresivo). Esto último se basa en un estudio publicado por Walsh et al (34) en el que dosis reducidas vs dosis convencionales no eran inferiores en mortalidad, evolución a enfermedad renal crónica terminal y tenían menor riesgo de infecciones.

En miopatías inflamatorias una revisión de Didem Saygin et al (35) detecta como los estudios publicados sugieren que dosis más altas de glucocorticoides se asocian a mejores resultados. No obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes no eran asignados aleatoriamente a determinados regímenes de dosificación (36) (37) (38).

En conclusión, pese a la cada vez más creciente publicación de evidencia científica, seguimos viendo diariamente en centros hospitalarios la pauta de inicio de corticoides a dosis elevadas, habiendo incluso evidencia establecida de su escaso beneficio en comparación a dosis intermedias-bajas en patologías concretas. Es

necesario continuar investigando y publicando evidencia que permita cada vez aclarar aspectos que todavía no han sido resueltos (por ejemplo, por qué la eficacia de mismas dosis de glucocorticoides varía entre distintos pacientes para una misma manifestación clínica o enfermedad), así como intentar optimizar la dosis de corticoides dado que como se ha visto, tiene efectos adversos que a largo plazo pueden ser incluso mayores que la morbilidad causada por la enfermedad para los que han sido pautado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet*. 2 de junio de 2001;357(9270):1777-89.
2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*. 1 de octubre de 2015;278(4):369-95.
3. Dumas G, Arabi YM, Bartz R, Ranzani O, Scheibe F, Darmon M, et al. Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU. *Intensive Care Med*. 1 de enero de 2024;50(1):17-35.
4. Chen Y, Li S, Huang R, Zhang Z, Petersen F, Zheng J, et al. Comprehensive meta-analysis reveals an association of the HLA-DRB1\*1602 allele with autoimmune diseases mediated predominantly by autoantibodies. *Autoimmunity Reviews*. junio de 2020;19(6):102532.
5. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 1 de febrero de 2011;32(1):81-151.
6. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 20 de octubre de 2005;353(16):1711-23.
7. Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. enero de 2018;29(1):42-54.
8. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *The Lancet*. 2009;373(9678):1905-17.
9. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *The Lancet*. 26 de febrero de 2005;365(9461):801-3.
10. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis & Rheumatism*. 1 de noviembre de 2004;50(11):3408-17.
11. Almawi WY, Melemedjian OK. Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *Journal of Leukocyte Biology*. 1 de enero de 2002;71(1):9-15.
12. Ishaq M, DeGray G, Mou K, Aguilera A, Yang J, Lempicki RA, et al. Zap70 Signaling Pathway Mediates Glucocorticoid Receptor-Dependent Transcriptional Activation: Role in the Regulation of Annexin 1 Expression in T Cells<sup>1</sup>. *The Journal of Immunology*. 15 de septiembre de 2007;179(6):3851-8.
13. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Rev Rheumatol*. octubre de 2008;4(10):525-33.
14. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Plaisance S, Boone E, Haegeman G. Glucocorticoids repress NF- $\kappa$ B-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de abril de 2000;97(8):3919-24.

15. Falkenstein E, Norman AW, Wehling M. Mannheim Classification of Nongenomically Initiated (Rapid) Steroid Action(s). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2000;85(5):2072-5.
16. Haller J, Mikics É, Makara GB. The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. *Frontiers in Neuroendocrinology*. mayo de 2008;29(2):273-91.
17. Buttgereit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*. 1 de mayo de 2002;67(6):529-34.
18. Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunology Today*. 1 de abril de 2000;21(4):194-9.
19. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol*. mayo de 2000;130(2):289-98.
20. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, et al. Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASEB j*. enero de 2004;18(1):70-80.
21. Löwenberg M, Verhaar AP, Bilderbeek J, Marle J van, Buttgereit F, Peppelenbosch MP, et al. Glucocorticoids cause rapid dissociation of a T-cell-receptor-associated protein complex containing LCK and FYN. *EMBO Rep*. octubre de 2006;7(10):1023-9.
22. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2006;65(3):285-93.
23. Tyrrell JB. Glucocorticoid therapy. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, editor. *Endocrinology and metabolism*. 3rd edition. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 912-9.
24. Spies CM, Strehl C, Van Der Goes MC, Bijlsma JWJ, Buttgereit F. Glucocorticoids. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. diciembre de 2011;25(6):891-900.
25. Buttgereit F. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 de agosto de 2002;61(8):718-22.
26. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*. 1 de agosto de 2002;46(8):2121-31.
27. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: How much is enough? *Autoimmunity Reviews*. febrero de 2014;13(2):206-14.
28. Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*. 1 de diciembre de 2011;20(14):1484-93.
29. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1):

- a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. mayo de 2021;397(10289):2070-80.
30. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R, et al. Renal Outcome in Patients with Lupus Nephritis Using a Steroid-free Regimen of Monthly Intravenous Cyclophosphamide: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol*. noviembre de 2012;39(11):2111-7.
  31. Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmunity Reviews*. octubre de 2015;14(10):875-9.
  32. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. enero de 2024;83(1):15-29.
  33. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care & Research*. 1 de agosto de 2021;73(8):1088-105.
  34. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 13 de febrero de 2020;382(7):622-31.
  35. Saygin D, Oddis CV. Glucocorticoids in Myositis: Initiation, Tapering, and Discontinuation. *Curr Rheumatol Rep*. 1 de marzo de 2022;24(3):47-53.
  36. Espinosa-Ortega F, Holmqvist M, Dastmalchi M, Lundberg IE, Alexanderson H. Factors Associated With Treatment Response in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Registry-Based Study. *Arthritis Care & Research*. 1 de marzo de 2022;74(3):468-77.
  37. Bowling GF, Watkins MP. Polymyositis: Effect of Corticosteroids on Final Result. *Archives of Internal Medicine*. 1 de agosto de 1964;114(2):263-77.
  38. Rose AL, Walton JN. Polymyositis: A survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain*. 1 de diciembre de 1966;89(4):747-68.



El síndrome de VEXAS (Vacuolas, enzima E1, ligado al X, Autoinflamatorio, Somático) se trata de una enfermedad autoinflamatoria y hematológica causada por alteraciones en el gen UBA1. Se caracteriza por presentarse en varones adultos con artritis o artralgiás, fiebre recurrente, condritis nasal o auricular, afectación pulmonar, anemia y en muchos casos síndrome mielodisplásico.

Se describió por primera vez en el año 2020 por parte de Beck et al. al descubrir que 25 pacientes varones con sintomatología inflamatoria y citopenias compartían mutaciones en el gen UBA1 ligado al cromosoma X.

### **PATOGENIA**

La patogenia se basa en la pérdida de expresión del gen UBA1 que codifica la enzima activadora de la ubiquitina E1 cuya consecuencia final es la pérdida global de la ubiquitinación, lo que produce aumento del estrés celular y activación de las vías inmunitarias innatas.

Las mutaciones en el gen UBA1 son somáticas, monogénicas y restringidas a células de las líneas eritroide y mieloide.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Se trata de una enfermedad que afecta fundamentalmente a varones ya que afecta a un gen ligado al cromosoma X, aunque hay algunos casos descritos en mujeres.

En el estudio de Beck et al. se encontró la mutación en 1 de 4269 varones mayores de 50 años y en 1 de cada 26000 mujeres mayores de 50 años.

La edad media de presentación de los síntomas fue de 64 años en dicho estudio y la edad de presentación fue entre 40 y 85 años.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, y se dividen entre síntomas inflamatorios y hematológicos.

Es muy habitual que los pacientes que se diagnostican de síndrome de VEXAS estuvieran diagnosticados previamente de otras patologías autoinmunes o autoinflamatorias como policondritis recidivante, vasculitis ANCA, arteritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sweet.

El perfil general del paciente con síndrome de VEXAS es el de un varón de entre 50 y 60 años con episodios de fiebre recurrente, policondritis, infiltrados pulmonares, y anemia macrocítica o incluso diagnóstico de síndrome mielodisplásico. Aunque esta patología tiene más manifestaciones que se van a desarrollar en este capítulo, este conjunto de signos y síntomas nos debe hacer sospechar un síndrome de VEXAS.

- **Sintomatología general:** Los pacientes con síndrome de VEXAS pueden presentar episodios de fiebre recurrente, sudoración nocturna y pérdida de peso, sintomatología que puede mejorar con corticoides orales.

- **Dermatológicas:** Las manifestaciones clínicas más comunes son las cutáneas. Es habitual encontrar pápulas y nódulos firmes y dolorosos en extremidades y en el tronco. También se pueden observar pápulas eritematosas en tronco y cuello, livedo reticularis, o lesiones similares a la dermatosis neutrofílica.
- **Otorrinolaringológicas:** Lo más característico de los pacientes es la inflamación de cartílagos, con condritis nasal, auricular o de ambos cartílagos, que puede afectar entre el 46 y el 100% de los pacientes.
- **Pulmonares:** Las manifestaciones pulmonares son muy frecuentes, ya que entre el 72 y el 100% de los casos, que se encuentren alteraciones radiológicas en tomografía computerizada pulmonar como opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones, derram pleural o adenopatías mediastínicas. No en todos los pacientes esto produce sintomatología, pero podría producir tos o disnea.
- **Vasculitis:** La forma de presentación más frecuente es la vasculitis leucocitoclástica, aunque también se han descrito otros casos de vasculitis. En general, la vasculitis en este síndrome se considera una vasculitis secundaria que puede afectar a vasos de todos los calibres.
- **Trombosis:** El desarrollo de trombosis venosa o arterial se ha descrito desde el descubrimiento del síndrome, siendo más frecuente la trombosis venosa que se puede presentar entre el 36 y 56% de los casos. No se ha encontrado la causa exacta de la trombosis en estos pacientes.
- **Hematológicas:** Los pacientes con síndrome de VEXAS tienen de forma característica y en el 100% de los casos según algunas series anemia macrocítica, y de forma muy frecuente también trombocitopenia. Es característico la presencia de vacuolas en el citoplasma de las células de las series granulocítica y eritroide, aunque no es patognomónico de esta enfermedad. La complicación hematológica más grave es el síndrome mielodisplásico, que se puede desarrollar hasta en un 60% de los casos.
- **Otras manifestaciones:** Existen otras manifestaciones clínicas como artralgias o artritis no erosiva, afectación del tracto gastrointestinal, esplenomegalia, afectación del sistema nervioso periférico, afectación renal, pericarditis o hepatomegalia.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de VEXAS en el momento actual no se basa en un algoritmo diagnóstico establecido, pero sí requiere una confirmación genética.

El diagnóstico se basa en la sospecha diagnóstica por un cuadro clínico similar al descrito previamente, que fundamentalmente se basa en sintomatología autoinflamatoria/autoinmune asociada a anemia macrocítica y que no responde a tratamiento inmunosupresor convencional.

Ante este cuadro clínico, se debe realizar un aspirado de médula ósea para buscar vacuolas citoplasmáticas en los precursores eritroides y mieloides, aunque podrían no estar presentes.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la detección de mutaciones UBA 1 en ADN de células mononucleares de la biopsia de médula ósea o sangre periférica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de VEXAS se basa en controlar la inflamación, erradicar las células con la mutación y tratamiento de soporte (trasfusiones sanguíneas y agentes estimuladores de la eritropoyetina y trombopoyetina; anticoagulación en caso de trombosis y prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas).

Dado su reciente descubrimiento todavía no existen ensayos clínicos, por lo que toda la evidencia se basa en estudios retrospectivos y series de casos.

El tratamiento antiinflamatorio/inmunosupresor se basa en el uso de corticoides con dosis equivalente a 20 – 40 mg al día de prednisona, y asociado en ocasiones a ciclosporina o tacrólimus.

Es muy habitual que haya dependencia al tratamiento corticoideo y no se pueda retirar por reaparición de la sintomatología.

Se han probado otros fármacos inmunosupresores sin demostrar eficacia y fármacos biológicos (anti IL – 1, anti CD-20, anti IL – 17) que tampoco lo han demostrado. Se ha utilizado Tocilizumab, cuya respuesta es contradictoria según los estudios.

En pacientes con síndrome mielodisplásico se ha realizado tratamiento con azacitidina y decitabina con mejoría de la sintomatología inflamatoria, disminución de la necesidad de transfusiones sanguíneas y de la dosis de corticoides, así como normalización de las alteraciones en la médula ósea y erradicación casi completa de las líneas celulares con la mutación.

El único tratamiento curativo del síndrome es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, cuyo objetivo es erradicar las células con la mutación UBA 1. Debido a que tiene un elevado número de complicaciones, este tratamiento se plantea en pacientes con persistencia de sintomatología inflamatoria a pesar del tratamiento con corticoides, síndrome mielodisplásico, dependencia transfusional y buena situación basal física y mental.

## PRONÓSTICO

El síndrome de VEXAS es una patología grave con una mortalidad elevada. En el primer estudio publicado de Beck et al. se reportó una mortalidad del 40%. Se han realizado más series de casos con porcentajes más variables, la más amplia con un 25%.

Los factores de mal pronóstico son tener la mutación p.Met41Val, afectación pulmonar, afectación gastrointestinal y dependencia a transfusiones.

Por otro lado, tener la mutación pMet41Leu y condritis auricular son factores de buen pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(27):2628–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2026834>

2. Mascaro JM, Rodriguez-Pinto I, Poza G, Mensa-Vilaro A, Fernandez-Martin J, Caminal-Montero L, et al. Spanish cohort of VEXAS syndrome: clinical manifestations, outcome of treatments and novel evidences about UBA1mosaicism. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023;82(12):1594–605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-224460>
3. Loeza-Uribe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, Crispín JC, Apodaca-Chávez E, Ferrada MA, et al. Síndrome de VEXAS: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Reumatol Clin* [Internet]. 2024;20(1):47–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2023.10.006>
4. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2023;19(2):203–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1744666x.2023.2157262>