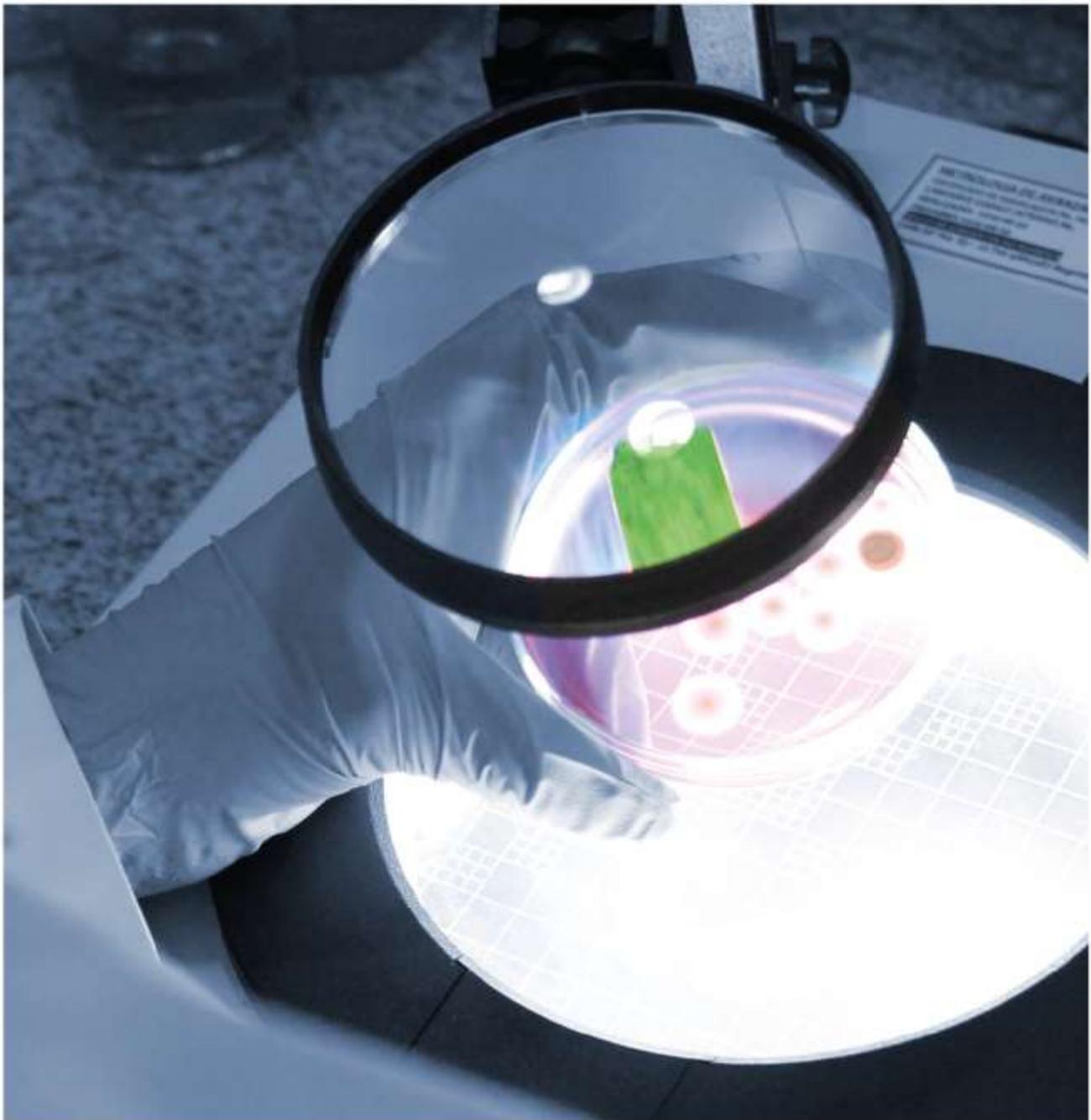


R E V I S T A

cuarzo

Publicación de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Edición impresa ISSN: 0121-2133 • Edición en línea ISSN: 2500-7181 • Volumen 24 Número 2 • Julio - Diciembre 2018 • Bogotá - Colombia





FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

F E V I S T A
cuarzo
Publicación de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

RECTORA: Doctora Ana María Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ACADÉMICO: Doctor Luis Gabriel Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: Doctor Juan David Piñeros Ricardo

DECANO DE MEDICINA: Doctor Otto Hamann Echeverry

DECANA DE ENFERMERÍA: Doctora María Antonina Román Ochoa

REVISTA CUARZO (REC)

EDITOR

LUIS MIGUEL POMBO OSPINA

Ingeniero Químico, Magister en Ciencias Biológicas.

Director del Centro de Investigación, Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

COMITÉ EDITORIAL Y CIENTÍFICO

ANDRÉS TOVAR PÉREZ, PH.D.

Associate Professor, School of Engineering and Technology,
Purdue University, Indianapolis.

RENATO ANTONIO GUZMÁN MORENO, MD.

Docente - Investigador, Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

ERICSSON DAVID COY BARRERA, PH.D.

Docente - Investigador. Departamento de Química,
Universidad Militar Nueva Granada.

JUAN DAVID RAMÍREZ GONZÁLEZ, MSC, PH.D.

Profesor Principal, Universidad del Rosario.

SANDRA PAOLA SANTANDER GONZÁLEZ, PH.D.

Docente- Investigador. Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

DANIEL ALFONSO BOTERO ROSAS, MD, PH.D.

Docente - Investigador, Universidad de la Sabana.

OSCAR EDUARDO RODRÍGUEZ AGUIRRE, MSC, PH.D.

Docente - Investigador, Universidad el Bosque.

ANÍBAL TEHERÁN VALDERRAMA, MD, MSC,

Epidemiólogo, Universidad del Rosario.

VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO, MD, MSC,

Epidemiólogo, Docente - Investigador,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

IVÁN ALBERTO MÉNDEZ RODRÍGUEZ, MSC.

Docente - Investigador, Vice-Decano,
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Enfoque y Alcance

La Revista Cuarzo (REC) es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución, su principal propósito es divulgar semestralmente, los resultados originales derivados de proyectos de investigación en áreas de la salud, ciencias básicas y ciencias afines.

Para su publicación, la REC tendrá en cuenta los siguientes tipos de documentos en idioma español o inglés:

- Artículos originales: son trabajos que presentan resultados de investigación que no han sido publicados en otras revistas científicas. Su extensión debe ser máximo de 7000 palabras.
- En el caso de revisiones sistemáticas y meta-análisis deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica PRISMA. En el caso de tratarse de investigaciones en un área del conocimiento específico, se deben seguir las normas internacionales oficiales según corresponda (CONSORT, STROBE, STARD, GRADE, etc. Verificar en Lista Guía de comprobación en: www.equatornetwork.org).
- Artículos de revisión: son trabajos en los que el autor, experto en el tema, emplea publicaciones primarias (artículos originales, de revisión, de reflexión, reportes de caso, entre otros), para mostrar el estado actual del conocimiento de un tema específico y realizar un análisis detallado de la información presentada. Debe tener mínimo 50 citas bibliográficas. Su extensión debe ser máximo de 12000 palabras.
- Artículo corto: es un documento en el cual se presentan resultados parciales de un proyecto de investigación, los cuales, debido a su impacto, se considera esencial publicarlos antes de que finalice el proyecto.
- Reporte de caso: escrito en el cual los resultados de una situación en particular aparecen al considerarse nuevos hallazgos, metodologías o terapias asociadas con una revisión crítica y corta del estado del arte de los casos similares presentados a nivel mundial. La REC publicará reporte de casos originales e interesantes que contribuyan al conocimiento médico.

Debe incluir de 6 a 12 citas bibliográficas y en su estructura incluir Abstract (descripción del caso, hallazgos clínicos, tratamiento, resultados y relevancia clínica), introducción, descripción del caso, discusión y referencias. Éstos deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica CARE y reunir uno de los siguientes criterios:

- Efectos adversos no declarados, inusuales o interacciones adversas que involucren medicamentos.
- Presentaciones inusuales o no esperadas de una enfermedad.

Nuevas asociaciones o variaciones en la presentación de una enfermedad.

- Presentaciones, diagnóstico y/o manejo de enfermedades nuevas y emergentes.
- Asociación inesperada entre síntomas y enfermedades.
- Un evento inesperado en el curso de la observación o el tratamiento de un paciente.
- Hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o un efecto adverso.

Proceso Editorial

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, acompañados de una carta dirigida al Editor, firmada por todos los autores, presentando el trabajo y manifestando que no ha sido publicado ni sometido para publicación en otras revistas (descargar formato) y que los autores no tienen conflicto de intereses. Los trabajos recibidos tendrán una primera revisión por parte del Comité Editorial/Científico, quienes tendrán en cuenta parámetros como calidad del trabajo, originalidad, pertinencia y normas de presentación. Los manuscritos preseleccionados serán enviados a revisión por pares externos, expertos en las temáticas abordadas. Los pares contarán con 15 días calendario para evaluar los artículos y la evaluación deberá ser realizada en el formato de evaluación de la Revista (REC), emitiendo conceptos de aprobado sin modificaciones, aprobado con modificaciones (mayores o menores) o rechazado. En caso de que los trabajos requieran ser ajustados, los autores contarán con un tiempo máximo de ocho días calendario para efectuarlos, cambios que deben ser consignados en una carta dirigida al Editor. El proceso de evaluación será doble ciego, los evaluadores no conocerán los nombres de los autores, ni éstos los nombres de los pares evaluadores.

Consideraciones éticas

En sus publicaciones la REC contempla las políticas relacionadas con aspectos éticos que se encuentran en World Association of Medical Editors (WAME) (<http://www.wame.org/about/recommendations-on-publication-ethics-policie>).

Política de acceso abierto

Esta revista proporciona un acceso abierto a su contenido, teniendo en cuenta el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global del conocimiento y no se hace responsable de los contenidos publicados.

Política sobre derechos de autor

Los autores que publican en la revista se acogen al código de licencia creative commons 3.0 de atribución no comercial sin derivados y compartir igual. 

La REC se acoge al acuerdo sobre Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, elaborado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>). Por este motivo todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editorial con el fin de vigilar que se respeten las normas descritas en el acuerdo y este documento.

Recuerde que para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a su concepción y diseño, al análisis e interpretación de los datos o a la revisión crítica de una parte esencial del contenido intelectual. La “autoría por cortesía” es inaceptable.

El aporte de muestras o reclutamiento de pacientes para una investigación, no constituyen autoría y una mención en los agradecimientos es suficiente para este tipo de contribución.

Antes de someter su trabajo debe tener en cuenta que el manuscrito se encuentre en formato Microsoft Word, tipo de letra Times New Roman tamaño 12, interlineado 1.5, con numeración de cada línea del texto.

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, en caso de presentar alguna dificultad los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico: cuarzo@juanncorpas.edu.co en el formato solicitado.

Los trabajos originales deben seguir la siguiente secuencia:

Página titular

Debe incluir:

- El título del trabajo con un máximo de 100 caracteres, centrado, en negrilla y en español e inglés.
- Nombres y apellidos del autor y los colaboradores, utilizar superíndices numéricos para hacer las filiaciones de cada autor, estas deben incluir títulos académicos y el nombre de la institución a la que pertenece cada uno.
- Se deben especificar las fuentes de ayuda bien sea en forma de subvenciones, equipos o medicamentos, para la realización del trabajo, al igual que la declaración de cualquier conflicto de interés por parte de los autores, sobre todo en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada.
- Autor de correspondencia y dirección electrónica.
- Nombres y direcciones electrónicas de dos (2) posibles pares evaluadores postulados por los autores que podrían ser o no ser considerados por el Comité Editorial.

Resumen y Abstract

Describe de manera breve y estructurada el trabajo, no exceder de 350 palabras.

Palabras clave

Máximo cinco en español e inglés, deben ser términos MeSH o DeCS.

Texto del trabajo

Introducción: Se recomienda incluir los antecedentes más importantes del tema estudiado, describe la situación actual, el conocimiento del problema y la pertinencia del trabajo, así como también plantea el propósito del estudio.

Materiales y Métodos: Describe el tipo y el diseño del estudio, población estudiada, variable resultado y variable secundaria, plan de recolección de datos, plan de análisis y consideraciones éticas. Dependiendo del tipo de estudio, se deben incluir los materiales y reactivos empleados para el desarrollo del trabajo. Cuando se informe sobre experimentos en humanos y animales, es indispensable tener la aprobación del Comité de Ética de la Institución en donde se realizó el estudio y estar de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 2000, Ley 84 de 1989 y Resolución 8430 de 1993. No se mencionará nombre de pacientes, sus iniciales, número de historia clínica ni cualquier otro dato que permita su identificación.

Resultados: Corresponden a los hallazgos más importantes de la investigación, deben ser coherentes con los objetivos planteados. En éste apartado, únicamente se presentarán los resultados y no el análisis de los mismos.

Discusión: Debe presentarse como una sección independiente, incluye un análisis en el que se relacionen los resultados obtenidos con el marco conceptual existente.

Conclusiones: Mencionar las ideas finales más relevantes obtenidas a partir de los resultados y la discusión.

Agradecimientos: es importante escribir aquí los agradecimientos a las instituciones que financian los trabajos y a las personas que contribuyeron en la realización de su investigación.

Referencias Bibliográficas: en el texto, deben presentarse numeradas en orden de aparición, y las referencias completas se ubican al final del manuscrito en estilo Vancouver (<http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>).

Tablas: deben estar incluidas en el texto, numeradas en orden de aparición y con sus respectivos pie de tabla, no deben incluir líneas horizontales ni verticales.

Figuras: se presentarán como archivos jpg, gif o tiff con 300 dpi (figuras sencillas o gráficas) y 600 dpi (imágenes o fotografías), Adicionalmente, se debe realizar una lista de figuras que incluya: el número de la figura, el título y la leyenda.

Nombres científicos: los nombres científicos de plantas, animales, insectos, parásitos, virus y bacterias se deben escribir de acuerdo al sistema binomial de género y especie, siguiendo los códigos de nomenclatura botánica y zoológica. Debe ir en letra cursiva, el género con la primera letra en mayúscula y la especie en minúsculas. Ejemplos: *Caesalpinia spinosa*, *Staphylococcus aureus*.

Sistema de medidas: se debe emplear el Sistema Internacional de Unidades (SI).

Ecuaciones: las expresiones matemáticas y fórmulas deben ser estructuradas con el editor de ecuaciones del editor de texto Microsoft Word; serán enumeradas con números arábigos entre paréntesis, número que será el identificador de la ecuación en el texto.

Abreviaturas: es la representación gráfica reducida de una palabra o grupo de palabras, obtenida por eliminación de algunas de las letras o sílabas finales o centrales de su escritura completa, y que siempre se cierra con un punto.

Se deben definir cuando aparezcan por primera vez en el texto, entre paréntesis, salvo si se trata de unidades de medida común.

Antes de enviar su manuscrito tenga en cuenta la siguiente lista de verificación:

- Es un artículo original*
 - El manuscrito no ha sido sometido ni publicado en otra revista*
 - Los autores cumplen con las normas internacionales de autoría*
 - Se ajusta al formato de la REC*
 - Se realizó la carta de presentación del manuscrito*
 - Se realizó la carta al Editor*
-

La Revista Cuazo, es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución.

Título abreviado: rev cuarzo (En línea)

Edición impresa ISSN: 0121-2133

Edición en línea ISSN: 2500-7181

Editado en Bogotá, D.C., Colombia.

La correspondencia dirigida a la Revista Cuarzo debe ser enviada a la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Carrera 111 No. 159A-61 Suba, Bogotá, Colombia; teléfonos: 6622222 ext. 244. Correo electrónico: miguel.pombo@juanncorpas.edu.co, sitio web: <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo/index>

Artículos originales

- Distribución y susceptibilidad de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de cinco comunidades en Bogotá, Colombia, 2013..7
Francisco Javier Africano Díaz, Iván Alberto Méndez Rodríguez, Diego Fabián Holguín Riaño, Diana Patricia Pachón Barinas, Nydia Alexandra Rojas Ávila.
- Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. 13
Carlos Saavedra, Viviana López, Paola Linares, Pablo Romero, Carlos Solórzano, Javier Mora, Alan Ovalle .
- Grace score bias in acute coronary syndrome due to use 1th, 2th or troponin Δ20
Aníbal Alfonso Teherán Valderrama, Gina González, Victor Martínez, Juan Carlos Hernández, Alejandra Caicedo, Norma Montoya, Liliana Villamil, Daniel M. Núñez.

Artículos de Revisión

- Complicaciones agudas de la diabetes mellitus, visión práctica para el medico en urgencias: Revisión de tema.27
Yardany Rafael Méndez, María Claudia Barrera C, Miguel Ángel Ruiz, Karla Melissa Masmela, Yesica Alejandra Parada, Camila Alejandra Peña, Carlos Mario Perdomo, Raúl Alejandro Quintanilla, Andrés Felipe Ramirez, Erika Sofía Villamil.

Reporte de caso

- Tratamiento de Flegmasía Cerúlea Dolens con Trombólisis; Reporte de caso.44
Peña Peralta LA, Mora Posada LR, Hernández Forero CG, Villegas González F.

Distribución y susceptibilidad de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de cinco comunidades en Bogotá, Colombia, 2013.

Francisco Javier Africano Díaz¹, Iván Alberto Méndez Rodríguez², Diego Fabián Holguín Riaño³, Diana Patricia Pachón Barinas⁴, Nydia Alexandra Rojas Ávila⁵.

Resumen

1. Médico General, Universidad Militar Nueva Granada.
2. MSc Microbiología, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Grupo de Investigación Patogenicidad Microbiana.
3. Médico General, Universidad Militar Nueva Granada.
4. MSc Microbiología, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Grupo de Investigación Patogenicidad Microbiana.
5. MD, Cd MSc Salud Pública, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Staphylococcus aureus ha sido reconocido como uno de los microorganismos con resistencia a los antimicrobianos y mayor impacto incluso en infecciones adquiridas en la comunidad.

Objetivo: El presente estudio pretende establecer la prevalencia y el perfil de susceptibilidad en aislamientos de *Staphylococcus aureus* de diferentes comunidades en la ciudad de Bogotá D.C., Colombia.

Materiales y Métodos: 150 muestras de 5 diferentes comunidades fueron obtenidas mediante hisopado nasal y procesadas para identificación del *S. aureus* y su perfil de susceptibilidad.

Resultados: De estudiantes de Medicina, amas de casa, personas de atención al público, manipuladores de alimentos y conductores de servicio público, se aislaron 43 (28,7%) cepas de *S. aureus*, 25 en mujeres (58%) y 18 en hombres (42%): 88,4% (38) se tipificaron como meticilino sensibles (SAMS) y 11,6% (5) como meticilino resistente (SAMR). Se encontró resistencia a la clindamicina (31,6% para los SAMS, 60% para los SAMR); al linezolid (50% en los SAMS, 80% para los SAMR) y para el trimetoprim sulfametoxazol (18,9% para los SAMS, 60% para los SAMR).

Conclusión: Bajo nivel de cepas de SAMS (25,3%) y SAMR (3,3%) en las comunidades evaluadas, en contraste a estudios en trabajadores de la salud (prevalencia para SAMR del 30%).

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, Comunidad, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

Autor de correspondencia:
Francisco Javier Africano Díaz,
javihalo2@gmail.com

Como citar: Africano FJ, Méndez IA, Holguín DF, Pachón DP, Rojas NA. Distribución y susceptibilidad de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de cinco comunidades en Bogotá, Colombia, 2013. Revista Cuarzo 2018;24 (2) 7-12.

Recibido: 18 de mayo de 2018.
Aceptado: 13 de septiembre de 2018.
Publicado: 30 de diciembre de 2018

Licencia creativa
commons



Distribution and susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from five communities in Bogotá, Colombia, 2013

Abstract

Staphylococcus aureus has been recognized as one of the microorganisms with antimicrobial resistance and even greater impact on community-acquired infections.

Objective: This study aims to establish the prevalence and susceptibility profile of *Staphylococcus aureus* isolates from different communities in the city of Bogota, Colombia.

Materials and Methods: 150 samples from 5 different communities were obtained by nasal swabs and processed for identification of *S. aureus* and its susceptibility profile.

Results: From medical students, housewives, people in customer service, food handlers and drivers of public service, we isolated 43 (28,7%) strains of *S. aureus*, 25 from women (58%) and 18 from men (42%): 88.4% (38) were typed as methicillin susceptible (MSSA) and 11.6% (5) as methicillin-resistant (MRSA). Resistance was found to clindamycin (31,6% for MSSA, 60% for MRSA); to linezolid (50% in MSSA, 80% for MRSA) and trimethoprim sulfamethoxazole (18.9% for MSSA, 60% for MRSA).

Conclusion: Low MSSA strains (25.3%) and MRSA (3.3%) in the communities evaluated, in contrast to studies in health care workers (30% prevalence for MRSA).

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Community Medicine, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Introducción

Staphylococcus aureus es un coco gram positivo con alta circulación en el contexto hospitalario y en la comunidad. *S. aureus* es un reconocido patógeno con la habilidad de adaptarse a diferentes condiciones ambientales, evadir el efecto del tratamiento antimicrobiano y causante de la inadecuada prescripción de antibióticos generando altos costos en su control y alta tasa de mortalidad (1,2).

La presencia de *S. aureus* ha sido evidenciada en trabajadores de la salud, en comunidad y en pacientes con infecciones invasivas, siendo descritas cepas meticilino resistentes (SAMR), vancomina intermedio (SAVI) y unas pocas vancomicina resistentes (SAVR) (3-7).

El tratamiento de elección en las infecciones por SAMR es la vancomicina intravenosa, sin embargo, otros antibióticos como la clindamicina, trimetoprim sulfametoxazol TMP-SMX, daptomicina y el linezolid han sido probados con similares efectos terapéuticos a la vancomicina, pocos efectos adversos y buena recuperación de los pacientes (8-14).

Varios estudios a nivel mundial han encontrado cepas de *S. aureus* meticilino resistente adquirido en comunidad (SAMR-AC) y cepas adquiridas en el hospital (SAMR-AH), encontrando una prevalencia en general de SAMR de 23% en Australia, 67% en Japón, 40% en el sur del Pacífico, 32% en USA, y 26% en Europa. Sosa et al. y Villalobos et al. en Colombia, demostraron la presencia de SAMR-AC en un 60% de las infecciones usando métodos convencionales y biología molecular en niños y adultos (15,16) y Spirandelli et al. la presencia de SAMR-AH como patógeno nosocomial en Brasil, aislado en un 41.2 % en las neumonías asociadas a ventilador (17).

Finalmente, se reconoce que individuos asintomáticos son un importante reservorio del *S. aureus*; normalmente como portadores nasales y/o en piel (18), en particular su circulación en trabajadores de la salud con una prevalencia aproximadamente del 30%, pero poco o nada se reconoce sobre la presencia de este microorganismo en otras comunidades, por lo anterior, el objetivo de este estudio es establecer la prevalencia del *S. aureus* aislado de cinco comunidades no relacionadas con el contexto hospitalario e identificar la susceptibilidad a varios antibióticos.

Materiales y Métodos

Diseño observacional transversal con un muestreo no aleatorio en 150 sujetos de 5 comunidades (30 de cada grupo: estudiantes de medicina en entrenamiento clínico (estudiantes entre VI a XII semestre de la Universidad Militar Nueva Granada), amas de casa, manipuladores de alimentos, personas de atención al público y conductores de servicio público), entre los meses de octubre de 2013 y febrero de 2014. Este tipo de poblaciones fueron contempladas por el grupo investigador ante el contacto

comunitario que tienen constantemente, lo que permite la circulación del *Staphylococcus aureus*. Como criterios de inclusión se tuvo que las personas que ingresaran tuvieran como actividad laboral principal las ya mencionadas previamente y como criterios de exclusión el que hubiera recibido antibióticos en los últimos 3 meses. Con respecto al sesgo de selección que se pudiera presentar se controló mediante la elección de los participantes en el estudio con desconocimiento de los mismos por parte del grupo investigador.

Firmado el consentimiento informado y preguntado sobre la convivencia con niños (<8 años), se procedió a tomar muestras de hisopados nasales (19-22) las cuales fueron procesadas en agar sangre (23), posteriormente a las 24 h, se identificaban las colonias de cocos gram positivos beta hemolíticos para realizar la prueba de catalasa; si esta resultaba positiva se procedía a efectuar el test de coagulasa y cultivar en agar sal manitol (24), cada uno de estos procesos se realizaba en cada comunidad estudiada, buscando la presencia del microorganismo objeto de estudio.

Una vez aislado el microorganismo (*Staphylococcus aureus*), para evaluar la susceptibilidad antibiótica se empleó la técnica de Kirby-Bauer; mediante el sensidisco de cefoxitina se estableció el patrón de resistencia a la meticilina y posteriormente de igual manera se evaluó la resistencia antimicrobiana al linezolid, la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (8, 9, 10, 25).

Para determinar el perfil de sensibilidad a la vancomicina y la concentración inhibitoria mínima se utilizó el método E-test® (Biomerieux) (26). Los resultados se evaluaron de acuerdo con las directrices 2013 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (27,28).

La incubación para todas las pruebas se realizó a 35°C bajo 5% de CO₂ durante 24 horas. En algunos casos para confirmar la biotipificación se realizó API20 Staph® (Biomerieux) o serotipificación con antisueros comerciales (Staphytest plus® Oxoid).

El análisis estadístico se realizó descriptivamente mediante porcentaje de los datos encontrados, correspondientes al número de aislamientos del microorganismo en cuestión, aislamientos de SAMR y posteriormente determinando su susceptibilidad antimicrobiana a los demás antibióticos alternativos de uso clínico.

Resultados

Se identificaron 43 (28,7%) aislamientos de *Staphylococcus aureus* en 150 muestras recolectadas de 5 comunidades, predominando el SAMS en un 88,4%. El número de cepas de *S. aureus* aisladas en el género femenino fue superior en un 16% a los aislamientos en hombres y solo cinco cepas de SAMR (12,6%) sensibles a la vancomicina se aislaron en mujeres (Figura 1). Cuatro de los aislamientos de SAMR se encontraron en personas que convivían con niños (Figura 2).

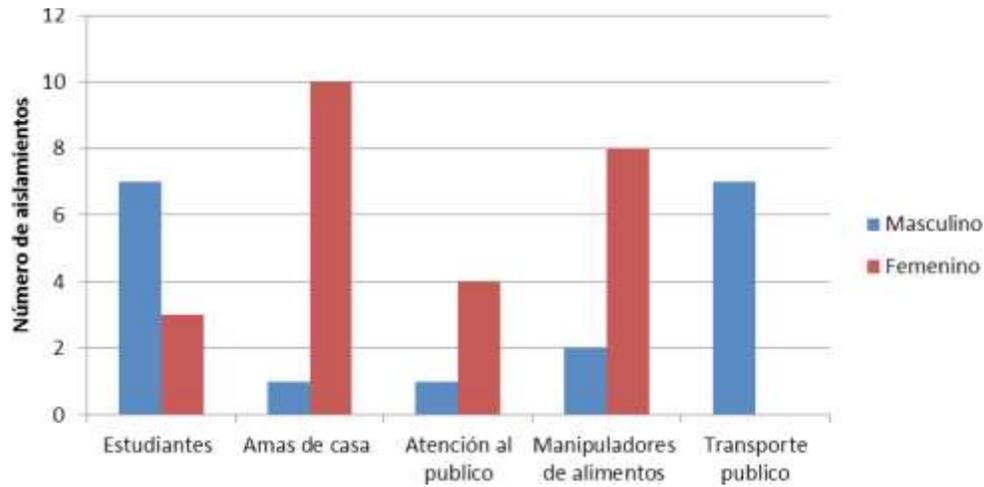


Figura 1. Aislamientos de *S. aureus* según género y comunidad.

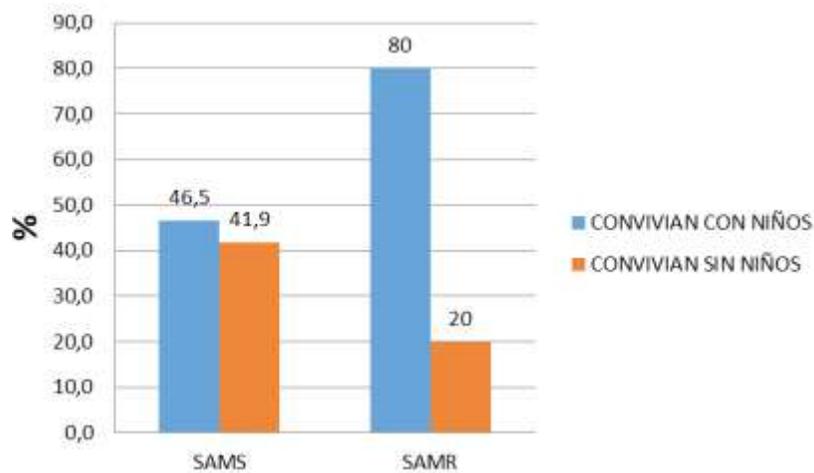


Figura 2. Individuos portadores de cepas de *S. aureus* con relación a convivencia con niños.

Con respecto al perfil de susceptibilidad, para las cepas de SAMS se encontró resistencia al linezolid y a la clindamicina en un 50% y 31,6%, respectivamente. Para las cepas de SAMR, la resistencia a los tres antibióticos probados fue del 60% al 80% (Figura 3).

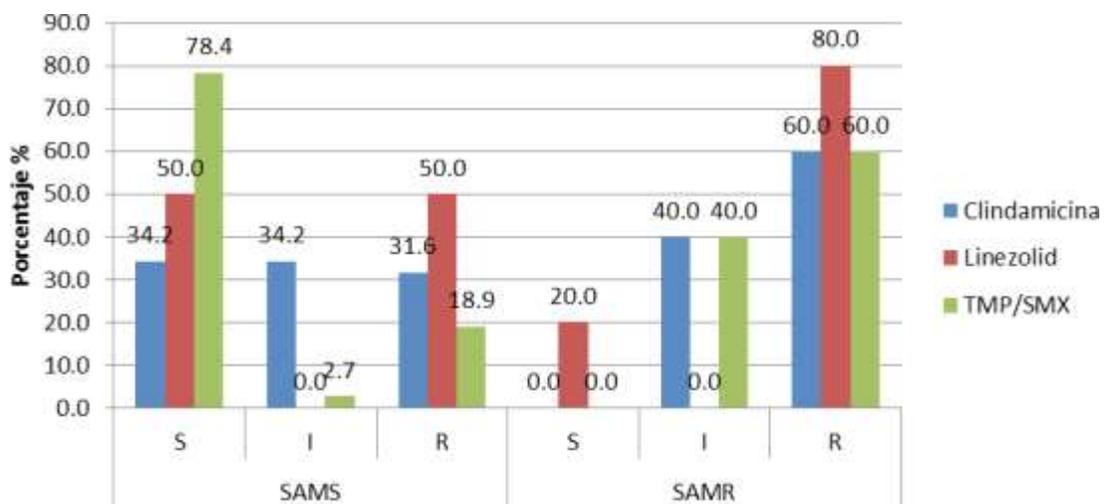


Figura 3. Perfil de susceptibilidad de las cepas de *S. aureus* aisladas en la comunidad.

Discusión

Se describen los aislamientos de *Staphylococcus aureus* de la cavidad nasal en 5 diferentes comunidades en la ciudad de Bogotá, metrópoli de 7,6 millones de habitantes según datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia. Las comunidades evaluadas fueron estudiantes de medicina (entrenamiento básico), amas de casa, personal de atención al público (secretarías, cajeros, vigilantes, tenderos), manipuladores de alimentos y conductores de transporte público. De acuerdo con la distribución del *S. aureus*, se encontró comúnmente en mujeres, esto probablemente se debe a que, en el universo de toma de muestra, las actividades están asociadas en la mayoría de los casos a personas del género femenino, excepto los conductores de transporte público (figura 1).

En un trabajo previo, nuestro grupo encontró 72 (43,9%) cepas de *S. aureus* aisladas de manos y cavidad nasal de 82 estudiantes de medicina en rotaciones clínicas, 72,2 % fueron identificadas como SAMS, 27,8 % como meticilino resistentes (SAMR) y cuatro cepas de SAMR mostraron ser vancomicina intermedio (4-8 µg/mL), mientras en el presente estudio los aislamientos de *S. aureus* en general y de cepas meticilino resistentes fueron significativamente menores.

El 43% de los SAMS fue resistente a clindamicina, 32% al linezolid y 28% a TMP/SMX, en contraste a los aislamientos en comunidad donde la resistencia a la clindamicina fue de 31,6%, 50% al linezolid y 18,9% al TMP/SMX; siendo las cepas de comunidad más sensibles que los aislamientos de personal en contacto con entornos clínicos a la clindamicina y TMP/SMX, medicamentos frecuentes de segunda línea para el manejo de infecciones por este microorganismo (29,30).

Con respecto a estudios en la comunidad, López- Aguilera et al., evaluaron estudiantes de tercer curso de medicina donde encontró una prevalencia del 34,3%, y ni un solo aislamiento de SAMR, de manera similar a nuestro estudio (31). Otra población estudiada fue la militar donde Ellis et al. obtuvieron 42% de aislamientos de *S. aureus* en muestras de cavidad nasal, con un 3,9% de SAMR y 38% de SAMS (32). En este mismo grupo poblacional Qu et al., aislaron de 1044 voluntarios un 20 % de *S. aureus* sin encontrar SAMR (33).

Más de 20 mil cepas de fueron recogidas y evaluadas en 56 países a partir de pacientes infectados entre 2004 y 2009 por el *Staphylococcus aureus*, el 41,2% eran SAMR y el 58,8% SAMS. Un total de 4% de los aislamientos de SAMR y SAMS exhibieron una CIM $\geq 2\mu\text{g/mL}$ a la vancomicina, linezolid, minociclina, tigeciclina; encontrando una disminución global en la susceptibilidad a la vancomicina para los SAMR del 100% en 2004 al 95,7% en 2009. Del mismo modo, para los SAMS la susceptibilidad a la vancomicina disminuyó de 100% en 2004 al 91,1% en 2009 (4,14). En nuestro trabajo, todas las cepas de SAMR fueron sensibles a la vancomicina, sin embargo, tanto para los SAMS como para los SAMR se destaca la resistencia a los medicamentos alternativos como el linezolid, TMP-SMX y clindamicina.

Cabe hacer énfasis que los pocos aislamientos de SAMR fueron encontrados en personas que convivían con niños (figura 2), lo cual nos sugiere que los niños pudieran ser la fuente de circulación de este tipo de cepas, donde una posible explicación es la selección derivada del mal uso de antibióticos en este tipo de individuos. Esto lo corrobora Hernandez I. et al., quienes en 2003 estudiaron las cepas colonizadoras de la cavidad nasal en niños hospitalizados y niños sanos encontrando un 20% de aislamientos de *S. aureus* del muestreo total y una resistencia del 25% a la oxacilina, TMP/SMX y clindamicina (34). Es importante destacar que los niños particularmente los que realizan actividades físicas de contacto están en mayor riesgo de adquirir una infección por cepas de *S. aureus* meticilino resistentes.

Es claro que la presencia de cualquier tipo de cepa de *S. aureus* en una comunidad en particular será motivo de preocupación tomando en cuenta la versatilidad en virulencia y resistencia a los antimicrobianos por parte de este microorganismo (35), por tal razón, varias estrategias se han considerado para disminuir la circulación de este patógeno, una de ellas, la descolonización general, basada en la mupirocina intranasal, y lavado de manos con clorhexidina. Sin embargo, hasta ahora la mayoría de los estudios que evalúan la descolonización de portadores no encontraron pruebas concluyentes de la eficacia. Algunos reportes indican que la descolonización no redujo la tasa de infección en los portadores de *S. aureus* en menor riesgo de infección, comparado con los pacientes con alto riesgo de infección, donde la descolonización si tuvo un gran impacto (36).

En conclusión, nuestros resultados muestran en general menor prevalencia del *S. aureus* y de cepas meticilino resistente en las comunidades evaluadas comparándolas con estudios en trabajadores de la salud (37) o en estudiantes de medicina en entrenamiento clínico (38,39); al igual que la mayor sensibilidad antimicrobiana de los SAMS a la clindamicina, TMP/SMX y el linezolid. A pesar de los pocos aislamientos de SAMR, se encontró relación de éstos con el contacto de niños, lo cual nos haría sospechar que la población pediátrica es un importante factor para considerar en la circulación de dichos microorganismos.

Debido a la falta de evidencia sólida que permita establecer protocolos de descolonización en trabajadores de la salud (entre ellos los estudiantes de Medicina) y portadores en comunidad, es necesario enfatizar en las medidas de higiene personal, principalmente el lavado de manos, con el fin de reducir al mínimo la circulación de cualquier tipo de cepa de *S. aureus* en los entornos mencionados.

Financiación

Subvención MED 1360 del Fondo de investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Queremos agradecer a todas las personas que brindaron su apoyo a este estudio, principalmente a Iveth Hernández por su colaboración en la preparación de insumos de laboratorio.

Bibliografía

1. Matlow A, Morris S. Control of antibiotic-resistant bacteria in the office and clinic. *CMAJ* 2009;180(10):1021-1024.
2. Plata K, Rosato A, Wegrzyn G. *Staphylococcus aureus* as an infectious agent: overview of biochemistry and molecular genetics of its pathogenicity. *Acta Biochem Polon* 2009;56(4):597-612.
3. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2658-2665.
4. Rehm S, Tice A. *Staphylococcus aureus*: Methicillin-Susceptible *S. aureus* to Methicillin-Resistant *S. aureus* and Vancomycin-Resistant *S. aureus*. *Clin Infect Dis* 2010;51(S2):176-182.
5. Cui L, Iwamoto A, Lian J, Neoh H, Maruyama T, Horikawa Y, et al. A Novel Mechanism of Antibiotic Resistance Originating in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):428-238.
6. Liu C, Chambers H. *Staphylococcus aureus* with Heterogeneous Resistance to Vancomycin: Epidemiology, Clinical Significance, and Critical Assessment of Diagnostic Methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3040-3045.
7. Sieradzki K, Leski T, Dick J, Borio L, Tomasz A. Evolution of a Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Strain In Vivo: Multiple Changes in the Antibiotic Resistance Phenotypes of a Single Lineage of Methicillin-Resistant *S. aureus* under the Impact of Antibiotics Administered for Chemotherapy. *J Clin Microbiol* 2003;41(4):1687-1693.
8. Frei C, Miller M, Lewis II J, Lawson K, Peddaiahgari R, Talbert R. Retrospective Cohort Study of Hospitalized Adults Treated With Vancomycin or Clindamycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Clin Ther.* 2010;32 (12):2024-2029.
9. Itani K, Dryden M, Bhattacharyya H, Kunkel M, Baruch A, Weigelt J. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2010;199(6):804-816.
10. Balkhair A, Al Muharrmi Z, Darwish L, Farhan H, Sallam M. Treatment of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) endocarditis with linezolid. *Int J Infect Dis* 2010;14:e227-e229.
11. Wang W, Lee S-Y, Chiueh T-S, Lu J-J. Molecular and Phenotypic Characteristics of Methicillin-Resistant and Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates from Patients with Septic Arthritis. *J Clin Microbiol* 2009;47(11):3617-3623.
12. Cui L, Tominaga E, Neoh H, Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):1079-1082.
13. Appleman M, Citron D. Efficacy of vancomycin and daptomycin against *Staphylococcus aureus* isolates collected over 29 years. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2010;66:441-444.
14. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:219-224.
15. Sosa L, Machuca M, Sosa C, González C. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños en Bucaramanga Colombia. *Salud UIS* 2010;42: 248-255.
16. Villalobos A, Díaz M, Barrero L, Rivera S, Henríquez D, Villegas M, Robledo C. Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Rev Panam Salud Publica.*2011;30(6):627-633.
17. Spirandelli K, Mamizuka E, Gontijo P. Methicillin/Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a hospital and public health threat in Brazil. *Brazilian J Infect Dis* 2010;14(1):71-76.
18. Morell E, Balkin D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A pervasive pathogen highlights the need for new antimicrobial development. *Yale J Biol Med* 2010;83:223-233.
19. Cáceres M. Frecuencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de salud de hospitales de Nicaragua. *Rev Panam Salud Pública* 2011;30(6):610-614.
20. Seybold U, Schubert S, Bognera J, Hogardt M. *Staphylococcus aureus* infection following nasal colonization: an approach to rapid risk stratification in a university healthcare system. *J Hosp Infect* 2011;79(1):297-301.
21. Rafee Y, Abdel-Haq N, Asmar B, Salimnia T, Vidailac C, Rybak MJ, et al. Increased prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in household contacts of children with community acquired disease. *BMC Infect Dis* 2012;75(1):12-45.
22. Creamer E, Dorrian S, Dolan A, Sherlock O, Fitzgerald-Hughes D, Thomas T, et al. When are the hands of healthcare workers positive for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *J Hosp Infect* 2010;75(1):107-111.
23. Hernández I, Toraño G, González M, González I. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. *Rev Cubana Med Trop* 2003;55(3):153-61.
24. Palavecino E. Métodos recomendados para el estudio de susceptibilidad en *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus saprophyticus*: Nuevos puntos de corte e interpretación de resultados. *Rev Chil Infect* 2002;19(2):119-124.
25. Mamani E, Luján D, Pajuelo G. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. *Annal Fac Med Lima* 2006;67(2):120-124.
26. Jaramillo S. Prueba Épsilon (Etest). *Rev CES Med* 1998;12(1):34-41.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Section 2C Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. 2013; 33(1):72-89.
28. Malhotra-Kumar S, Haccuria K, Michiels M, Ieven M, Poyart C, Hryniewicz W, et al. MINIREVIEW. Current Trends in Rapid Diagnostics for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Glycopeptide-Resistant Enterococcus Species. *J Clin Microbiol* 2008;46(5):1577-1587.
29. Méndez I, Holguín D, Pachón D, Africano F, Gonzalez I, Rojas N. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* methicillin resistant isolated from medical students. *Rev CES Med* 2013;27(1):21-30.
30. Figueroa A, Arteaga M, Aguirre J, et al. Infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Community-acquired (MRSA-CA) in the pediatric population in two hospitals in Popayan, Colombia. *Rev Fac Cienc de la Salud. Univ del Cauca* 2010; 12 (4): 8-13.

31. López-Aguilera S, Goñi-Yeste M, Barrado L, et al. Colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en estudiantes de medicina: importancia en la transmisión hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(8):500-505.
32. Ellis M, Griffith M, Jorgensen J, et al. Presence and Molecular Epidemiology of Virulence Factors in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Colonizing and Infecting Soldiers. *J. Clin. Microbiol*. 2009;47(4):940-945.
33. Qu F, Cui E, Guo T, et al. Nasal Colonization of and Clonal Transmission of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* among Chinese Military Volunteers. *J. Clin. Microbiol*. 2010;48(1):64-69.
34. Hernández I, Toraño G, González M, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. *Rev Cubana Med Trop* 2003;55(3):153-61.
35. Fosch S, Yones C, Trossero M, Grosso O, Nepote A. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* en individuos de la comunidad: factores epidemiológicos. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012;46(1): 59-67.
36. Lucet J, Regnier B, Screening and Decolonization: Does Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Hold Lessons for Methicillin-Resistant *S. aureus*? *Clin Infect Dis* 2010;51(5):585-590.
37. Espinosa C, Romero M, Rincón G, Bohórquez M, Arámbula A. Portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en personal que labora en un hospital de Santander. *Salud UIS* 2011;43(2):111-117.
38. Méndez I, Calixto O, Becerra W, Vásquez J, Bravo J, Pachón D. Microorganismos presentes en fonendoscopios, manos, cavidad oral y nasal de estudiantes de una facultad de Medicina. *Rev MED*. 2012;20(1):90-100.
39. Gandia J, Benjumea Y, Mangones L, Villacob K, Sánchez L, Mosquera E. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en estudiantes de medicina en la Universidad del Sinú. Reporte in Primer Encuentro nacional de semilleros de de investigación - facultades de Medicina, 2012 July 25-27, Bogotá, Colombia.

Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel, Bogotá

Carlos Saavedra¹, Viviana López², Paola Linares³, Pablo Romero⁴, Carlos Solórzano⁵, Javier Mora⁶, Alan Ovalle⁷.

1. Médico Internista. Infectólogo. Epidemiólogo Clínico. Hospital Universitario Nacional de Colombia.
2. Médico Internista. Hospital Universitario Clínica San Rafael.
3. Médico Internista. Hospital Santa Clara.
4. Médico General. Epidemiólogo.
5. Médico Internista. Hospital Universitario Clínica San Rafael.
6. Médico Internista. Epidemiólogo. Hospital Universitario Clínica San Rafael.
7. Médico Internista. Hospital Universitario Clínica San Rafael.

Resumen

Introducción: Las infecciones por gram negativos adquiridas en el hospital son una causa importante de muerte, *Klebsiella pneumoniae* es una de las bacterias más significativas, está además relacionada con la aparición de nuevos mecanismos de resistencia antibiótica. Los carbapenémicos han permitido combatir ciertas de estas cepas resistentes, sin embargo, la aparición de algunas con resistencia a estos antibióticos representa un reto terapéutico. A partir de este contexto clínico se planteó establecer la prevalencia de factores de riesgo en pacientes adultos con aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá (Colombia).

- Selección de pacientes: A partir de 295 historias clínicas revisadas de pacientes hospitalizados con aislamiento positivo para *Klebsiella pneumoniae* con perfil de resistencia a carbapenémicos confirmada en el periodo enero 2013 a diciembre 2015, se obtuvieron 84 pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión.

- Mediciones: Se tuvieron en cuenta variables demográficas como sexo y edad, así como las diferentes condiciones probablemente asociadas a la condición infecciosa.

- Métodos analíticos: A las variables cualitativas se les calcularon frecuencias absolutas y relativas, y a las variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados: De 84 pacientes, el 55% correspondía a sexo femenino, tenían una edad media de 66 años. El aislamiento microbiológico en orina fue del 30.4%, en sangre 24.3%, líquido peritoneal 20.7% y secreción traqueal 12.1%. El 91,6% de la población tenía hospitalización en los últimos 3 meses, 86.5% recibió tratamiento antibiótico durante la hospitalización, de estos el 59.1% fue Meropenem, el 26,2% fue Ampicilina Sulbactam, el 23,9% fue Vancomicina, el 18,3% fue Piperacilina Tazobactam. El 54,7% se sometió a algún procedimiento quirúrgico 3 meses antes del aislamiento, de los cuales el 47.8% correspondía a cirugías abdominales y el 13,1% a cirugía de tórax, luego aparecían cirugía ortopédica, en sistema nervioso central y ginecológica. El 70% de los casos tenían antecedente de implante de dispositivos intravasculares, 45,2% exposición a ventilación mecánica, 24% uso de nutrición parenteral.

Conclusiones: Este estudio establece las bases para proponer nuevos estudios que planteen estrategias de prevención con el objetivo de lograr disminuir las probabilidades de adquirir esta infección multirresistente.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, antibacterianos, droga resistencia, factores de riesgo, carbapenémicos

Autor de correspondencia:
Viviana López,
vivilopez0321@gmail.com

Saavedra C, López V, Linares P, Romero P, Solórzano C, Mora J, Ovalle A. Prevalencia de factores de riesgo para infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en adultos en un hospital de cuarto nivel, Bogotá D.C. Revista Cuarzo 2018;24 (2) 13-19.

Recibido: 9 de agosto de 2018
Aceptado: 20 de octubre de 2018
Publicado: 30 de diciembre de 2018

Licencia creative
commons



Prevalence of risk factor for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemic-resistant infection in adults in a fourth level hospital, Bogota.

Abstract

Introduction: Gram-negative infections acquired in the hospital are an important cause of death, *Klebsiella pneumoniae* is one of the most significant bacteria, it is also related to the appearance of new mechanisms of antibiotic resistance. The carbapenems have allowed to fight certain of these resistant strains, however, the appearance of some with resistance to these antibiotics represents a therapeutic challenge. From this clinical context, it was proposed this research, to establish the prevalence of risk factors in adult patients with isolates of *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems.

Material and methods: A retrospective descriptive study was carried out in the San Rafael Clinical University Hospital of Bogotá (Colombia).

- Selection of patients: From 295 reviewed clinical records of patients hospitalized with positive isolation for *Klebsiella pneumoniae* with carbapenemic resistance profile confirmed, in the period January 2013 to December 2015, 84 patients were obtained who fulfilled all the inclusion criteria.

- Measurements: Demographic variables such as sex and age were taken into account, as well as the different conditions probably associated with the infectious condition.

- Analytical methods: Qualitative variables were calculated absolute and relative frequencies, and quantitative variables measures of central tendency and dispersion were calculated.

Results: Of 84 patients, 55% corresponded to females, had a mean age of 66 years. The microbiological isolation in urine was 30.4%, in blood 24.3%, peritoneal fluid 20.7% and tracheal secretion 12.1%. 91.6% of the population had hospitalization in the last 3 months, 86.5% received antibiotic treatment during hospitalization, of these 59.1% was Meropenem, 26.2% was Ampicillin Sulbactam, 23.9% was Vancomycin, 18.3% was Piperacillin Tazobactam. 54.7% underwent some surgical procedure 3 months before the isolation, of which 47.8% corresponded to abdominal surgeries and 13.1% to thoracic surgery, then they appeared orthopedic surgery, in central nervous system and gynecological. 70% of the cases had antecedents of implantation of intravascular devices, 45.2% exposure to mechanical ventilation, 24% use of parenteral nutrition.

Conclusions: This research establishes the bases to propose new researches that propose prevention strategies with the objective of reducing the chances of acquiring this multiresistant infection.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, anti-bacterial agents, drug resistance, risk factors, carbapenems

Introducción

Las infecciones adquiridas en el hospital tales como neumonías, infecciones urinarias y bacteriemias causadas por gram negativos son una causa importante de muerte siendo esta la sexta en Europa y Estados Unidos, aunque hay varias bacterias implicadas, *Klebsiella pneumoniae* es una de ellas, ahora además relacionada con la aparición de nuevos mecanismos de resistencia antibiótica, convirtiéndose en un problema de salud pública (1).

El uso de carbapenémicos ha permitido combatir ciertas cepas resistentes, sin embargo la aparición de nuevas cepas de *Klebsiella* con resistencia a estos antibióticos representa un reto terapéutico (1), estas cepas se han relacionado con infecciones sistémicas en el contexto intrahospitalario y de unidades de cuidado intensivo (UCI), generando altas tasas de morbilidad, mortalidad, y aumentando los costos en salud (2).

La resistencia a carbapenémicos por *Klebsiella pneumoniae* ha crecido rápidamente desde el 2001, se ha reportado en muchas ciudades, siendo ahora endémica en el noreste de Estados Unidos, Puerto Rico, Grecia, algunas provincias de China, e Israel (3). El primer aislamiento en Suramérica fue realizado en Colombia (4), donde además se encontró resistencia a carbapenémicos en otras enterobacterias, de forma similar se hicieron aislamientos en Brasil y Argentina.

En el Hospital San Ignacio junto con la Universidad del Rosario, realizó un estudio no publicado de casos y controles para establecer los factores de riesgo para infección y colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, si bien los factores de riesgo no están completamente claros, a partir de los ya descritos se han tomado medidas de intervención importantes que han permitido el control de brotes de este tipo de infecciones.

Las enterobacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son las causales más frecuentes de infecciones bacterianas adquiridas en el hospital y la comunidad, la presencia de resistencia a carbapenémicos en estas bacterias envuelve la necesidad de control y detección como punto crítico para un adecuado manejo de los pacientes desarrollando adecuadas estrategias de prevención (5), no hacerlo trae implicaciones clínicas y epidemiológicas para la sociedad. En estudios previos se ha evaluado la mortalidad en pacientes con *Klebsiella* resistente a carbapenémicos, resistente a no carbapenémicos y con otras enterobacterias, encontrando esta infección como predictor claro de mortalidad (7,8).

Se ha descrito que la sepsis severa y choque séptico por gram negativos expuestos previamente a antibióticos, aumenta la mortalidad en 51,3% vs 34% respecto a quienes no los han recibido, además en este contexto existe un aumento de 5-7 días en estancia hospitalaria, así como en costos en salud, el uso previo de antibióticos como Cefepime, Ciprofloxacina, Ceftriaxona, e Imipenem, han sido los más asociados a este tipo de infecciones, la explicación está dada por aumento de los mecanismos de resistencia bacteriana.

Se ha notado que los costos vienen en aumento al pasar de los años, así lo registró el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas y Alérgicas (NIAID) (9), además se describe una franca diferencia en aquellos pacientes con infección adquirida en comunidad e infección asociada al cuidado de la salud, con resistencia bacteriana no solo en costos, sino también en estancia hospitalaria, y probabilidad de muerte en relación a aquellos con susceptibilidad a antibióticos (10).

No hay datos en Colombia sobre costos institucionales al respecto, sin embargo, los datos universales son contundentes, a partir de lo anterior nace la importancia de conocer cuáles son los factores de riesgo más prevalentes para adquirir *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, y de esta manera poder establecer estrategias de prevención, algunos de estos factores ya están claramente identificados y otros han tenido resultados variables en los diferentes estudios.

Se ha encontrado que algunos factores que se asociaban a esta bacteria eran la estancia en la UCI, severidad de la enfermedad calculada por APACHE II, uso de catéter venoso central, uso de sonda vesical, y uso previo de antibióticos, entre otros (11). También se ha encontrado asociación con enfermedad severa, así como uso previo de antibióticos tipo Fluoroquinolonas o Cefalosporinas de espectro extendido, confirmándose en todos estos casos aumento en la mortalidad de este tipo de pacientes (8).

En nuestra institución se han encontrado casos de infección por este tipo de bacteria, lo cual nos permitió realizar este estudio, el objetivo fue establecer la prevalencia de factores de riesgo en pacientes adultos con aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, teniendo en cuenta las características de la población, y haciendo énfasis especial a la exposición previa a los antibióticos y exposición previa a cirugía, de esta

manera detectar los puntos clave para establecer estrategias y recomendaciones para nuestra y otras instituciones de nuestro medio, generando impacto en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Material y Métodos

- **Tipo y diseño de estudio:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo.

- **Población en estudio:** Pacientes hospitalizados en el periodo enero 2013 a diciembre 2015 en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, adultos (>18 años), a quienes se les aisló *Klebsiella pneumoniae* con perfil de resistencia a carbapenémicos confirmada. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: Pacientes con edad > 18 años, con aislamiento en cualquier muestra microbiológica *Klebsiella pneumoniae* con perfil de resistencia a carbapenémicos confirmada (Meropenem y Ertapenem), independiente de la realización del test de Hodge modificado, test de ácido borónico y/o test de EDTA, en el contexto de “infección”. [Infección: Todo aislamiento positivo en cualquier muestra microbiológica que genere condición de enfermedad, dado por respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno]

Criterios de exclusión: Aislamientos que correspondan a colonización o contaminación [Colonización: Todo aislamiento positivo en cualquier muestra microbiológica sin que este produzca enfermedad y que se considere un germen que habite en el sitio de recolección de la muestra.

Contaminación: Todo aislamiento positivo que no corresponde a un germen de la flora normal del sitio de recolección, no produce enfermedad y suele estar relacionado a errores en la toma de la muestra], pacientes con el segundo episodio de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, aquellos con hospitalización previa en los últimos 3 meses en otra institución lo cual podría dificultar obtener los datos y cambiar la epidemiología de nuestra institución, pacientes con aislamiento simultáneo de otra bacteria con patrón de resistencia que requiera terapia con carbapenémicos.

- **Variables en estudio:** Se clasificaron de la siguiente manera:

Variables resultado: uso previo de esteroides, uso previo de antibióticos intrahospitalarios, uso previo de antibióticos extra hospitalarios (en casa), tipo de antibióticos previos intra o extra hospitalarios, cirugía previa, tipo de cirugía previa, uso de dispositivos intravasculares, uso de ventilación mecánica, número de días de ventilación mecánica, uso de nutrición parenteral, otros dispositivos invasivos, neutropenia, diálisis, hospitalización previa en estancia general, número de días de hospitalización en estancia general, hospitalización previa en cuidados intensivos,

número de días de hospitalización en cuidados intensivos, origen del aislamiento.

Variables secundarias: sexo, edad, nivel de comorbilidad (Escala de Charlson) (11).

- Plan de recolección de datos: Previa aprobación por el grupo de investigación y comité de ética médica, la información se recolectó a partir del número de casos informados por la base de datos del laboratorio del Hospital Universitario Clínica San Rafael en el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2015, esta base de datos está fundamentada en métodos automatizados BD Epicenter (Becton Dicknson) con 99% de confiabilidad y en donde se informaron los cultivos de cualquier muestra microbiológica positivos para *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos confirmada según los parámetros de MICs (concentración inhibitoria mínima) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) de pacientes que cumplían el rango de edad, fecha de hospitalización, y demás criterios de inclusión en la población en estudio; posteriormente se procedió a la revisión de historias clínicas a través del sistema “HEON (Health online)” al cual tenemos acceso mediante las claves de acceso personal, y el cual permite la visualización de los reportes de laboratorio clínico así como de historias clínicas de los pacientes seleccionados, identificando cada una de las variables establecidas a estudiar, finalmente esta información fue registrada y recopilada en Excel a través de la herramienta Google Drive. No se realizó cálculo de la muestra, dado que fueron revisadas todas las historias clínicas obtenidas (295), recolectándose finalmente un total de 84 pacientes que cumplieron criterios de inclusión y no los de exclusión.

- Plan de análisis: Los datos obtenidos fueron analizados por los investigadores (quienes no padecen de ninguna enfermedad que pueda alterar su análisis y resultados). Las variables cuantitativas se ordenaron en frecuencias absolutas, relativas y dis-

tribuciones de frecuencias y a las variables cuantitativas se les calculó medidas de tendencia central y de dispersión pertinentes. Los datos almacenados en Excel durante la recolección de datos fueron analizados en el programa SPSS versión 24.

- Consideraciones éticas: Teniendo en cuenta que la información se recolectó a partir de los registros de historias clínicas y no se hizo ninguna intervención sobre los individuos, se consideró una investigación “sin riesgo”, se mantuvo la confidencialidad de la información obtenida de los pacientes seleccionados y se archivaron los datos en las bases de datos del grupo de investigación que se encontraban en la red de internet con clave solo conocida por los investigadores principales, no se tabularon los datos personales de los mismos y se hizo una presentación agrupada de los datos lo cual impidió la eventual identificación de los sujetos reales, el estudio no requirió de consentimiento informado y fue subrogado al comité de ética e investigación de la institución, dado que no se intervino directamente al paciente y este no fue afectado físicamente ni se benefició de los resultados como individuo, durante la recolección de información no se identificaron situaciones de mala práctica, o errores en la atención.

Resultados

Se revisaron 295 historias clínicas de pacientes con presencia de germen multirresistente de acuerdo a perfil de antibiograma confirmado mediante aislamiento en cultivos según informe del laboratorio, se obtuvo una muestra de 84 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión (Figura 1).

Encontramos que el 55% de nuestra población correspondía a sexo femenino, se encontraban entre las edades de 18 y 94 años con una media de edad de 66 años, el promedio de supervivencia a 5 años valorada según puntaje en la Escala de Charlson fue del 18% de la población.

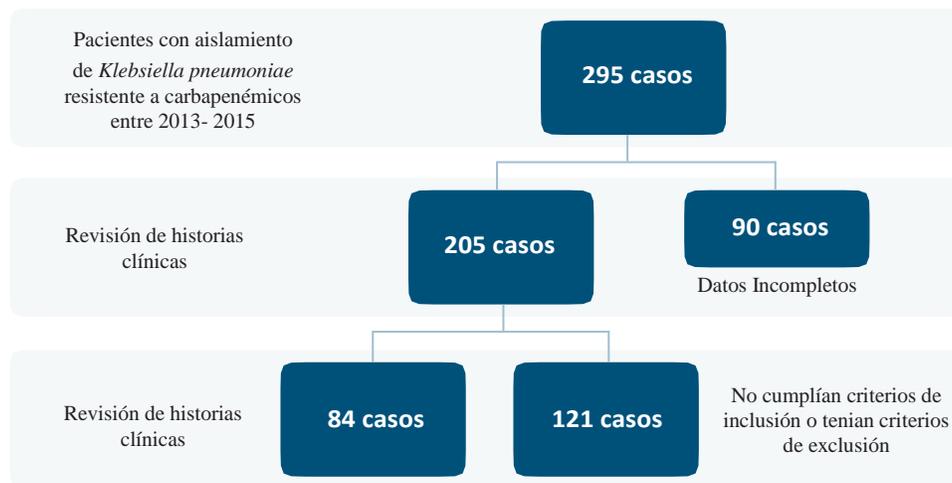


Figura 1: Flujograma del proceso de selección de los pacientes incluidos en el estudio.

El aislamiento microbiológico más frecuente fue en orina con el 30.4%, los otros aislamientos fueron en sangre 24.3%, líquido peritoneal 20.7% y secreción traqueal 12.1% (Tabla 1).

Tabla 1: Origen del aislamiento microbiológico

Origen del aislamiento Microbiológico	Número	Porcentaje	IC 95%
Catéter intravascular	59	70.2%	59.2-79.7
Orina	25	30.4%	20-40.7
Sangre	20	24.3%	15.1-34.4
Líquido peritoneal	17	20.7%	12.2-30.4
Secreción traqueal	10	12.1%	5.8-20.8
Colección o tejido	5	5.9%	1.9-13.3
Catéter de sistema nervioso central o líquido cefalorraquídeo	2	2.3%	2-8.3

Se encontró que el 91,6% de la población tenía hospitalización en sala general en los últimos 3 meses y 57% también tenían estancia en UCI. El 86.5% (71) de los pacientes recibió tratamiento antibiótico durante la hospitalización y el 7.3% (6) de forma

ambulatoria. De los que recibieron antibiótico, el 59.1% fue Meropenem, el 26,2% fue Ampicilina Sulbactam, el 23,9% fue Vancomicina, el 18,3% fue Piperacilina Tazobactam, y 12,6% fueron Cefalosporinas de 4ta Generación (Tabla 2).

Tabla 2: Tipo de antibiótico recibido

Tipo de Cirugía	Número	Porcentaje	IC 95%
Meropenem	42	59.1%	46.8-70.6
Ampicilina Sulbactam	19	26.2%	16.9-38.5
Vancomicina	17	23.9%	14.6-35.5
Piperacilina Tazobactam	13	18.3%	10.1-29.2
Cefalosporinas 4ta Generación**	9	12.6%	5.9-22.7
Cefalosporinas 1ra Generación***	5	7.0%	2.3-15.6

*De todos los pacientes, solo 86,5% (71) recibieron antibióticos, sin embargo, algunos recibieron varios antibióticos de forma escalonada previo al aislamiento microbiológico.

**Cefalosporinas 4ta Generación: Cefepime.

***Cefalosporinas 1ra Generación: Cefazolina, Cefalexina.

El 54,7% (46) se sometió a algún procedimiento quirúrgico 3 meses antes del aislamiento, de estos, el 47.8% correspondían a cirugías abdominales, el 13,1% a cirugía de tórax, y el 10,8% a cirugía ortopédica, así como del Sistema Nervioso Central, la cirugía ginecológica alcanzó el 4,4% (Tabla 3).

El 70% de los casos tenía antecedente de implante de dispositivos intravasculares, la exposición a ventilación mecánica estuvo presente en 45,2%, el uso de nutrición parenteral en 24%, la terapia dialítica en 19% de los casos, el uso previo de corticoide

se encontró en el 17% de los casos, tan solo el 6% del total de la población cursó con disminución en el conteo de neutrófilos (Tabla 4).

De los pacientes que recibieron tratamiento con Meropenem, el 33,3% (16) procedían de aislamiento en sangre y el 20,8% (10) de orina, para el caso del tratamiento previo con Piperacilina Tazobactam, los aislamientos fueron provenientes de orina en el 42,9% (6) de los casos seguido por líquido peritoneal en el 28,6% (4) y de sangre solo en el 7,1% (1).

Tabla 3: Tipo de Cirugía recibida.

Tipo de Cirugía	Número	Porcentaje	IC 95%
Cirugía abdominal	22	47.8%	32.8-63
Cirugía de tórax	6	13.1%	4.9-26
Otras*	6	13.1%	4.9-26
Cirugía ortopédica	5	10.8%	3.6-23
Cirugía sistema nervioso central	5	10.8%	3.6-23
Cirugía ginecológica	2	4.4%	0.05-14.8
Total	46	100%	

* Otras corresponde a cirugía urológica, biopsia en cualquier sitio anatómico, cirugía de columna, cirugía cardíaca, cirugía en tejidos blandos.

Tabla 4: Condición previa al aislamiento microbiológico.

Condición previa	Número	Porcentaje	IC 95%
Hospitalización en sala general	77	91.6%	86.3-97.9
Uso de antibiótico (hospitalario)	72	85%	78.3-91.4
Uso de dispositivo intravascular	59	70%	60-81.3
Procedimiento quirúrgico	46	58.3%	48.2-65.1
Hospitalización en cuidados intensivos	48	57%	46-66.1
Ventilación mecánica	38	45.2%	33.9-54
Uso de nutrición parenteral	20	24%	15.5-35.1
Diálisis	16	19%	11.5-29.7
Uso de corticoide	14	17%	9.6-26
Uso de antibiótico (ambulatorio)	6	7%	3.6-14.3
Neutropenia (< 500 conteo absoluto de neutrófilos)	5	6%	2.4-10.8

Discusión

Es bien conocido que *Klebsiella pneumoniae* hace parte de los aislamientos más importantes de infecciones bacterianas adquiridas en el hospital, y la presencia de resistencia a carbapenémicos en esta bacteria es uno de los factores de mayor preocupación, debido al mal pronóstico esperado en estos casos, así como a las dificultades en el tratamiento antibacteriano de los mismos, establecer condiciones de riesgo para adquirir esta bacteria y de esta manera plantear estrategias preventivas cobra gran relevancia en la práctica clínica. El estudio sugiere que la hospitalización previa en estancia general más que en cuidados intensivos, tiene una importancia relevante, lo cual difiere de estudios donde la hospitalización en UCI está más relacionada con esta infección.

En investigaciones previas se ha encontrado que la exposición a antibióticos como Cefepime, Ciprofloxacina, Ceftriaxona, e Imipenem, están asociados con el hallazgo de resistencia a carbapenémicos, en este caso la mayoría de los pacientes habían sido expuestos a antibióticos, pero los que más se describen son Meropenem, Ampicilina Sulbactam, Vancomicina, Piperacilina Tazobactam y en última estancia Cefalosporinas, no se describen Quinolonas ya que existen políticas institucionales de limitación para el uso de estos antibióticos de forma intrahospitalaria.

Respecto al sitio de aislamiento más frecuente y a su vez un probable factor de riesgo potencialmente prevenible fueron los catéteres intravasculares, lo que sugiere que promover estrategias seguras para manejo de estos, así como adecuadas técnicas de asepsia y antisepsia, uso en situaciones de real necesidad, pron-

to retiro podrían instaurarse para mejorar la tasa de infección por esta bacteria multirresistente, los demás focos de infección fueron orina, sangre, líquido peritoneal, secreción traqueal entre otros.

Otra de las condiciones de riesgo, en cambio no muy descritas en estudios de factores de riesgo para *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, es haber sido sometido a un procedimiento quirúrgico, lo cual se evidenció en la mitad de nuestros pacientes, y de estos, principalmente a cirugía abdominal seguido por cirugía de tórax. Finalmente, el grupo de pacientes con inmunosupresión secundaria a neutropenia (corresponde a los pacientes hospitalizados en nuestra institución por enfermedades hematológicas) o uso ambulatorio de antibióticos, no representó una condición de riesgo importante.

Dentro de las limitaciones de este estudio es que este tipo de investigaciones no permite establecer relaciones causales, ni permite estimar el riesgo de un determinado factor, tan solo informamos frecuencias y es cierto que habría enriquecido los resultados calcular razones de prevalencia, para poder afianzar la relación que parece existir entre los factores de riesgo descritos y la enfermedad.

El objetivo de este estudio no era evaluar mortalidad, aunque es bien conocido por resultados de otros autores que la exposición a esta bacteria multirresistente aumenta la mortalidad de forma significativa, para lo que se debe resaltar que la población incluida aquí siendo representación de la población de nuestro hospital es de edad avanzada y con una baja probabilidad de supervivencia a 5 años, por lo que sería difícil plantear a futuro estudios de mortalidad y en caso de realizarlos se deberán establecer criterios de inclusión más selectivos. Finalmente, podemos decir que en nuestro estudio esta bacteria se encontró principalmente en aislamientos de catéteres intravasculares, estuvo presente en quienes habían tenido alguna estancia hospitalaria en UCI o estancia general, un gran porcentaje de pacientes recibió antibiótico previo al aislamiento y el que más se destacó fue el Meropenem como representante de los carbapenémicos, de los llevados a cirugía, fue la intervención abdominal la más frecuente.

Con estos resultados podemos recomendar la promoción de estrategias de prevención institucionales en aquellos factores de riesgo detectados, y promover líneas de investigación en búsqueda de la confirmación de asociación con las condiciones anotadas, con un enfoque especial a la exposición previa de hospitalización, antibióticos y procedimientos quirúrgicos como cirugías abdominales.

Agradecimientos

A los Dres. Edwin Silva y Carlos Saavedra, por cumplir un papel muy importante en el planteamiento y el desarrollo de este estudio, agradecemos su entrega en el manejo de sus pacientes y entusiasmo por la disminución en la resistencia bacteriana de nuestro hospital.

Al Dr. Aníbal Teherán por sus correcciones durante la realización del anteproyecto de este estudio.

El estudio se realizó con recursos económicos propios de los investigadores y ninguno de ellos declaró conflicto de intereses.

Referencias

1. Spellberg B, Gidycz R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):155–64.
2. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1099–106.
3. Chen LF, Anderson DJ, Paterson DL. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance. *Infect Drug Resist*. 2012;5:133–41.
4. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug;50(8):2880–2.
5. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JDD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec;50(12):3877–80.
6. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):1028–33.
7. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Dec;30(12):1180–5.
8. Kwon S, Schweizer ML, Perencevich EN. National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) Funding for Studies of Hospital-Associated Bacterial Pathogens: Are Funds Proportionate to Burden of Disease? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1(1):5.
9. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(6):807–15.
10. Correa L, Martino MDV, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:80.
11. María Eugenia Niño Mantilla. Diseño y validación de una escala basada en el concepto PIRO, una aproximación empírica a un modelo de pronóstico de los pacientes con sepsis. 2016. 18(2):214–8.

Sesgo en la estratificación del síndrome coronario agudo al calcular el grace-score con 1ª, 2ª o troponina Δ

Aníbal Alfonso Teherán Valderrama¹, Gina González², Victor Martínez^{3*}, Juan Carlos Hernández⁴, Alejandra Caicedo⁵, Norma Montoya⁶, Liliana Villamil¹, Daniel M. Núñez¹.

1. Physician, Epidemiologist. Emergency medicine's student. Universidad del Rosario, Colombia. e-mail: anibal.teheran@juanncorpas.edu.co
2. Internal medicine specialist, Cardiologist, Fundación Santafé, Colombia. e-mail: ginaroble@gmail.com
3. Physician, Epidemiologist. Occidente Clinic. Colombia. e-mail: victormartinezmd757@gmail.com
4. Internal Medicine Specialist, Occidente Clinic. Colombia. e-mail: juancarloshe33@yahoo.com
5. Physician, Emergency medicine's student. Universidad del Rosario. Bogotá. e-mail: alca-dugui@hotmail.com
6. Bacteriologist. Director of laboratory. Occidente Clinic. Bogotá. e-mail: norma_montoya56@yahoo.es

Autor de correspondencia:
Victor Martínez
victormartinezmd757@gmail.com

Como citar: Teherán AA, González G, Martínez V, Hernández JC, Caicedo A, Montoya N, Villamil L, Núñez DN. Sesgo en la estratificación del síndrome coronario agudo al calcular el grace-score con 1ª, 2ª o troponina Δ . Revisión de literatura. Revista Cuarzo 2018;24 (2) 20-26.

Recibido: 3 de agosto de 2018
Aceptado: 23 de noviembre de 2018
Publicado: 30 de diciembre de 2018

Licencia creative commons



Resumen

Introducción: el síndrome coronario agudo (SCA) es la primera causa de mortalidad en Colombia. Una estratificación de riesgo errónea, en la sala de emergencias (ER), afecta las intervenciones realizadas y la tasa de eventos adversos cardiovasculares puede ser mayor. El objetivo de esta investigación fue medir la diferencia en el puntaje GRACE y la estratificación del riesgo coronario, utilizando los resultados de las troponinas medidas secuencialmente durante la atención inicial.

Metodología: con un diseño descriptivo retrospectivo, se evaluaron los registros clínicos de pacientes tratados por dolor precordial de probabilidad intermedia para SCA, sin indicación de manejo invasivo inmediato, atendidos en la sala de emergencias de una clínica del tercer nivel de Bogotá, durante el año 2017. Se determinó la diferencia entre la puntuación GRACE calculada con la primera troponina (GRACE-1), la segunda troponina (GRACE-2) o la troponina delta (GRACE-delta) [prueba T pareada], y la proporción de pacientes poco estratificados se midió al usar la primera troponina [X2, puntaje Z].

Resultados: se identificaron 44 pacientes en un período de 6 meses. La mayoría hombres con edad mediana de 73 años. El promedio (DE) de los puntajes GRACE-1, GRACE-2 y GRACE-delta, fue de 114.14 (30.73), 115.55 (30.14) y 111.11 (28.79), respectivamente; al comparar GRACE-delta con GRACE-1 y GRACE-2 se identificaron diferencias significativas ($p < 0.05$). Se identificó un error en la estratificación del riesgo coronario en 10/44 pacientes (22.7%) y 9/44 (20.4%) presentaron sobreestratificación.

Conclusión: la estratificación del riesgo coronario con la primera troponina, a diferencia de la troponina delta (ítem no aclarado en las guías), evidenció una sobreestratificación en al menos 20% de los pacientes, estableciendo la necesidad de procedimientos más invasivos y posiblemente hospitalización más prolongada permanecer.

Palabras clave: Troponina, Síndrome Coronario Agudo, GRACE score.

Grace score bias in acute coronary syndrome due to use 1th, 2th or troponin Δ .

Abstract

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is the first cause of mortality in Colombia. An erroneous risk stratification, in the emergency room (ER), affects the interventions performed and the rate of major cardiovascular adverse events. We measured the difference in GRACE score and stratification of coronary risk, by using the results of troponins measured sequentially during initial care.

Methods: With a retrospective descriptive design, clinical records of patients treated for precordial pain of \geq intermediate probability for ACS were evaluated, without indication of immediate invasive management, attended in the ER of a clinic of the third level of Bogotá, during 2017. De-

terminated the difference between the GRACE score calculated with the first (GRACE-1), second (GRACE-2) or troponin delta (GRACE-delta) [paired T-test], and the proportion of poorly stratified patients was measured when using the first troponin [X², Z-score].

Results: 44 patients in a period of 6 months were identified. The majority men, older adults, middle age 73 years. The average (SD) of scores GRACE-1, GRACE-2 and GRACE-delta, was 114.14 (30.73), 115.55 (30.14) and 111.11 (28.79), respectively; when comparing GRACE-delta with GRACE-1 and GRACE-2 significant differences were identified ($p < 0.05$). Error in the stratification of coronary risk was identified in 10/44 patients (22.7%), and 9/44 (20.4%) presented over-stratification.

Conclusion: The stratification of coronary risk using the first troponin, unlike the troponin delta (item not clarified in the guidelines), evidenced an over-stratification in at least 20% of the patients, establishing the need for more invasive procedures and possibly longer hospital stay.

Keywords: Troponin, Acute Coronary Syndrome, GRACE score.

Background

It is estimated that in North America more than 15 million people suffer from coronary heart disease (CHD) and every 42 seconds a diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) is made. Coronary diseases affects both men and women and in all age groups, but it is clear that, before age 50, it is more frequent in men and when it reaches 50 years, the incidence and prevalence is equalized by sex (1). The approach in the emergency room (ER) to patients with precordial pain of intermediate or high probability for an acute coronary syndrome (ACS) includes, in addition to medical management, the stratification of coronary risk, applying the GRACE or TIMI scales, validated for this purpose and accepted in the American and European guidelines for management of acute myocardial infarction without ST elevation / Unstable Angina (NSTEMI / UA) (2,3).

In ER, the GRACE scale offers some advantages over the TIMI scale, including an easy execution without requiring additional information on previous coronary risk, including data on the use of antiplatelet agents, occlusive involvement of the coronary arteries and factors of cardiovascular risk (4,5); in addition, in some investigations and in a general way (not in subgroups), the GRACE scale has shown better operative capacities and correlation with the SYNTAX score and major cardiovascular adverse events (6-8).

The GRACE scale was proposed since 2002 and within the components required to calculate the score is the result of troponin (positive or negative), it should be mentioned that at the time the scale was designed and validated, it was not established a control with a second troponin to measure the troponin Δ , that is to say the dynamic changes between them (Troponin 2 / Troponin 1), given the possibility of a false positive due to clinical conditions that raise serum levels of troponin, among them the processes infectious, the exacerbation of a chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, cardiac arrhythmias, among other clinical conditions; this was a consideration that began to emerge from 2009 onwards and was established as a standard for the interpretation of biomarkers in the latest guide for the management of NSTEMI / UA (3,9-11).

Given the changes in the interpretation of myocardial biomarkers (troponins), in the context of the approach to the patient with suspected ACS treated in the ER, we consider that it is possible that the GRACE score obtained with the first troponin is biased, given the clinical conditions mentioned, which can raise troponin levels; the above can result in an erroneous stratification of coronary risk and expose the patient to unnecessary hospital procedures and costs.

Methods.

Subjects and settings.

A retrospective descriptive research was done, using clinical register of patients admitted consecutively to the ER and evaluated by a Cardiologist in Occidente Clinic (OC), Bogotá - Colombia, between January-June/2017. Patients with two sequential troponins results and a chest pain with intermediate probability to CAD were included; patients that required a pre-surgical assessment were not included. Exclusion criteria were a diagnosis at admission of 1. STEMI type I, 2. STEMI o N-STEMI type II, IV, V. Finally, patients included were that with any of the follows conditions: 1. Unstable Angina/N-STEMI type I, 2. N-STEMI type II and 3. Chest pain of intermediate probability, with any feature related to coronary disease (typical, atypical or non-cardiac); patients with atypical or non-cardiac chest pain should have at least one of the following acute manifestations of cardiovascular disease: palpitations, dyspnea, cardiac syncope or cardiac arrhythmia (Figure 1). In a pilot study we determine that GRACE score of 20 patients has a standard deviation of 22 points; to establish a difference of 13 points in a paired T-test (13 points contributed by a positive troponin), a confidence of 99% and a power of 90%, it was calculated a sample size of 25 patients (Minitab® Version 18).

To execute this research, we require data contained in clinical registers and, into database designed to store variables; a consecutive number, which started from the first to the last patient included, replaced the identification number. Based on the foregoing and the provisions of Resolution 008439/1993 of Colombia, this research was classified without risk and was executed after the approval of the research committee of OC.

Database and variables.

Data collected were stored in an Excel® archive. The variables required to calculate GRACE score were included: age (years old), heart rate, systolic blood pressure (mmHg), seric creatinin (mg/dL), Killip Kimbal classification (KK), heart attack, ST deviation and positive/negative cardiac biomarker cardiac at admission. In addition, sex, Charlson´s Comorbidity Score (CCS), main symptom at admission, time between the onset of symptoms and first attention at ER, initial (first troponin) and control (second troponin) troponin concentrations results, estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), seric potassium concentration, Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) and the three-main diagnosis established for Internal Medicine or Cardiology Services (12-14). To calculate GRACE, Killip Kimbal, CCS y eGFR we used the available calculators on MdCalc®.

High sensitivity T troponin (hs-cTnT), with a cut-point ≥ 0.014 to identify as positive, was applied in CDO; those patients with a troponin $\Delta >20\%$ or $<20\%$ (second troponin divided first troponin) was identified such as positive (15, 16). Using the cut-points established to identify patients with troponins positive results (first, second or Δ), we calculate three GRACE scores: GRACE-1 (first troponin), GRACE-2 (second troponin) and GRACE-delta (troponin Δ).

The rest of the variables included were used to evaluate possible interactions or relationships that influenced the GRACE score or coronary risk stratification.

Outcomes.

The primary outcome was the difference between the GRACE-1 and GRACE-2 compared to GRACE-delta, and the secondary outcome was the proportion of patients with a biased stratification when using first troponin.

Statistical analysis.

Statistical packages Minitab® Version 18 y EPIDAT® Version 4.2 were used to perform analysis. A descriptive analysis was done, presenting numeric data in means (SD) and categoric data in proportions; Shapiro Wilks test was used to determine normality. Paired t-test (one tail) was used to compare continuous variables and Chi square (X²) or Z-score, to compare cualitative variables or proportions, respectively; Spearman coefficient (Rho) was used to determine correlation grade among continuous variables; a p-value <0.05 was establish as significant.

Results

General characteristics.

From January to June 2017, 147 evaluations by the Cardiology Service in the ER and other areas were carried out; after excluding pre-surgical assessments and patients who did not meet

the eligibility criteria, 44 patients were identified, consecutively attended who fulfilled the definitive inclusion criteria; the majority males (31/44, 70.4%) and older adults. The most frequent cardinal symptoms were atypical chest pain (18/44, 40.9%) and typical chest pain (16/44, 36.4%), followed by arrhythmias, dyspnea, palpitations, syncope with cardiac risk and non-cardiac chest pain. The median (25th percentile - 75th percentile) time between onset of symptoms and initial attention in the ER was 19.5 hours (3.25-48) and the median Charlson Comorbidity score was 4 (3-6).

Comparison of GRACE scores.

Table 1 shows the distribution of the components that make up the GRACE score and identified that, when compared to the initial troponin result, when evaluating the troponin delta, the proportion of patients with a positive myocardial biomarker definition decreased 25% and 31.8% in relation to the results of troponin 1 and 2, respectively (p: <0.05 , Table 1). Among the components that are part of the GRACE it should be noted that, on average, most patients had high systolic pressure, category I in the KK classification and although the creatinine level did not show very high concentrations, the 25th percentile presented eTFG below 60 (48.9 mL / min / 1.73 m²).

Table 1. Parameters of GRACE Score.

Variables	N: 44 patients
Age ^a	73.5 (61-83)
Heart rate ^a	80 (70-88)
Systolic blood pressure ^b	148.6 (35.6)
Creatinine ^a	0.98 (0.76-1.39)
ST segment deviation on EKG ^c	8 (18.2)
Abnormal troponins^c	
Troponin 1	33 (75)*
Troponin 2	36 (81.8)**
Troponin Δ	22 (50)
Killip class (signs/symptoms) ^c	
I	40 (90.9)
II	3 (6.8)
III	1 (2.3)

a: median (25th percentile - 75th percentile), b: mean (standard deviation), c: count (proportion). Z-score: p-value* 0.015, p-value** 0.002

When the GRACE scores calculated with the interpretations of the troponins were lower, in most cases they corresponded to that calculated with the interpretation of the troponin delta or the first troponin result. The average (SD) of the GRACE-1 score was 114.14 (30.73) and GRACE-2 115.55 (30.14), with a difference of -1.40 points (CI 90% -2.59 - -0.21) when comparing both, identifying that, the GRACE- 2 had a higher value than the

first (one-tail p-value: 0.026; paired T-test). The average (SD) of the GRACE-delta score [111.11 (28.79)] was lower than GRACE-1 (difference: -3.02, CI 90% -5.19 - -0.84) and GRACE-2 (difference: -4.43, CI90%: - 6.01 - -2.85)

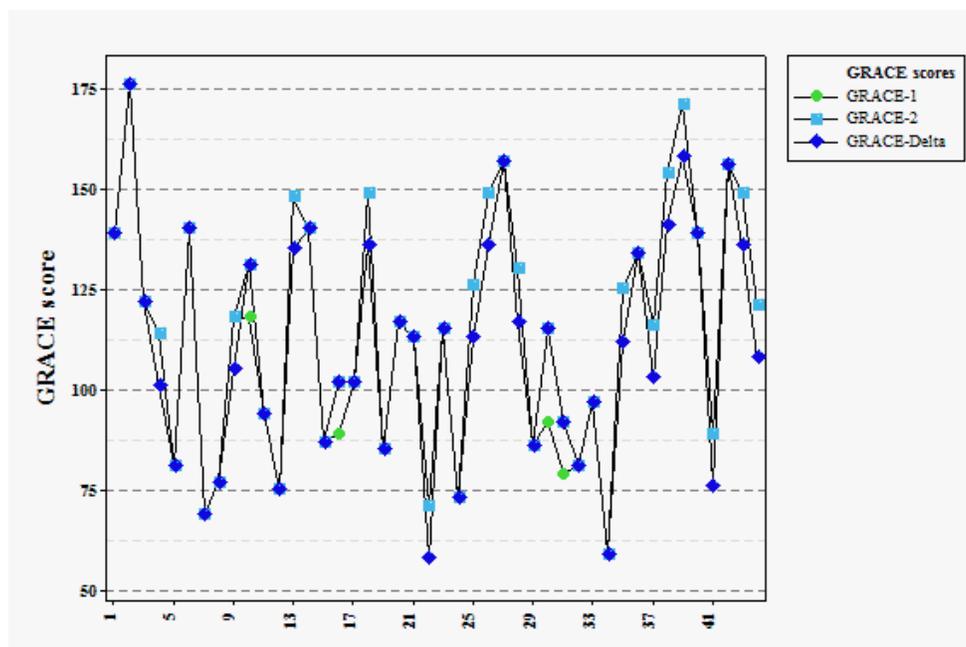
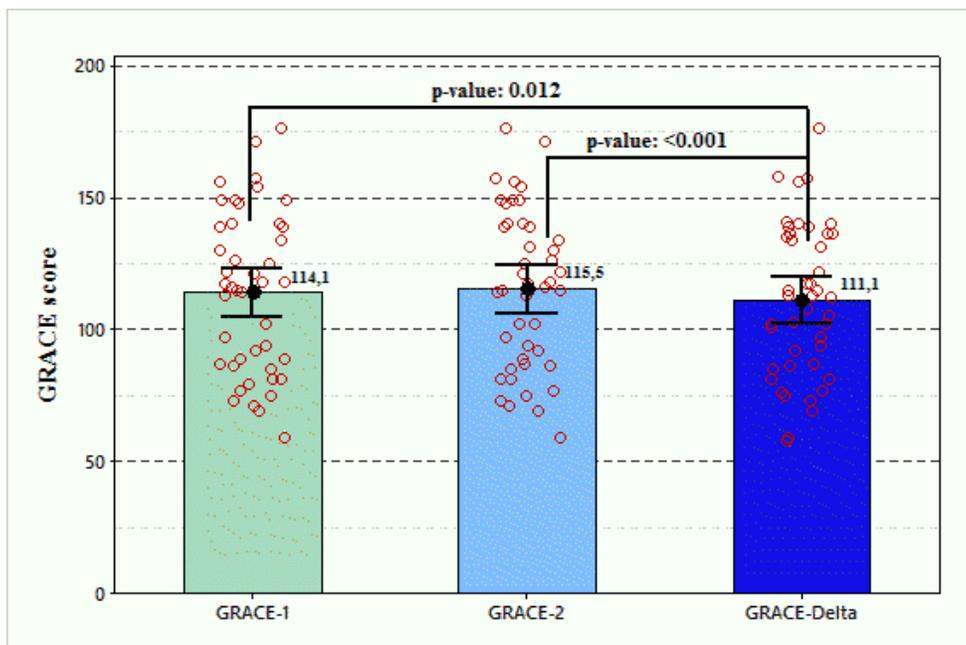


Figure 2a, 2b. Average differences between Grace delta score, Grace 1 and Grace 2.

Comparison of GRACE scores calculated with troponin 1 (GRACE-1), troponin 2 (GRACE-2) and troponin Δ (GRACE- Δ); in both figures the GRACE calculated with troponin 1 is represented with the light green color, the one calculated with troponin 2 with light blue color and the one calculated with the delta of troponin with dark blue. The figure on the top shows the three GRACE scores calculated, consecutively to each patient. In the

figure below shows the confidence intervals of the mean of each calculated GRACE score. Finally, when comparing the stratifications of coronary risk established with the GRACE-1, GRACE-2 and GRACE- Δ scores, it was found that 22.7% (10/44) had bias in the stratification and in the majority it was secondary to over-Stratification of coronary risk (9/44, 20.4%) (Figure 2a, 2b).

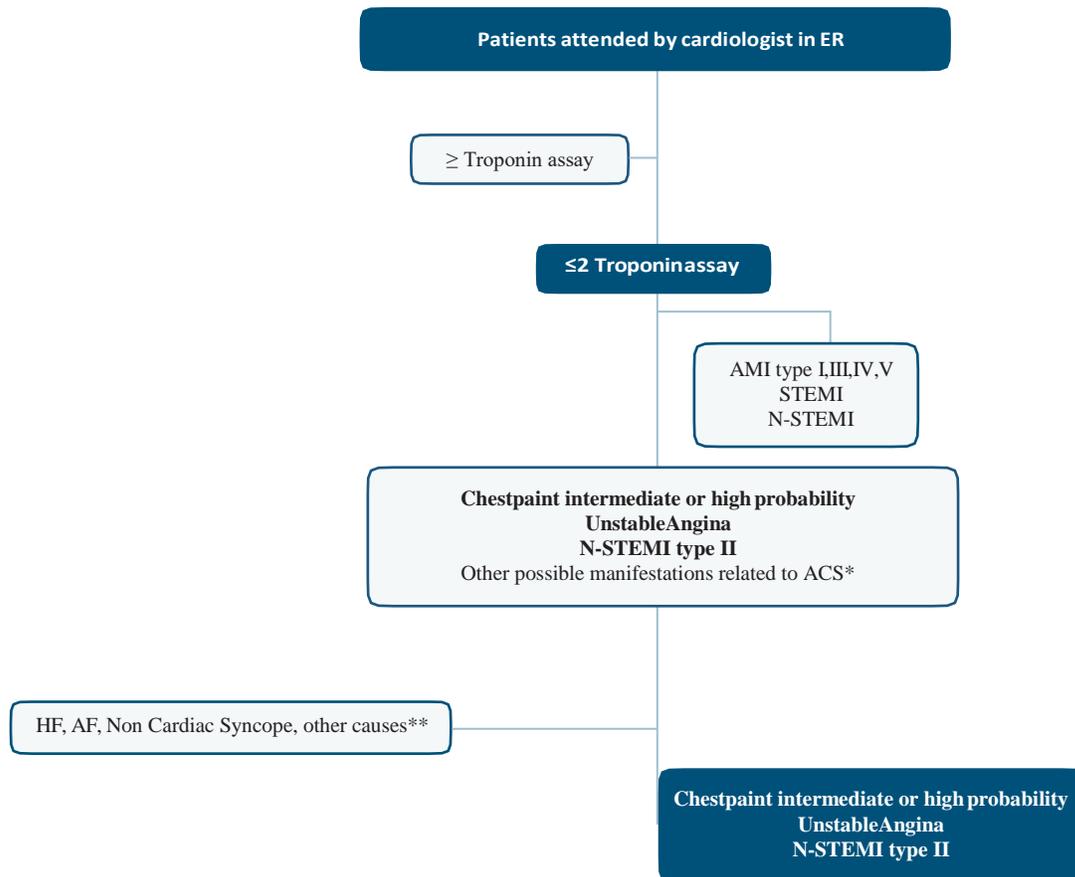


Figure 1. Participants selection flowchart.

Characteristics related to the GRACE score.

When evaluating the relationship between the three calculated GRACE scores (GRACE 1, GRACE 2, GRACE delta) and other characteristics or variables that are not part of the scale, a relationship was identified with the Charlson score (GRACE delta: Rho 0.614, p: 0.000; GRACE 1: Rho 0.628, p: 0.000; GRACE 2: Rho 0.614, p: 0.000); no relationship was identified with the time of evolution of symptoms (delta GRACE: Rho: -0.222, p: 0.147, GRACE 1: Rho: -0.104, p: 0.503, GRACE 2: Rho: -0.151, p: 0.328), with eTFG (GRACE delta: Rho: -0.262, p: 0.086; GRACE 1: Rho: -0.282, p: 0.064; GRACE 2: Rho: -0.273, p: 0.073), potassium (GRACE delta: Rho: 0.170, p: 0.294; GRACE 1: Rho: 0.148, p: 0.363; GRACE 2: Rho: 0.124, p: 0.445), or LVEF (GRACE delta: Rho: 0.037, p: 0.812, GRACE 1: Rho: 0.046, p: 0.770; GRACE 2: Rho: 0.041, p: 0.792).

Discussion

The present investigation allowed identifying differences in the stratification of coronary risk, when using the results of the troponins requested sequentially, in comparison with the delta of troponins.

The private institution where this research was carried out serves between 11,000-14,000 monthly emergencies and after trauma as the main reason for consultation (60%), cardiovascular emergencies are the next priority of care (15-22%); administrative agreements, geographic location, the demographic condition of the area of influence and availability of cardiovascular care resources, including the Coronary Care Unit and Hemodynamics, create the required scenario to meet the demand of patients with coronary-type cardiovascular conditions.

Troponins are the myocardial biomarker gold standard, given their specificity for this tissue, in comparison with other biomarkers previously implemented (17-19). Therefore, due to its ability to predict relevant outcomes in patients with ACS, it was possible to integrate them, along with other predictor variables, into scales that predicted MACEs (20-24); among them, the TIMI and GRACE score have demonstrated the best operational capabilities and calibration, and have been adopted by the American and European Societies of Cardiology as a diagnostic and prognostic standard in the context of the SCA (2,3,25,26). The GRACE score presents the following operative advantages over the TIMI score since it only requires data from the physical examination, the patient's clinical condition (vital signs) and the result of basic paraclinical tests (electrocardiogram, troponin and creatinine); With this information obtained in an easy and

routine way, the GRACE score maintains and, in some studies, it surpasses the operative capacities to discriminate patients with ACS or STEMI / N-STEMI in the SE, also it is very useful to predict MACEs and mortality to the 30 days or 6 months after the event (22-24).

Despite the utilities of the risk scales, specifically the GRACE score, there is a natural bias underlying them: the imbalance with respect to the change in the interpretation of myocardial biomarkers, a relatively new variation, not contemplated during the design and validation of the scale (6). We identified differences when calculating the GRACE score and in the stratification of coronary risk, when using the results of the individual troponins and the troponin delta. It should be noted that the selected clinical records only included patients requiring the application of the GRACE score, excluding patients who, with or without the GRACE score, required invasive therapy (thrombolysis or PCI) or with clinical diagnoses with a high probability of bias (false positive), for example, acute heart or kidney failure, among others.

Therefore, we consider that we were able to exclude most of the clinical conditions that influenced the difference between the individual troponins and the delta. Both the initial and recent studies, which have implemented high sensitivity troponins, established the usefulness of the troponin delta and are consistent with the stratification bias when using the individual troponin results, and have also demonstrated its usefulness as a predictor of MACEs (9,10,16,27-29).

Although decision making in the context of the SCA from the interpretation of the troponin delta was integrated into the guidelines and management standards, it has not been coupled in the coronary risk scores used in the SE, including the HEART score, which modified the old interpretation of positive or negative biomarker, made a level of positivity, but maintaining the first troponin as the biomarker required to assess the risk (30,31).

We identified a correlation between the Charlson score and the calculated GRACE scores, mainly GRACE-1 and GRACE-2; a multivariate regression (analysis not shown) that included as a predictor the Charlson score to predict the GRACE scores, showed that the influence of the Charlson score ranged between 3.43-9.37 GRACE points (coefficient β), predominantly for the GRACE-1 and GRACE scores -2; This could be due to the collinearity between some variables or categories found in the GRACE and Charlson score, including age and the presence of chronic kidney disease.

The retrospective nature of the research could be a limitation, given the possibility of selecting clinical histories with influential results, this was avoided by including consecutive records that met the eligibility criteria; another limitation was the lack of evaluation of the time between taking the first and second troponins, which could affect the results. Finally, although we included patients with evolution times, between the onset of symptoms and prolonged first troponin, a condition that would exclude the need

for 4444the second troponin, no correlation was found between this variable and the calculated GRACE scores.

This investigation showed that, when comparing the stratification of the coronary risk, using the troponin delta in relation to the initial troponin (item not clarified in the guidelines), a bias could be found in the stratification of the patients, locating at least one of the every five in categories that required more invasive procedures and possibly longer hospital stay.

References.

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016 Jul; 4(13): 256.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000 Aug 16;284(7):835-82.
5. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006 Nov 25;333(7578):1091.
6. Bekler A, Altun B, Gazi E, Temiz A, Barutçu A, Güngör Ö, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2015 Oct;15(10):801-806. doi: 10.5152/akd.2014.5802.
7. Zhu H, Xue H, Wang H, Chen Y, Zhou S, Tian F, et al. Risk stratification and prognostic value of GRACE and TIMI risk scores for female patients with non-st segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Mar 15;8(3):4038-4044.
8. Zhu H, Xue H, Wang H, Chen Y, Zhou S, Tian F, et al. Risk stratification and prognostic value of GRACE and TIMI risk scores for female patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Minerva Cardioangiol.* 2015 Jun;63(3):171-178.
9. Wu AH. Interpretation of high sensitivity cardiac troponin I results: reference to biological variability in patients who present to the emergency room with chest pain: case report series. *Clin Chim Acta.* 2009 Mar;401(1-2):170-4. doi: 10.1016/j.cca.2008.12.004.
10. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Lamanna A, Hammett CJ, Than M, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2602-2608. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.044.

11. Aldous S, Pemberton C, Richards AM, Troughton R, Than M. High-sensitivity troponin T for early rule-out of myocardial infarction in recent onset chest pain. *Emerg Med J*. 2012 Oct;29(10):805-10. doi: 10.1136/emmermed-2011-200222.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
13. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct;20(4):457-464.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-612.
15. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):73-81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109.
16. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 May;54(3):143-172. doi: 10.1080/10408363.2017.1285268.
17. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol*. 1995 Jul;10(4):355-360.
18. Kost GJ, Kirk JD, Omand K. A strategy for the use of cardiac injury markers (troponin I and T, creatine kinase-MB mass and isoforms, and myoglobin) in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med*. 1998 Mar;122(3):245-251.
19. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1999 Feb;45(2):199-205.
20. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-842.
21. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1356-1359.
22. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345-2353.
23. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091.
24. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):392-399. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.010.
25. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandío P, Agra-Bermejo RM, Gestal-Romarí S, Pereira-López E, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Nov;5(11):1117-1125. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.023.
26. Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Heras M, Bueno H, et al. ¿"Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?" *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):826-834.e1-3. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.053.
27. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, Wild P, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011 Dec 28;306(24):2684-2693. doi: 10.1001/jama.2011.1896.
28. Sanchis J, Abellán L, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Valero E, et al. Usefulness of delta troponin for diagnosis and prognosis assessment of non-ST-segment elevation acute chest pain. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Sep;5(5):399-406. doi: 10.1177/2048872615593534.
29. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM. Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur TnI-Ultra assay. *Clin Biochem*. 2012 Jul;45(10-11):711-713. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.030.
30. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008 Jun;16(6):191-196.
31. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2153-218. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.255.

Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema.

Yardany Rafael Méndez¹, María Claudia Barrera², Miguel Ángel Ruiz³, Karla Melissa Masmela³, Yesica Alejandra Parada³, Camila Alejandra Peña³, Carlos Mario Perdomo³, Raúl Alejandro Quintanilla³, Andrés Felipe Ramírez³, Erika Sofía Villamil³.

1. Director departamento de medicina interna Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia; Miembro del Grupo de Análisis de Resistencia Bacteriana de Boyacá (GRAB), Duitama, Colombia.
2. Microbióloga - Médico Especialista en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal. Fundación Universitaria Juan N. Corpas.
3. Estudiantes Semillero de Investigación en Neurología y Neurociencias, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) representa una de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) más prevalentes del mundo, cuyas complicaciones agudas o emergencias hiperglucémicas más importantes, en el escenario de la medicina de urgencias, son la Cetoacidosis Diabética (CAD), el Estado Hiperglucémico Hiperosmolar (EHH) y la Hipoglucemia, todas ellas asociadas a un control inadecuado o insuficiente de la enfermedad. Con el objetivo de mejorar eficazmente la condición clínica de los pacientes que presentan algún tipo de emergencia hiperglucémica, los médicos del servicio de urgencias deben tener claridad en diversos aspectos clave relacionados con la fisiopatología y el abordaje apropiado para cada situación. En este artículo se reúne la información más actualizada respecto a la definición, epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención, de las tres complicaciones agudas de la DM, a fin de ofrecer al clínico una guía práctica para el abordaje y manejo adecuado de los pacientes diabéticos en el contexto de las emergencias hiperglucémicas.

Palabras Clave: “Cetoacidosis Diabética”, “Estado Hiperglucémico Hiperosmolar”, “Hipoglucemia”, “Diabetes mellitus”.

Acute complications of diabetes mellitus, practical vision for the emergency physician: Review.

Autor de correspondencia:
miguel-ruiz@juanncorpas.edu.co.

Como citar: Méndez YR, Barrera MC, Ruiz MA, Masmela KM, Parada YA, Peña CA, Perdomo CM, Quintanilla RA, Ramírez AF, Villamil ES. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema. Revista Cuarzo 2018; 24 (2) 27- 43.

Recibido: 31 de julio de 2018
Aceptado: 24 de octubre de 2018
Publicado: 30 de diciembre de 2018

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) represents one of the most prevalent Chronic Noncommunicable Diseases (NCDs) in the world, which acute complications or major hyperglycemic emergencies, in the scenario of emergency medicine, are Diabetic Ketoacidosis (DKA), the State Hyperosmolar hyperglycemic (EHH) and Hypoglycaemia, all associated with inadequate or insufficient control of the disease. In order to effectively improve the clinical condition of patients presenting with some type of hyperglycaemic emergency, emergency department physicians should be clear about various key aspects related to the pathophysiology and the appropriate approach for each situation. This article gathers the most up-to-date information regarding the definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of the three acute complications of DM mentioned above, in order to offer the clinician a practical guide for the approach and proper management of diabetic patients in the context of hyperglycemic emergencies.

Keywords: “Diabetic Ketoacidosis”, “Hyperosmolar Hyperglycemic State”, “Hypoglycemia”, “Diabetes Mellitus”.

Licencia creative
commons



La Cetoacidosis Diabética (CAD), el estado Hiperglucémico Hiperosmolar (EHH) y la Hipoglucemia son tres de las complicaciones agudas más serias de la Diabetes Mellitus (DM) (1-3). Por lo general estas complicaciones son abordadas por separado, pero en sí mismas representan distintos puntos del mismo espectro de las emergencias hiperglucémicas, debidas a un control inadecuado o insuficiente de la DM. Estas pueden ocurrir tanto en pacientes con DM tipo 1 (DM-1) como en pacientes con DM tipo 2 (DM-2) pero la CAD es más común en pacientes jóvenes con DM-1 (1).

La frecuencia de CAD ha incrementado en un 30% durante la última década, registrándose solo en Estados Unidos más de 140.000 hospitalizaciones por año a causa de esta. La tasa de admisión hospitalaria por EHH es más baja que por CAD, registrando menos del 1% de todas las hospitalizaciones relacionadas con DM. La CAD y el EHH se caracterizan por insulopenia e hiperglucemia severa. El diagnóstico y manejo oportuno de estos pacientes mejora los resultados clínicos y la sobrevida. Los puntos esenciales en el tratamiento del CAD y el EHH son: 1. Rehidratación intravenosa (I.V.) agresiva, 2. Insulinoterapia precoz e individualizada, 3. Corrección del desequilibrio electrolítico y 4. Identificación y manejo del evento precipitante (1-6).

La prevención se basa en una adecuada educación del paciente diabético y de sus familiares, en el manejo interdisciplinario con un grupo de especialistas capacitados, en la prescripción de ejercicio y hábitos de vida saludables y en el adecuado seguimiento médico del paciente, entre otros. En este artículo se abordarán las tres complicaciones anteriormente mencionadas desde su definición, epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención, con el objetivo de reunir la información más actualizada que permita al clínico el abordaje y manejo adecuado de los pacientes diabéticos en el contexto de las emergencias hiperglucémicas.

Metodología

Se trata de una revisión bibliográfica. Se escogieron 5 bases de datos: PUBMED, LILACS, ScienceDirect, EBSCO y Clinical key para identificar documentos que incluyeran cualquiera de los términos de búsqueda o combinación de estos: “Cetoacidosis Diabética”, “Estado Hiperglucémico Hiperosmolar”, “Hipoglucemia”, “Diabetes mellitus”.

Se escogieron artículos completos de los últimos 5 años en población adulta, sin restricción del lenguaje. Se incluyeron artículos originales que en el título, resumen y texto completo tuvieran cualquiera de los términos de búsqueda. Se excluyeron aquellos no escritos en español o inglés. 8 investigadores (MMK, PYA, PAC, PAM, QRA, RAF, VES) aplicaron los criterios de elegibilidad a cada uno de los estudios y los desacuerdos fueron resueltos con la intervención de tres evaluadores (MYR, BMC, RMA).

Definición

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación aguda o emergencia hiperglucémica más frecuente de la DM-1 que puede darse como resultado de la resistencia periférica a la insulina o de la deficiencia parcial o absoluta de esta, estando asociada comúnmente a condiciones clínicas desencadenantes. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, anión gap elevado, acidosis metabólica y cetonemia o cetonuria. Los criterios bioquímicos actuales que se tienen en cuenta para su diagnóstico son: hiperglucemia (glucosa en sangre > 200 mg/dl), pH venoso < 7.3 o bicarbonato < 15 mEq/L (9-17).

Epidemiología

La DM-1 afecta a niños y adultos de todo el mundo, con una tasa de incidencia en aumento a nivel mundial. Se considera la enfermedad metabólica crónica más frecuente en la población pediátrica, responsable del 5-10% del total de casos de DM en todo el mundo con un aumento anual de aproximadamente 3% (18). En los países escandinavos, Finlandia, Suecia y Noruega, las tasas de incidencia anuales son de 57,6; 43,1 y 32,8 por cada 10000 habitantes respectivamente. Por el contrario, Venezuela tiene la tasa de incidencia anual más baja, reportada en 0,1 casos por cada 100.000 habitantes presentándose principalmente en pacientes con DM-1. En la región de Oriente Medio y África del Norte se estima que hay alrededor de 64.000 casos de DM-1 en niños menores de 15 años (19).

La CAD es una de las complicaciones más peligrosas de la DM, las tasas de mortalidad varían del 2 al 40%, dependiendo de la región (20). La tasa de mortalidad por CAD en Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido es de 0,15% a 0,31%, cifra que es mucho mayor en los países de ingresos medios y bajos. Los pacientes con DM-1 son más susceptibles a presentar CAD, pero los pacientes con DM-2 también tienen riesgo de desarrollarla debido al estrés o descompensaciones metabólicas agudas como infecciones, cirugía, trauma entre otras (18,21-23).

La CAD contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM-1, principalmente en la población de niños y adultos jóvenes (1,24). Maahs y cols (25) afirman que la CAD representa la complicación aguda más grave de la DM-1, generalmente requiere manejo hospitalario y se asocia con una alta tasa de mortalidad; Según el Diamond Project Group (2006), el 80% de los pacientes con DM-1 desarrollan CAD, sin embargo, la prevalencia de CAD varía ampliamente en diferentes países.

Aunque las tasas de mortalidad por CAD han disminuido significativamente en distintas regiones, sigue siendo la principal causa de muerte en niños con DM-1 (26). Según afirma Karges y cols (27), la CAD representa del 13% al 19% de la mortalidad

relacionada con la DM-1 (18,26,27). La mortalidad se relaciona con la edad, la severidad de la acidosis, la intensidad del desequilibrio hidroelectrolítico y retrasos en la atención médica (28).

Fisiopatología

En la CAD la concentración reducida de insulina sumado a las elevadas concentraciones de hormonas contra-reguladoras, catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento, promueven las rutas metabólicas opuestas a las de la insulina tanto en el hígado como en los tejidos periféricos (Figura 1) (12,8,22,23).

La hiperglucemia se desarrolla como resultado de tres procesos:

1. Aumento de la gluconeogénesis a nivel hepático debido a la alta disponibilidad de precursores gluconeogénicos como los aminoácidos alanina y glutamina (resultado de la proteólisis acelerada y la disminución de la síntesis de proteínas), lactato (debido al aumento de la glucogenólisis muscular), y glicerol (como el resultado del aumento de la lipólisis)
2. Aumento de la glucogenólisis
3. Disminución de la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos (4,8,22).

La combinación de deficiencia de insulina y aumento de las hormonas contrarreguladoras en la CAD conduce a la liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos libres en la circulación desde el tejido adiposo por incremento de la lipólisis. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acetyl-CoA por β -oxidación en las mitocondrias (24). Adicionalmente, la hiperglucemia y la CAD es también resultado de un estado inflamatorio que se caracteriza por la elevación de las citocinas proinflamatorias, marcadores de estrés oxidativo (TNF- α , IL-6, IL8, PCR), especies reactivas del oxígeno, peroxidación lipídica, inhibidor de activador de plasminogeno-1 y ácidos grasos libres (2,8,24).

Cuadro clínico

En los pacientes diabéticos los eventos precipitantes de la CAD son la falta de insulina exógena (por mala adherencia al tratamiento o dosis subterapéuticas), las infecciones (IVU, neumonía, abscesos dentales o en piel, sepsis, síndromes virales, enfermedad pélvica inflamatoria y otitis externa maligna) y las condiciones médicas subyacentes que provocan liberación de hormonas contra reguladoras (apendicitis, pancreatitis, inflamación abdominal, trauma, embarazo, enfermedad cerebrovascular o infarto agudo miocárdico) así como a la utilización de algunos fármacos y sustancias causantes de descompensaciones metabólicas (cocaína, alcohol, fármacos simpaticomiméticos, antipsicóticos atípicos, corticoesteroides y diuréticos tiazídicos, entre otros) (8,12,25,26).

Los pacientes con CAD pueden presentar síntomas generales de hiperglucemia como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso en los días previos al desarrollo de la CAD (27). Por lo general los síntomas sobreviene en un periodo de aproximadamente 24 horas y consisten en náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones del estado de conciencia y signos de focalización neurológica entre otros. Al examen físico se encuentran signos de deshidratación, pérdida de turgencia de la piel, mucosas secas, taquicardia, hipotensión y oliguria, adicionalmente se puede encontrar extremidades frías, llenado capilar > 2 segundos, debilidad muscular, taquipnea o respiración de Kussmaul, presión venosa yugular baja y aliento a cetonas. (10,16,31-34).

La principal complicación de la CAD es el edema cerebral secundario a correcciones bruscas de la osmolaridad plasmática, también se puede presentar insuficiencia cardíaca desencadenada por sobrecarga de líquidos, trastornos del potasio, dificultad respiratoria aguda, neumotórax y neumomediastino espontáneos como consecuencia de la ruptura de alguna bulla enfisematosa producto de la hiperventilación así como episodios tromboembólicos arteriales y venosos (12,13,29,35).

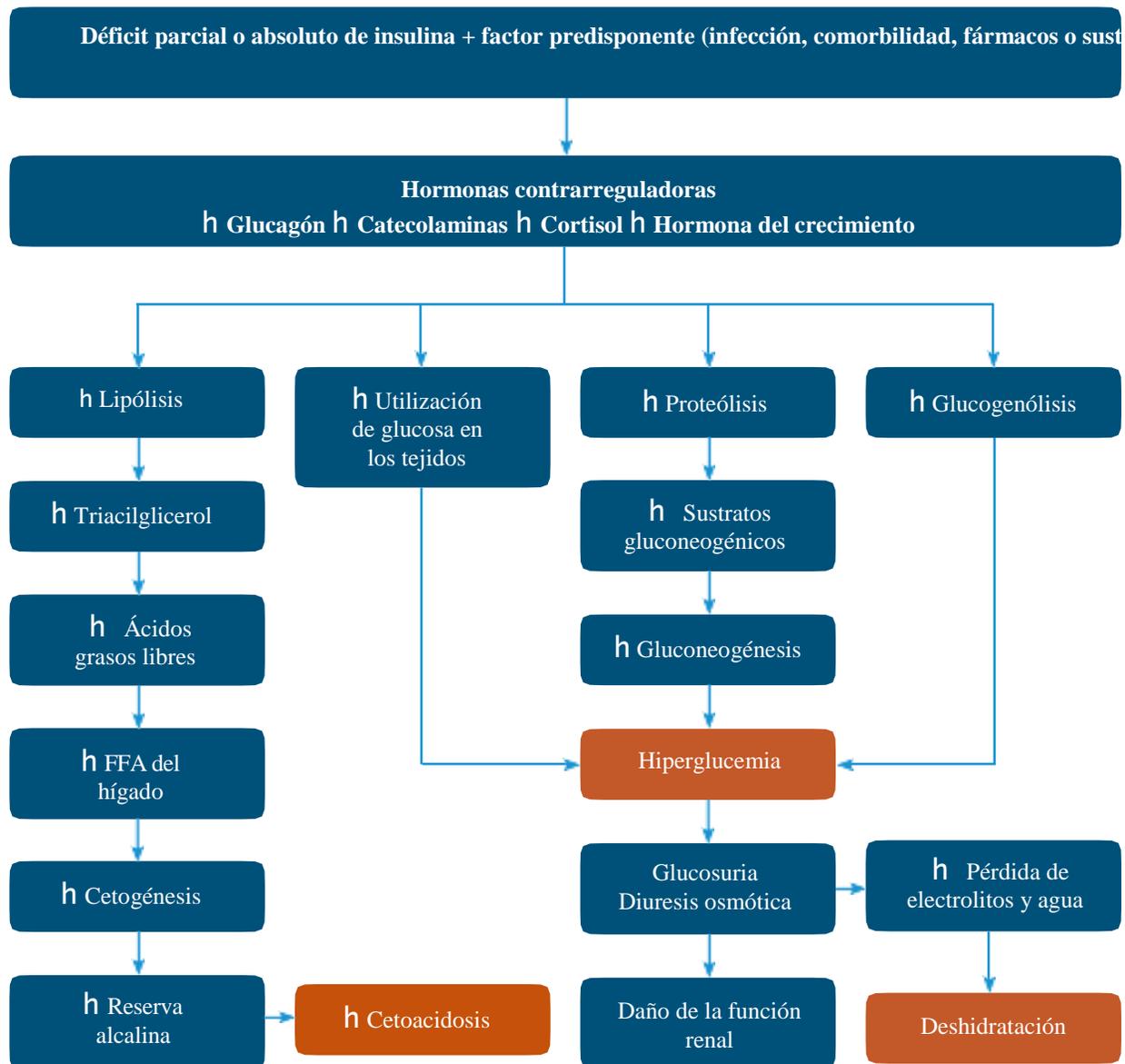


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la CAD. El déficit parcial o absoluto de insulina aumenta la actividad de las hormonas contrarreguladoras que generan hiper-glucemia debido a un aumento (↑) de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis y disminución (↓) de la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos; Así mismo se estimula la lipólisis y el exceso de ácidos grasos libres, al no poder metabolizarse completamente en el ciclo de Krebs, aumentan el efecto de ácidos grasos libres en hígado produciendo aumento de la cetogénesis y disminución de las reservas de álcali provocando CAD. Fuentes: Hofheinz S, Villar Guerra P & Cuesta A. Cetoacidosis Diabética. APC [Internet]. 2014;12(2):55-61 [Consultado 2017 Jun 14]. Pasquel F, Umpiérrez G. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. En: Broecker C, Salisbury B, Larry J y Patterson J. Endocrinology: Adult and Pediatric. 19ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Cap 46.p. 805-815. Kitabchi AE, Umpiérrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43.

Diagnóstico

Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de CAD incluyen (tabla 1): nivel de glucosa plasmática, pH arterial o venoso, niveles séricos de bicarbonato, cetonuria o cetonemia, niveles plasmáticos de B-hidroxibutarato, osmolaridad sérica efectiva, anión gap y estatus mental; con estos criterios es posible clasificar la CAD en leve, moderada y severa. Ante la sospecha de CAD se debe realizar análisis de laboratorios tales como glucometría, electrolitos (incluyendo potasio, sodio, calcio, fósforo y

magnesio), perfil renal con nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica, gasometría para valorar acidosis, pCO₂, bicarbonato, uroanálisis, hemograma (teniendo en cuenta que la leucocitosis puede deberse al estrés por la CAD pero si persiste la elevación de los leucocitos o ante signos asociados de infección, se debe considerar el diagnóstico de esta y tomar muestras para cultivos pertinentes) y radiografía de tórax. También es importante realizar el cálculo de la osmolaridad plasmática, para ello es posible emplear la fórmula $2 [Na^+ (mEq/L)] + \text{glucosa (mg/dl)}/18$ y del anión gap mediante la fórmula $([Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]))$ (4,20,24).

Tabla 1: Criterios diagnósticos de CAD.

Condición previa	Número	Porcentaje	IC 95%
Estadio	Leve	Moderado	Severo
Nivel de glucosa plasmática, mg/dl	250 mg/dl	250 mg/dl	250 mg/dl
PH arterial o venoso	7.25 – 7.30	7.00 – 7.24	< 7.00
Nivel de bicarbonato, mEq/L	15 – 18 mEq/L	10 – 14 mEq/L	<10 mEq/L
Cetonuria o cetonemia	Positivo	Positivo	Positivo
B-hidroxibutirato sérico o en orina, mmol/L*	> 3.0	>3.0	> 3.0
Osmolalidad plasmática efectiva, mmol / kg	Variable	Variable	Variable
Anión GAP	>10	>12	>12
Alteración del sensorio	Alerta	Alerta o somnoliento	Estupor o coma

Fuentes: Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):222-32. * No corresponde a un marcador solicitado con frecuencia en la práctica clínica, aunque desde la teoría ayuda al diagnóstico de la CAD, de ahí que se mencione en esta revisión.

El diagnóstico diferencial para la CAD se debe establecer con otras causas de acidosis metabólica con anión gap elevado o de etiología no diabética (tabla 2).

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales.

Diagnósticos diferenciales
<ul style="list-style-type: none"> • Estado hiperosmolar. • Acidosis láctica. • Insuficiencia renal. • Intoxicación por salicilatos, metanol, etilenglicol o paraldehído. • Cetoacidosis alcohólica. • Cetoacidosis por ayuno. • Coma hiperosmolar. • Acidosis urémica. • Coma hiperglucémico o hipoglucémico. • Abdomen agudo. • Sepsis.
<p>Fuentes: Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. Medicine [Internet]. 2016;(18):1035–1042[Consultado 2017 Jun 14]. Melmed S, Polonsky K, Larsen P & Kronenberg H. Williams. Tratado de endocrinología. 13ed. España: Elsevier; 2017. Cap 32.p. 1451-1483. Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A & Aschner Montoya P. Diabetes Mellitus. EN: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18 ed. España: Elsevier; 2016. cap 222. p. 1824-1862.</p>

Tratamiento

En general el tratamiento de la emergencia hiperglucémica debe estar encaminado a corregir la deshidratación y la hiperglucemia, disminuir la síntesis de cuerpos cetónicos, corregir la hi-

perosmolaridad plasmática, restaurar el equilibrio electrolítico e identificar y tratar la causa precipitante. Por lo tanto, los parámetros principales a tener en cuenta en el tratamiento incluyen: 1. Rehidratación I.V agresiva, 2. Insulinoterapia precoz e individualizada y 3. Uso de suplementos de potasio y bicarbonato

cuando la condición del paciente lo requiera. Durante el tratamiento se deben monitorizar los signos vitales, el volumen de líquidos administrados y eliminados y la dosificación de la insulina, ajustándola a la condición del paciente, teniendo en cuenta que el tiempo promedio para la resolución de la CAD es de entre 10 a 18 horas. Adicionalmente, debe ser solicitada la medición de glucosa plasmática, electrolitos y gases arteriales cada 2 a 4 horas (Figura 2) (1-3,6,36). En cuanto al lugar más apropiado para el manejo de los paciente con CAD, algunos estudios indi-

can que aquellos que cursen con CAD leve – moderada pueden ser manejados de forma segura en los departamentos de emergencias o en unidades de cuidado intermedio, y que quienes cursen con CAD severa o que tengan comorbilidades críticas sin importar la gravedad de la CAD tales como infarto agudo de miocardio, hemorragia digestiva, sepsis o evento cerebro vascular, entre otros, sean manejados en una Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) (1,2,7).

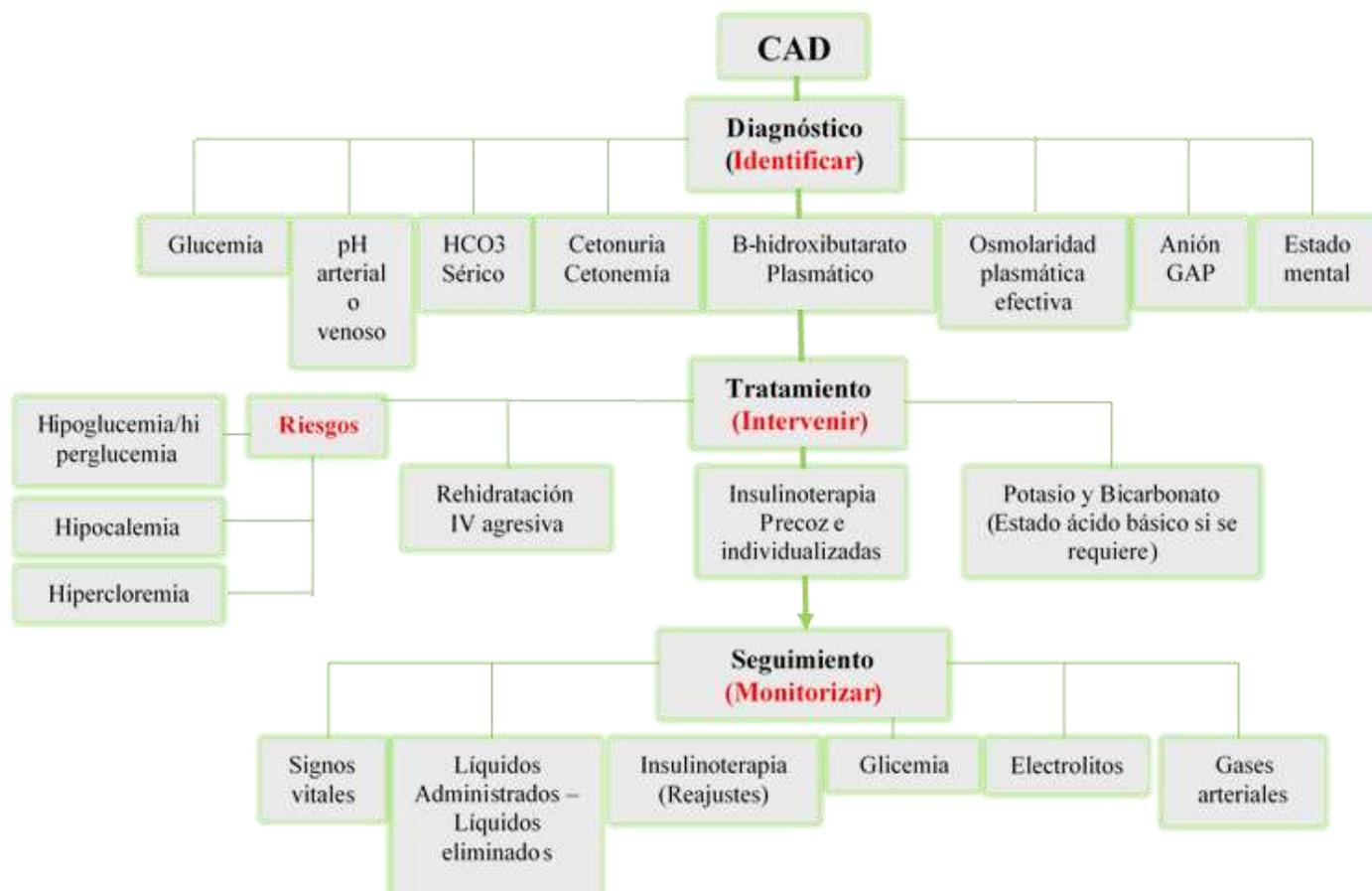


Figura 2. Flujograma del Proceso integral de atención del paciente en quien se sospecha Cetoacidosis Diabética.

Fuente: Autores. Construido a partir de 1. Fayman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606; 2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43; 3. Pollock F, Funk DC. Acute Diabetes Management Adult Patients With Hyperglycemic Crises and Hypoglycemia. AACN Advanced Critical Care. 2013;24(3):314-24; 6. 6. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate.com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-treatment?source=see_link; 36. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. 2009. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Guias_ALAD_2009.pdf

1. Terapia de rehidratación

El objetivo de la rehidratación I.V agresiva de los pacientes con CAD y EHH es restaurar el volumen circulatorio efectivo, la perfusión tisular y la tasa de filtración glomerular, disminuir la concentración de hormonas contra-reguladoras, corregir la hiperosmolaridad plasmática y disminuir la hiperglucemia. En relación a la rehidratación, para cumplir estos objetivos, la Asociación

Americana de Diabetes (ADA) recomienda la administración de 500-1000 mL/h de cloruro de sodio (NaCl) al 0.9% durante las primeras dos horas, seguido de la infusión de 250 – 500 mL/h de NaCl al 0.9% o 0.45% dependiendo de la concentración de sodio (Na) sérico y la deshidratación (Figura 3). Luego de la administración del NaCl en las dos primeras horas, se debe asegurar la administración de líquidos de mantenimiento aplicando la regla de “4-2-1”, es decir: 4 mL/kg/h, para los primeros 10 kg de peso, 2 mL/kg/h para los siguientes 10 kg de peso (11 a 20 kg) y 1 mL/

kg/h, para cada kg por encima de los 20 kg de peso; sumado a los líquidos de mantenimiento. Una vez la glucosa plasmática se encuentre entre 200 mg/dl (11.1mmol/l) – 250mg/dl (13.9 mmol/l) se debe agregar dextrosa al 5% a la solución en una proporción

de hasta el 10% con el objetivo de disminuir el riesgo de hipoglucemia mientras se continua la administración de insulina hasta controlar la CAD (1-3,6,8,37).

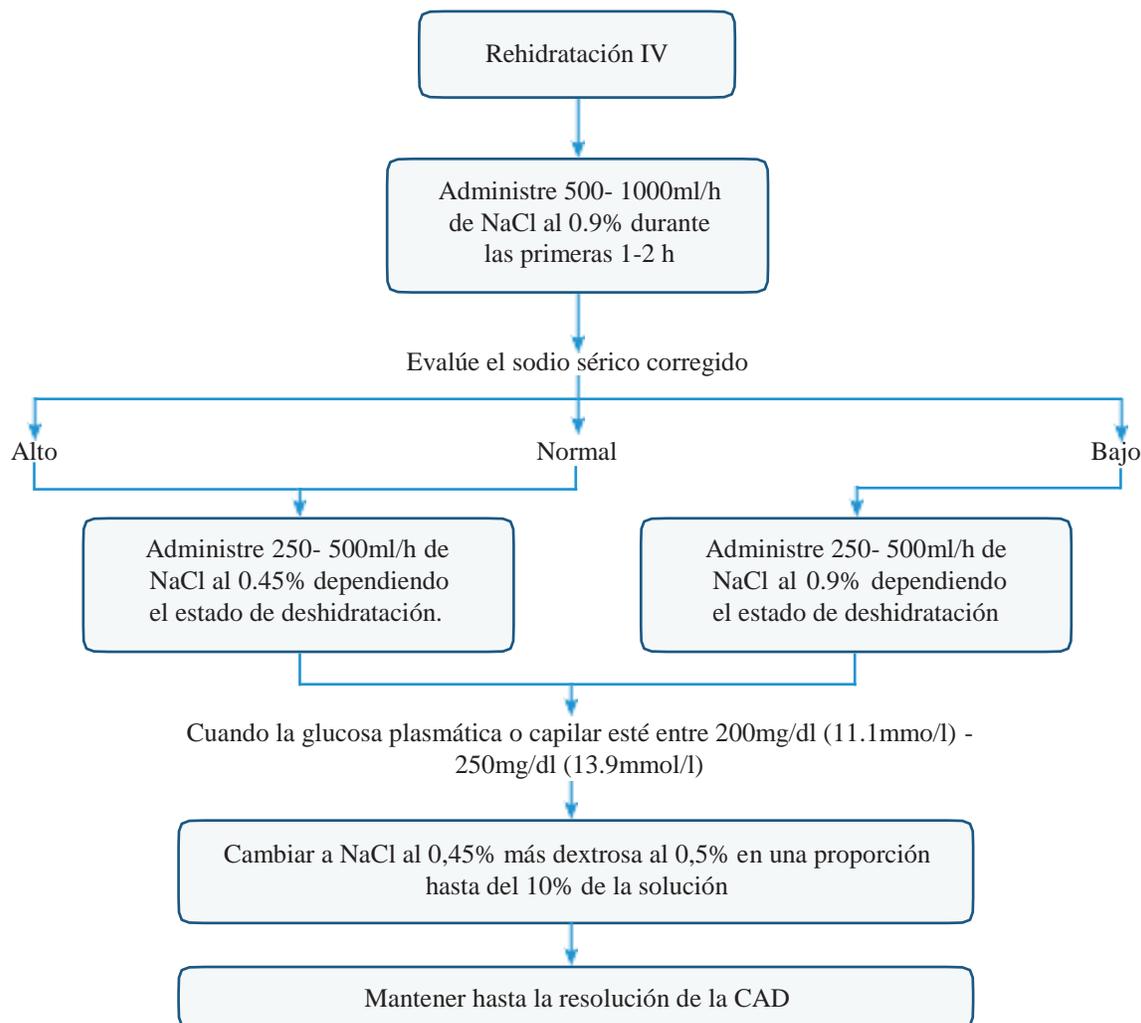


Figura 3. Terapia de rehidratación I.V. NaCl: cloruro de sodio, CAD: cetoacidosis diabética. Adaptado de: Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606.

2. Terapia con insulina

Luego de haber iniciado la terapia de rehidratación I.V, el siguiente paso es iniciar la administración de insulina (8). El objetivo de esta terapia es restaurar el metabolismo celular, reducir la gluconeogénesis hepática, suprimir la lipólisis y la cetogénesis, contribuir a mejorar la osmolaridad plasmática y alcanzar cifras de glucemia de entre 150 mg/dl (8.3mmol/l) – 200 mg/dl (11.1 mmol/l). La administración de insulina por vía I.V, subcutánea (SC) o intramuscular es segura y efectiva para corregir la CAD, es necesario medir los niveles plasmáticos de glucosa cada 1 a 2 horas. El tratamiento de elección para los pacientes críticamente enfermos o aquellos quienes presentan niveles alterados de consciencia es la administración de un bolo I.V de insulina humana regular, calculada a 0.1 U/kg/h seguido de la infusión I.V de insulina humana regular calculada a 0.1 U/kg/h La vía SC para

aplicación de análogos rápidos de insulina es una opción efectiva en tiempo de resolución de la CAD, en esta se considera una dosis promedio de 0.6 a 0.8 U/kg/h aunque de manera estándar la insulina debe calcularse a 0.2 - 0.3 U/kg/bolo SC inicial y continuar con la aplicación de 0.2 U/kg/SC/1-2h (Figura 4). Cuando la glucosa plasmática alcance niveles de entre 200 mg/dl (11.1 mmol/l) – 250 mg/dl (13.9 mmol/l) se debe reducir la infusión de insulina a 0.05 U/kg/h y agregar dextrosa como se mencionó anteriormente para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

En caso de que se esté utilizando insulina SC la dosis debe ser reducida a 0.1 U/kg/2h, de aquí en adelante el objetivo será mantener la glucosa plasmática entre 150 mg/dl (8.3mmol/l) – 200 mg/dl (11.1mmol/l) hasta la resolución de la CAD. Se debe considerar el cambio de insulina I.V a SC cuando el paciente esté alerta y pueda comer (1-3,6,8,37).

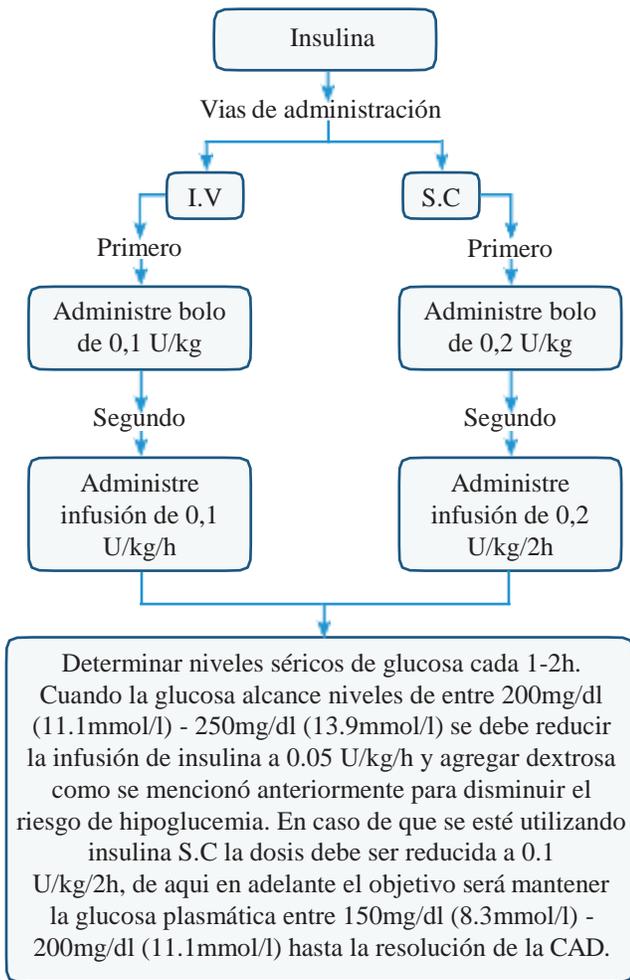


Figura 4. Terapia con insulina. I.V: intravenoso, S.C: subcutáneo, CAD: cetoacidosis diabética. Fuente: Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606.

3. Suplementos

Potasio

Los pacientes con CAD y EHH tienen un déficit total de potasio de 3-5mEq/kg (8,37). A pesar de este déficit, el nivel de potasio sérico al momento de la admisión hospitalaria está frecuentemente dentro del rango normal o incluso se encuentra alto, esto se debe a que la acidosis metabólica y el déficit de insulina provocan un reajuste del potasio intracelular, el cual sale de la célula con el objetivo de ayudar a corregir la hipertonicidad, la acidosis y la insulopenia (1,8). La terapia con insulina promueve el movimiento de potasio hacia el compartimiento intracelular y esto puede producir hipokalemia lo cual pone en riesgo al paciente y limita su manejo con insulina.

La terapia de remplazo de potasio debe por lo tanto iniciar cuando la concentración sérica de este sea < 5.0mEq/L con el objetivo de mantener dicha concentración entre 4-5mEq/L. para la mayoría de los pacientes es suficiente la administración de 20-40mEq

de potasio por litro de fluidos, pero se requieren dosis más bajas para los pacientes con falla renal aguda o crónica. En aquellos pacientes con potasio sérico <3.3mEq/l la terapia de remplazo debe iniciar con 10-20mEq/h y la terapia con insulina debe esperar hasta que los niveles de potasio alcancen 3.3mEq/L debido al riesgo elevado de arritmias cardíacas (Figura 5) (1-3,6,8).

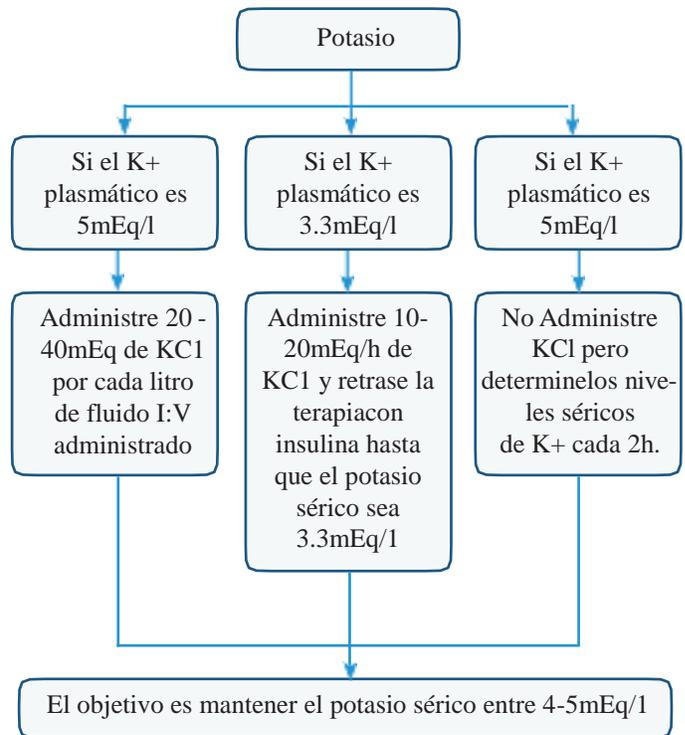


Figura 5. Terapia con potasio. K+: potasio, KCl: cloruro de potasio. Fuente: Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Med. Clin. North Am. 2017;101(3):587-606.

Bicarbonato

La terapia con infusión de bicarbonato usualmente no es requerida para el manejo de los pacientes con CAD (1). Los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de la terapia con bicarbonato en el tratamiento de la acidemia severa en pacientes con CAD demostraron que no hay una mejora significativa de los resultados clínicos o de la tasa de recuperación de la hiperglucemia o la cetoacidosis y adicionalmente mostraron que la terapia con bicarbonato también tiene el potencial de incrementar el riesgo de hipokalemia, disminución de la captación tisular de oxígeno, trastornos de la función cardíaca y edema cerebral (,8,38).

Sin embargo, se recomienda la administración de 50-100mEq de bicarbonato de sodio como una solución isotónica (en 200ml de agua) en aquellos pacientes con un pH ≤6.9 debido al riesgo potencial de reducción de la contractilidad cardíaca y de arritmias, con el objetivo de obtener un pH >6.9. La terapia con bicarbonato no está indicada en aquellos pacientes con un pH >7.0 (1,2,8,37).

Estado Hiperglicémico Hiperosmolar

Definición

La cohesión entre hiperglucemia extrema, deshidratación e hiperosmolaridad sérica que conducen a una alteración de la conciencia capaz de inducir coma, en ausencia de acidosis y cetosis se denomina EHH, siendo esta una de las complicaciones agudas más frecuentes por descompensación de la DM, en especial en la DM-2 (39-42).

Epidemiología

Si bien la frecuencia del EHH es menor a la de la CAD, (2-29% de las complicaciones agudas de la DM), la tasa de mortalidad es 10 veces mayor acercándose al 20%, y se explica por el mayor promedio de edad de los pacientes, que oscila entre 55 y 70 años. En Estados Unidos para el año 2009 la mortalidad disminuyó a la mitad en comparación a las tres décadas anteriores. Se estima que la incidencia de ésta complicación es inferior a 1 por cada 1000 personas al año. Cabe añadir, que durante la revisión bibliográfica para este artículo no se encontraron estadísticas actualizadas en las cuales se describa la epidemiología del EHH en Colombia (42-43).

Fisiopatología

El EHH se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa sérica debido tanto a la falta de producción de insulina por parte de las células beta del páncreas así como por el aumento de las hormonas contrarreguladoras, dichos eventos generalmente están dados por causas precipitantes como una mala adherencia al tratamiento o dosis subterapéuticas, presencia de infecciones o patologías coexistentes, al igual que el consumo de sustancias psicoactivas como la cocaína, consumo de alcohol o fármacos tales como simpaticomiméticos, antipsicóticos atípicos, corticosteroides y diuréticos tiazídicos entre otros, tema en el cual se profundizará más adelante (38-44).

La concentración de insulina es insuficiente para mantener una captación adecuada de glucosa a nivel celular, pero no obstante en la mayoría de los casos, es suficiente para evitar que se desencadene un proceso de lipólisis lo que produciría un estado cetogénico; de esta manera se desencadena una hiperglucemia que conduce a un gradiente osmolar el cual permite la difusión del agua del espacio intracelular al extracelular, generando así una hiponatremia dilucional.

El aumento de la osmolaridad a nivel sérico así como del líquido circulante en el espacio intravascular conduce a un aumento de la tasa de filtración glomerular y glucosuria, al inducir una diuresis osmótica el equilibrio de sodio se ve perturbado; normalmente hay resorción de sodio en los túbulos distales mediado por el sistema renina-aldosterona, así, el gradiente de concentración contra el cual el sodio debe transportarse activamente a los túbulos distales se incrementa conforme disminuye la resorción de agua. De esta forma parte del sodio filtrado no se absorbe y pasa

a la orina, sin embargo, la diuresis prolongada da por resultado disminución de la tasa de filtración glomerular e insuficiencia renal aguda, hipovolemia y deshidratación hipertónica, pese a un reporte de disminución del sodio sérico.

La hipernatremia produce un incremento de la osmolaridad que adicional a la hiperglucemia facilita la difusión de agua al espacio intravascular generando una deshidratación celular con lo cual se puede llevar a un daño neurológico permanente; el cerebro como mecanismos contra-reguladores empieza a acumular iones osmóticamente activos y pone en marcha la generación de novo de osmoles idiogénicos: Na y K a nivel intracelular (38-44).

Por otra parte, el aumento de hormonas contra-reguladoras genera hiperglucemia por aumento de la glucólisis y gluconeogénesis hepática mediante el uso de aminoácidos previa proteólisis, dicha elevación de la glucosa, activa diversas vías celulares las cuales se asocian con un estado inflamatorio grave caracterizado por una elevación de citoquinas pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral- α , interleucina (IL) β , IL6, IL8 y especies reactivas de oxígeno, lo cual lleva finalmente a daño celular mediante peroxidación de lípidos.

Adicionalmente, se ha visto cómo el aumento del flujo osmótico al espacio intravascular conlleva a un daño de las células endoteliales que junto con la hipovolemia, se manifiesta como deshidratación severa, aumento de la viscosidad sanguínea y bajo gasto cardíaco lo que agrava las alteraciones endoteliales, aumenta el inhibidor del plasminógeno, genera un descenso de la proteína C y promueve la hiperactividad plaquetaria, eventos que finalmente conducen a un estado de hipercoagulabilidad que favorece el tromboembolismo (41-43, 45-48).

Diagnóstico

En el EHH el diagnóstico no solo debe hacerse con base en los exámenes de laboratorio, una adecuada historia clínica es fundamental, haciendo énfasis en los antecedentes patológicos, farmacológicos y tóxicos, el tiempo de evolución de los síntomas, y signos al examen físico del paciente, (la alteración en el estado de conciencia puede ayudar a diferenciar entre CAD y EHH aunque este último también se puede presentar sin alteración de esta). Adicional a ello, en un 30% de los casos de crisis hiperglucémicas se puede encontrar una mezcla entre estas dos enfermedades haciendo aún más difícil el correcto diagnóstico. Los paraclínicos permiten la diferenciación con otros posibles diagnósticos, apoyan en la elección de las estrategias terapéuticas más adecuadas, permiten evaluar la evolución clínica del paciente y ayudan a establecer un pronóstico clínico (42, 49-51).

Indagar por los antecedentes del paciente es necesario para identificar los posibles eventos desencadenantes y evaluar otros diagnósticos diferenciales. Se debe enfatizar en los eventos desencadenantes los cuales promueven el aumento de las hormonas contrarreguladoras, elevan los niveles de glucosa en el espacio intravascular y con ello la osmolaridad sérica llevando a la posterior descompensación. Dichos eventos deben ser tratados

con el fin de evitar nuevas crisis hiperglucémicas. Dentro de las principales causas precipitantes se encuentran las infecciones en un 30-60% de los casos, seguido por la mala adherencia al tratamiento, mal manejo de la diabetes, presencia de enfermedades concomitantes como infarto agudo al miocardio y del 7-17% de los casos puede ser la manifestación de una diabetes de novo (50-52).

Otros factores desencadenantes pueden ser eventos cerebrovasculares, pancreatitis, alteraciones psicológicas como anorexia, toxicológicas como el consumo de cocaína, farmacológicas como uso de anticálcicos, tiazidas, antipsicóticos atípicos, simpaticomiméticos, corticoides, pentamidina, y otras condiciones como embarazo, trauma, hipertiroidismo o enfermedades adrenales (52-53).

Cuadro clínico

En cuanto a la sintomatología esta puede darse días a semanas después del inicio de los cambios fisiopatológicos; dentro de los principales síntomas se encuentran: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, astenia y adinamia, otros síntomas como emesis profusa y dolor abdominal difuso suele ocurrir en la CAD pero pueden verse cuando esta se sobrepone al EHH (42, 52). Al examen físico se puede encontrar hipotermia, dependiendo del grado de hipovolemia: hipotensión, taquicardia, pérdida de la turgencia de la piel entre otros signos de deshidratación, aunque estos pueden no ser tan evidentes, dependiendo principalmente del momento en el cual acuda el paciente ya que los cambios fisiopatológicos que producen disminución del volumen del espacio intravascular se dan en días o semanas, antes de lo cual el paso del líquido del espacio intracelular al extracelular puede estabilizar la volemia (50,51).

La alteración neurológica se tomaba como un común denominador para el diagnóstico de esta enfermedad tanto así que se solía denominar coma no cetónico hiperosmótico hiperglucémico, pero se ha cambiado el nombre de la condición a estado y quitado el término “no cetónico” debido a que menos de un tercio de los pacientes suelen cursar con alteraciones a este nivel y tener grados variables de cetosis (39). Dentro de los signos neurológicos se puede encontrar la somnolencia, letargia, delirio, coma, convulsiones generalizadas o hallazgos asimétricos como convulsiones focalizadas, alteraciones visuales, déficit sensorial o hemiparesias (49, 54).

Enfoques

Actualmente se pueden encontrar dos enfoques diagnósticos y terapéuticos para el EHH, uno norteamericano dado por la guía de la asociación americana de diabetes (ADA) para las crisis hiperglucémicas (55) y otro británico (50).

La guía de la ADA (56) recomienda la toma de glucosa, urea en sangre, creatinina, electrolitos, cetonas en orina y suero, uroanálisis, gases arteriales y hemograma. También recomiendan solicitar electrocardiograma, radiografía de tórax, cultivo de orina, esputo y sangre. Se debe obtener el anión gap mediante la fórmula $\text{Na}-(\text{Cl}+\text{HCO}_3)$ en donde valores normales se encuentran entre 7-9 mEq/L, >10-12 mEq/L se consideran aumentados debido a una acidosis metabólica, se debe analizar el nivel de potasio el cual puede encontrarse bajo o normal debido al déficit de insulina, realizar fórmula de sodio (Na) corregido así: $\text{Na medido (mEq/L)} + 0.016 [\text{glucosa(mg/dl)}-100]$ cuando los niveles de glucosa son <400 mg/dl, cuando se encuentran >400 mg/dl puede usar: $\text{Na medido (mEq/L)} + 0.024 [\text{glucosa (mg/dl)}-100]$ (55).

Adicional a lo anterior, es fundamental hallar la osmolaridad debido a que esta permitirá identificar la enfermedad, analizar el pronóstico y guiar el tratamiento, en esta guía se propone el uso de la fórmula de tonicidad u osmolaridad efectiva $(2 \text{ Na})+(-\text{glucosa}/18)$ eliminando el uso de la urea ya que esta atraviesa las membranas celulares sin arrastrar líquidos con ella y suele distribuirse a nivel corporal de manera igualitaria con lo cual se llegará a una mejor aproximación de los niveles osmóticos plasmáticos, permitiendo un mejor tratamiento y vigilancia. Valores >320 mOsm/Kg se consideran como criterio diagnóstico para EHH. Otros criterios diagnósticos son el nivel de glucosa >600 mg/dl, pH arterial >7.3 y niveles de 3 beta hidroxibutirato <3 mmol/l y cetonas séricas o en orina negativas (56).

En cuanto a la guía británica (55), se recomienda la toma de glucosa capilar, glucosa de sangre venosa, urea, electrolitos, gases arteriales, cetonas séricas, lactato, hemograma, hemocultivo, electrocardiograma, radiografía de tórax, uroanálisis, urocultivo y proteína c reactiva en caso de que exista indicación. Se debe hallar el anión gap con la misma fórmula ya expuesta, en cuanto a los valores de potasio estos no difieren entre las guías y su manejo terapéutico es el mismo expuesto para el manejo de la CAD (Figura 5), en cuanto a la ecuación de la tonicidad, esta guía promueve el uso de aquella que tiene en cuenta los nivel de urea plasmática (osmolaridad= $(2 \text{ Na})+ [\text{glucosa(mmol/l)}]+[\text{urea(mmol/l)}]$) ya que toma el nivel de urea como indicador de deshidratación, pues se han visto como elevados niveles de esta son consistentes con hallazgos como surcos longitudinales en lengua, ojos hundidos y debilidad en las extremidades lo que demuestra un lazo entre la concentración de urea y el nivel de hidratación y de natrema, razón por lo cual debe ser tomado en cuenta a la hora de la restitución de líquidos.

Niveles >320 mOsm/kg deben ser tenidos como criterios diagnósticos y debe ser usado como predictor de severidad con lo cual permite monitorizar el manejo. Adicional a este, criterios como pH >7.3, 3 beta hidroxibutirato <3 mmol/l y bicarbonato >15 mmol/l deben cumplirse. La tabla 3 muestra los criterios diagnósticos comparados entre las dos guías.

Tabla 3: Criterios diagnósticos ADA* vs Joint British Diabetes Societies.

Criterios	ADA	Joint British Diabetes Societies
Glucosa en sangre (mg/dl)	> 600	>540
pH arterial	>7,3	>7,3
Bicarbonato sérico (mmol/l)	>15	>15
3 beta hidroxibutirato (mmol/l)	< 3	<3
Cetonas en orina o séricas	Negativo o bajo	2+
Osmolaridad (mOsm/kg)	No reportado	>320
Osmolaridad efectiva (mOsm/kg)	>320	No reportado
Estado de conciencia	Variable	Variable

*Asociación americana de diabetes. Fuente: Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-1343 y Scott A. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2015;32(6):714-724

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, la guía de la ADA no contempla por separado el manejo de la CAD (expuesto en el apartado de CAD) y el EHH por lo cual en esta parte solo se abordarán las diferencias encontradas con la guía británica las cuales se observan principalmente en la reposición de líquidos, inicio y dosis de insulina y terapia anticoagulante (55,56).

Ambas guías coinciden en que la normalización de las cifras de glucosa y el nivel de osmolaridad plasmática, la restitución del volumen hídrico e hidroelectrolítico (para evitar edema cerebral o mielinólisis pontina) y el tratamiento oportuno del evento precipitante son puntos clave. Otros puntos como anticoagulación y protección a los pies son añadidos en las recomendaciones británicas.

1. Restitución de líquidos

Como ya se trató, la ADA propone el uso de solución salina al 0.9% para inicio de la rehidratación a dosis de 15-20 mL/kg/hora durante las primeras 2 horas, posterior a ello determinar los niveles de sodio corregido y continuar con la terapia de restitución con solución salina al 0.9% o 0.45%, cuando los niveles de glucosa descienden a los 300 mg/dl adicional dextrosa al 5% con cloruro de sodio al 0.45% a dosis de 150-250 mL/h (Figura 5). Valorar periódicamente el estado hemodinámico, renal y cardiovascular, la reposición se debe realizar dentro de las primeras 24 h (56).

El consenso de la sociedad diabética británica afirma que se debe

iniciar con el uso de solución salina al 0.9% en dosis de 1L en la primera hora sin adición de insulina, exceptuando algunas situaciones que se evaluarán más adelante, ya que la restitución hídrica disminuye los niveles de glucosa reduciendo así la osmolaridad con lo que se espera un cambio en el espacio intravascular con aumento de sodio sérico por lo cual este puede usarse como indicador de la eficacia de la terapia, si el sodio aumenta pero no disminuye la osmolaridad la terapia no se está funcionando adecuadamente. Así, la adición de insulina sólo debe hacerse al cumplirse diversas condiciones que se explicarán más adelante con el fin de evitar un aumento de más de 10 mmol/h de los niveles de sodio o caída abrupta de los niveles de sodio y osmolaridad con el fin de prevenir complicaciones como edema cerebral o mielinólisis pontina.

El ajuste hídrico se realizará al revisar el nivel de glucosa el cual debe descender 90 mg/dl/h. El 50% de la restitución se completará en las primeras 12 h, lo demás en las siguientes 12 h con posterior evaluación hemodinámica, en 72 h se deberá haber completado la rehidratación, así como la normalización de los niveles de sodio y osmolaridad. El uso de solución salina al 0.45% no está recomendado ya que no hay evidencia suficiente que apoye el uso de este cristalóide, la guía británica sólo recomienda su utilización si después de una terapia adecuada al 0.9% los niveles de osmolaridad no disminuyen y las de glucosa no bajan como es esperado (55-57).

La guía británica separó el manejo en este punto para EHH del dado para la CAD con el fin de realizar un manejo más eficaz, personalizado, con menores efectos adversos neurológicos en quienes presentan EHH (50,51) aunque no hay estudios que permitan determinar si este cambio permite lograr los objetivos planteados.

2. Terapia con insulina

La perspectiva de la ADA permite el uso de dos esquemas intravenosos diferentes para pacientes sin insulina previa, si el paciente ya viene usando insulina subcutánea debe retirarse y de igual forma usar alguno de los siguientes esquemas; en el primero se debe pasar un bolo inicial de insulina regular al 0.1U/Kg posterior a ello dosis de mantenimiento de 0.1 U/Kg/h en infusión continua, el segundo esquema propone el no uso de bolo en un principio sino 0.14U/Kg/h en infusión continua desde el inicio de la insulino terapia.

Para los dos el seguimiento se realiza en la primera hora esperando que disminuya en un 10% los niveles de glucosa, de no ser así pasar un bolo de 0.14 U/Kg/h y reevaluar, si ocurrió el descenso adecuado esperar hasta llegar a cifras <300 mg/dl y cambiar a dosis de 0.02-0.05 U/Kg/dl titulada en dextrosa al 5% con solución salina en dosis ya dadas para mantener los niveles de glucosa entre 200-300 mg/dl. En caso de encontrar niveles de potasio <3.3 mEq/L no dar terapia con insulina hasta que estén >3.3meq/L (Figura 3 y 4).

El manejo británico promueve el uso de insulina desde el inicio del tratamiento del paciente con EHH solo en casos en los cuales los niveles de 3 beta hidroxibutirato sea >1 mmol/l o cuando se encuentre cetonuria con 2+, si no es el caso o si se encuentran niveles de potasio <3.3 mEq/L abstenerse del uso de este medicamento hasta restablecer el nivel adecuado de este electrolito y cuando el nivel de glucosa deje de caer con terapia hídrica,. Las dosis cuando el tratamiento es desde el minuto cero son de 0.05 U/Kg/h, y para cuando los niveles de glucosa se estabilicen cambiar o iniciar de cero a 1 U/Kg/h dependiendo de la respuesta del paciente.

3. Suplementos

Potasio

Para el manejo de la hipokalemia o hiperkalemia las dos guías no discrepan y se mantiene al explicado anteriormente (Figura 4).

Bicarbonato y fosfato

No hay estudios publicados o datos de eficacia referentes al uso de bicarbonato en el manejo del EHH, ninguna de las dos guías da pautas de uso en esta enfermedad y diversas revisiones dejan su utilización exclusiva a la CAD, en cuanto al fosfato tampoco se encuentran estudios publicados y su corrección debe hacerse a juicio del médico previa medición de niveles de fosfato, creatinina y calcio séricos (42, 51, 55-57).

4. Otros manejos a considerar

Anticoagulación

Se ha demostrado la asociación entre hiperglucemia y estado de hipercoagulación, el cual es mayor en pacientes con EHH que

con CAD especialmente después de los 3 meses posteriores al egreso por hospitalización por estas condiciones (55) por lo cual la guía británica y diversas revisiones proponen el uso de dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular durante la estancia hospitalaria aunque debido a la edad y diversas comorbilidades los paciente pueden tener un mayor riesgo de sangrado, por ende está recomendado su uso cuando no existan contraindicaciones. El uso puede extenderse al egreso, aunque no hay estudios que evalúen este manejo (42,51,52,55,56,59,60).

Prevención úlceras

Se recomienda la evaluación al ingreso, previa estabilización, de los pies del paciente en busca de neuropatía o úlceras preexistentes, adicional realizar un examen diario de los mismos en especial si el paciente posee alguna alteración de la conciencia (55).

Hipoglucemia

Definición

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología definen la hipoglucemia como un síndrome dado por la presentación de la tríada descrita por Whipple la cual consiste en: Síntomas, signos o ambos sugestivos de hipoglucemia, los cuales pueden derivar de la afección al sistema nervioso central (neuroglucopenia), una concentración de glucosa plasmática baja y la resolución de los síntomas o signos después de que la concentración de glucosa plasmática aumenta (61,62). En sentido estricto, se habla de una concentración de glucosa plasmática menor de 55 mg/dl en pacientes no diabéticos aunque se sabe que ante valores inferiores a 68 mg/dl se empiezan a activar los mecanismos neurovegetativos. En el caso de la diabetes el concepto de hipoglucemia se ha modificado estableciéndose como cifra diagnóstica valores menores de 70 mg/dl.

En cuanto a la clasificación de los episodios se puede encontrar: 1. Grave, precisa la ayuda de una tercera persona para su resolución. Se suele acompañar de sintomatología neuroglucopénica. Sintomática y documentada: síntomas típicos y glucemia < 70 mg/dl; 2. Asintomática, No se acompaña de síntomas típicos, aunque se evidencia glucemia < 70 mg/dl; 3. Sintomática y probable, síntomas típicos sin determinación de glucemia plasmática; 4. Relativa, síntomas típicos con glucemia > 70 mg/dl (en pacientes con mal control crónico) (63). También encontramos la hipoglucemia bioquímica, muy frecuente e inevitable cuando se persigue un control glucémico estricto, suele ocurrir con mayor frecuencia antes de la comida/cena y hacia las tres de la madrugada pero no causa daño cerebral (64,65).

La hipoglucemia severa se define como el nivel de glucosa sérica que se encuentra por debajo de 40 mg/dl aunque el adjetivo “severo” a veces es restringido a hipoglucemia que se presenta con convulsiones o coma. Se sabe que esta forma de presentación genera una amenaza potencial para la vida y el diagnóstico de coma hipoglucémico debe ser considerado en todo paciente incons-

ciente. Cuando no se reconoce y no se trata apropiadamente, las secuelas de este trastorno son significativas pudiendo instaurarse un déficit neurológico permanente o llegar a la muerte (64,66).

Pese a lo anterior, el umbral de glucosa para la aparición de síntomas varía en pacientes con hipoglucemia recurrente. Adicionalmente existen diferencias en la concentración arteriovenosa de glucosa; La concentración de glucosa en plasma a nivel de sangre venosa antecubital es hasta un tercio más baja que la concentración de glucosa arterial. Es de anotar que por el uso de fuentes de combustibles alternas en el cerebro (específicamente cetonas) se pueden encontrar concentraciones de glucosa plasmáticas más bajas en individuos sanos, en particular en mujeres y niños, quienes no presentan síntomas o signos durante un ayuno prolongado. Por todas estas razones, no es posible indicar una concentración plasmática que define categóricamente a la hipoglucemia (64).

Epidemiología

La hipoglucemia es la primera causa de coma diabético, se manifiesta en mayor medida en pacientes con DM-1 porque reciben tratamiento intensivo de insulina mientras que el riesgo de hipoglucemia severa en los diabéticos tipo 2 es menor y depende del fármaco y el tratamiento utilizado, así en estos últimos la frecuencia de la hipoglucemia grave es de 1,9-2,4 casos por cada 10.000 diabéticos tratados por año y en 1 de cada 20 puede resultar mortal. El 58% de los diabéticos sufren al mes una hipoglucemia moderada. La hipoglucemia bioquímica, es decir la que es asintomática, es muy frecuente y como ya se mencionó se considera inevitable cuando se persigue un control glucémico estricto y en su mayoría suele ocurrir antes de la comida/cena, y hacia las tres de la madrugada. No causa daño cerebral (67-70).

Etiopatogenia

La hipoglucemia en los pacientes con DM constituye una complicación propia del tratamiento y no de la enfermedad, es decir, que en su mayoría esta es inducida por acción de la insulina exógena o de fármacos que incrementan la secreción de insulina de forma no dependiente de la glucemia, así, tanto en las personas diabéticas no hospitalizada como en las hospitalizadas más del 90% se deben al aporte inadecuado de insulina debido a error/confusión en la dosis de la misma, antidiabéticos orales como la sulfonilureas (38%) o las meglitinidas o alguna otra medicación hipoglucemiante. Otras posibles etiologías son la disminución o el retraso de la ingesta de alimentos, omisión de un suplemento, práctica de ejercicio físico inhabitual, error en la técnica de aplicación de la insulina, coexistencia de alguna enfermedad como la insuficiencia renal o hepatopatía crónica y consumo excesivo de alcohol ya que este inhibe la neoglucogénesis hepática (61,68,70).

La hipoglucemia produce una respuesta contrarreguladora que consiste en inhibir la secreción de insulina endógena residual, derivando en la activación del sistema nervioso autónomo sim-

pático, incrementando la secreción de catecolaminas y elevando el glucagón (71). Cuando hay una caída de la glucemia por debajo de 80-85 mg/dl, la primera respuesta del organismo es la de inhibir la síntesis de insulina endógena, lo que conlleva a un aumento de la gluconeogénesis hepática y un descenso en el empleo de glucosa por los tejidos. Cuando los niveles descienden por debajo de los 65-70 mg/dl, a lo anterior se añade el estímulo en la síntesis de glucagón, la principal hormona contrarreguladora de la insulina (cuando la síntesis de glucagón está intacta, otras hormonas contrarreguladoras desempeñan un papel escaso en las situaciones de hipoglucemia).

El glucagón estimula tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis, lo cual ayuda a elevar las cifras de glucosa en sangre. El órgano más sensible a la hipoglucemia es el cerebro, por ser la glucosa su principal combustible y porque las neuronas poseen escasas reservas de glucógeno. Por esta razón el cuerpo humano en compensación, aumenta el empleo de otras fuentes de energía como los cuerpos cetónicos (aumentados en situaciones de hipoglucemia debido al descenso en la síntesis de insulina) o el lactato (obtenido, según recientes investigaciones, a partir de las reservas de glucógeno en los astrocitos), lo que le protege de la hipoglucemia excepto cuando esta es grave (68).

Cuadro Clínico

Los síntomas neurogénicos o autonómicos son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpático-adrenal puesta en marcha por la hipoglucemia. Unos síntomas están mediados por las catecolaminas como las palpitaciones, temblor, ansiedad o excitación, y otros por la acetilcolina como la sudoración, sensación de hambre y parestesias.

Los síntomas neuroglucopénicos están directamente relacionados con la privación de glucosa al sistema nervioso central, son fácilmente observables y pueden derivar en lesiones irreversibles. Se puede encontrar cefalea, fatiga o laxitud, trastornos de la conducta, letargo, trastornos cognitivos, alteración del comportamiento, visión borrosa, diplopía, alucinaciones o amnesia, y con descensos glucémicos más acusados pueden aparecer convulsiones y pérdida de la conciencia que pueden evolucionar en coma y muerte si no se corrige el déficit de glucosa apropiadamente. Adicionalmente, se ha señalado el desarrollo de hipotermia o fiebre posthipoglucémica tras la instauración de un cuadro neuroglucopénico. Los signos que acompañan a la hipoglucemia, palidez y diaforesis, están relacionados con la vasoconstricción cutánea adrenérgica y con la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica se hallan ligeramente elevadas y aunque las manifestaciones clínicas de los cuadros hipoglucémicos pueden ser variables de un sujeto a otro, el patrón sintomático suele ser el mismo (73).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipoglucemia se hace cuando la glucemia está

por debajo de 70 mg/dl, sin embargo, como ya se dijo, el nivel de glucemia a partir del cual se generan síntomas es muy diferente de un paciente a otro. El conocimiento del tiempo de inicio de los síntomas es crucial en la evaluación diagnóstica de los pacientes con hipoglucemia. Es importante conocer si se presentan en ayuno o aparecen durante el día, en especial, después de las comidas. Los síntomas posprandiales, los cuales se asocia con hipoglucemia reactiva, ocurren dos a tres horas después de la ingestión de alimentos, en particular, cuando tienen un alto contenido de carbohidratos (72).

En cualquier paciente con DM es obligatorio sospechar hipoglucemia ante una clínica adrenérgica o neurológica. En cualquier paciente con disminución del nivel de conciencia, aunque no se conozca antecedente de DM, debe descartarse la presencia de hipoglucemia. Por ello, ante toda sospecha clínica, la hipoglucemia ha de confirmarse con la determinación de glucemia en sangre capilar. En pacientes con DM, ante la sospecha clínica de hipoglucemia, si no fuera posible determinar la glucemia capilar de forma inmediata, debe actuarse de forma empírica como si lo fuese (68,71,74). En el paciente crítico, cuando la causa de la hipoglucemia no esté del todo clara está recomendado realizar estudios adicionales para determinar las concentraciones de insulina circulante, de péptido C o de determinados fármacos con acción hipoglucemiante (68).

Tratamiento

El tratamiento tiene como finalidad un doble objetivo: en primer lugar, corregir la hipoglucemia, eliminar la sintomatología y restaurar la conciencia en los casos graves y en segundo lugar adoptar las medidas adecuadas para prevenir crisis posteriores. El pilar de la terapia de la hipoglucemia es administrar la cantidad de glucosa necesaria para mantener los niveles de glucemia por encima de los 50 mg/dl, en algunos casos no graves se utiliza la vía oral para tal fin. La segunda prioridad es tratar la causa de base (66).

Corrección rápida de la hipoglucemia

De acuerdo al estado de consciencia, cuando se trate de un paciente alerta se deben aportar 10-15 g de hidratos de carbono vía oral, por ejemplo 150 ml de zumo de naranja, ya sea en forma de azúcar disuelto en agua o 3 comprimidos de 5 g de glucosa. Esta medida actúa en 5-10 min, si transcurridos 10 min no hay mejoría se puede repetir una segunda dosis. No obstante, si tras la segunda dosis persiste el cuadro, se debería replantear el diagnóstico inicial.

La cantidad de hidratos de carbono deberá ser el doble si la hipoglucemia se debe a ejercicio o a la omisión de una comida (63, 75). En caso tal de que el paciente esté inconsciente se canaliza una vía venosa periférica y se administran 15 g de glucosa IV en forma hipertónica al 33% para elevar la glucemia en 5 min. Si no presenta respuesta se repite la dosis la cual se administra tantas veces como sea preciso, aunque generalmente no son necesarias

más de 2 o 3 dosis (65, 75, 76). Si no se puede canular una vía venosa, administrar glucagón en dosis de 1 ml por vía IM o SC, este revierte la hipoglucemia en unos 5-10 min. El glucagón estimula la glucogenólisis y puede ser inefectivo en pacientes que carecen de reserva hepática de glucógeno, como en la desnutrición o las hepatopatías. También se puede usar hidrocortisona, en dosis de 100 mg por vía IV o adrenalina SC en dosis de 1 mg (63).

Seguimiento y administración de glucosa

La respuesta glucémica a los carbohidratos orales, a la dextrosa IV y al glucagón es transitoria. Es esencial vigilar los signos de hipoglucemia recurrente y verificar los niveles de glucosa cada 30 minutos durante 4 horas después de lograda la euglucemia. El paciente también debe tener una ingesta sustancial de proteína, grasa y carbohidratos complejos para reconstruir las reservas de glucógeno y mantener los niveles de glucosa en sangre. Si la concentración de glucosa cae hacia niveles hipoglucémicos de nuevo, se deberá administrar una infusión de dextrosa continua. Los pacientes con secreción de insulina pancreática intacta, incluyendo no diabética y algunos pacientes con DM-2 están en riesgo de un rebote de hipoglucemia 1 a 2 horas después de recibir bolos de dextrosa o glucagón debido a una respuesta de la insulina endógena inducida por estas terapias (77).

Tratamiento específico

Dentro de las intervenciones específicas se encuentra la remoción de los medicamentos que produzcan o empeoren el estado de hipoglucemia. En el caso de los insulinomas, la resección del tumor es curativa; Sin embargo, el diazóxido provee algún beneficio. Además, se han utilizado otros medicamentos como verapamilo, fenitoína, propanolol u octreótido. En el síndrome de autoanticuerpos contra el receptor de insulina, aunque es autolimitado, se debe iniciar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides (60 mg de prednisolona al día) para prevenir la hipoglucemia e inhibir el efecto insulinomimético (72).

Prevención

En pacientes en tratamiento con insulina es fundamental una adecuada instrucción en el manejo de la insulinoterapia, la alimentación y el ejercicio, recomendando la medición frecuente de glucemia capilar especialmente en pacientes de larga evolución. El tratamiento con bomba de insulina es una opción cuando las hipoglucemias son un problema, ya que ha demostrado reducir hasta 4 veces el número de hipoglucemias graves y hasta un 50-75% el número total de hipoglucemias. Los sistemas de monitorización continua de glucosa, sobre todo en combinación con bomba de insulina, también han mostrado reducir la tasa de hipoglucemias hasta en un 50-80% (76).

En pacientes con DM-2, especialmente de edad avanzada o con factores de riesgo, se aconseja evitar secretagogos, especialmente los de vida media larga. En caso de tratamiento con insulina

es preferible utilizar análogos tanto rápidos como lentos frente a insulinas humanas, pues han demostrado una menor tasa de hipoglucemias (78).

Referencias

1. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med. Clin. North Am.* 2017;101(3):587-606.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.
3. Pollock F, Funk DC. Acute Diabetes Management Adult Patients With Hyperglycemic Crises and Hypoglycemia. *AACN Advanced Critical Care.* 2013;24(3):314-24.
4. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?source=search_result&search=cetoacidosis%20diab%C3%A9tica&selectedTitle=5~150
5. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation and diagnosis [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?source=see_link
6. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment [internet]. Consultado [2017 Jun 12]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-treatment?source=see_link
7. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network DKA/FSG. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2013;14(6):435-46.
8. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222-32.
9. Hirsh I, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis [internet]. [Consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?source=search_result&search=Diabetic%20Ketoacidosis&selectedTitle=5~150.
10. Hirsh I, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis [internet]. [Consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?source=search_result&search=cetoacidosis%20diab%C3%A9tica&selectedTitle=2~150.
11. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L & Loscalzo J. Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar. En : Andrade M Tapia Montes de Oca Carbajal L. Harrison Manual de Medicina Interna. 19ed. Mexico: McGraw-Hill; 2017.
12. Hofheinz S, Villar Guerra P & Cuesta A. Cetoacidosis Diabética. *APC [Internet].* 2014;12(2):55-61 [Consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2443/#!/content/journal/1-s2.0-S1696281814701696?scrollTo=%23h0000135>.
13. Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. *Medicine [Internet].* 2016;(18):1035-1042 [Consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216301597>.
14. Mata F, Amorín I, López E. Hipoglucemia, alteraciones del equilibrio ácido-base y otras emergencias metabólicas. *FM [Internet].* 2017; 24(3):1-34 [Consultado 2017 Jun 15]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207217300427>.
15. Whitlatch H, Gaddam S & Ferri F. *Ferri's Clinical Advisor* 2018. 19ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
16. Pasquel F, Umpiérrez G. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. En: Broeker C/ Salisbury B/ Larry J/ Patterson J. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 19ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Cap 46.p. 805-815.
17. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies: ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222-32.
18. Szypowska A, Ramotowska A, Grzechnik M, Szypowski Wi, Pasierb A & Piechowiak K. High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes [Internet]. [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/9582793/>.
19. Zayed H. Epidemiology of diabetic ketoacidosis in Arab patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Cinical practice [Internet].* 2016;70 (3): 186-195 [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcp.12777/abstract?sessionid=C7AE3A30176193A-95B15E8515312A6AF.f030>
20. González N, Raga M, Suárez N & González N. Cetoacidosis diabética en niños menores de 15 años. *Rev Cuba Med Gen Integral [Internet].* 2014; 30(1):93-102 [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252014000100009&script=sci_arttext&tlng=en
21. Pollock F, Funk D. Adult Patients With Hyperglycemic Crises and Hypoglycemia. *AACN.* 2013;24(3):314 - 324.
22. Venkatesh B, Pilcher D, Prins J, Bellomo R, Morgan T & Bailey M. Incidence and outcome of adults with diabetic ketoacidosis admitted to ICUs in Australia and New Zealand [Internet]. [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1171-7>
23. Elliott J, Jacques R, Kruger J, Campbell M, Amiel S., Mansell P & Speight J. Research: Educational and Psychological Issues Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with Type 1 diabetes. *DIABETICmedicine.* 2014;31:847-853.
24. Dhatariya I, Nunney I, Higgins K, Sampson M & Iceton G. Research: Care Delivery National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. 2015: 252-260.
25. Maah D, Hermann J, Holman N, Foster N, Kapellen T & Allgrove J. Rates of Diabetic Ketoacidosis: International Comparison With 49,859 Pediatric Patients With Type 1 Diabetes From England, Wales, the U.S., Austria, and Germany [Internet]. 2015; 38(10):1876-1882 [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/38/10/1876>.
26. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus P, Beyer P, Seithe H & Vogel C. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31 330 young patients with type 1 diabetes. *EJE.* 2015;173(3): 341-350.
27. Jiménez A, Cortés J. Enfoque diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes en el servicio de urgencias. *Iatreia [Inter-*

- net]. 2013; 26(3):325-335 [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/14285>
28. Alzate J, Alzate S, Castaño J, González J, Herrera M, Herrera V, Montaña L & García E. Morbimortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja, Rafael Henao Toro, de la Ciudad de Manizales (Colombia), 2004-2010. *Archivo de medicina*. 2012;12(2): 168-177.
 29. Melmed S, Polonsky K, Larsen P & Kronenberg H. Williams. Tratado de endocrinología. 13ed. España: Elsevier;2017. Cap 32.p. 1451-1483.
 30. Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A & Aschner Montoya P. Diabetes Mellitus. EN: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ed. España: Elsevier; 2016.cap 222. p. 1824-1862.
 31. Sánchez G, Cárdenas S.TEMA 12-2016: Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar: un enfoque práctico. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2016; 1(1):138-143[Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliesmed/ucr-2016/ucr161r.pdf>
 32. Vergel M, Azkoul J, Meza M, Salas A & Velázquez E.Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperglucémico hiperosmolar. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2012;10(3). [Consultado 2017 Jun 21]. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000300007
 33. Madrigal J. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética en emergencia (Revisión de Caso Clínico y Revisión Bibliográfica). *Rev MEDICA COSTA RICA Centroam* [Internet]. 2012;69(600):37-45.[Consultado 2017 Jun 21].Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed-coscen/rmc-2012/rmc121h.pdf>
 34. Goldman L, Schafer A & Seifter J. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25ed. España: Elsevier;2017. p.762-774.
 35. Pino D, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A & Aschner Montoya P. Diabetes Mellitus. EN: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ed. España: Elsevier; 2016. p. 1824-1862
 36. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. 2009. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Guías_ALAD_2009.pdf
 37. Hayes J.P. Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento. *Rev Soc Bol Ped* 2015;54(1):18 – 23.
 38. Ramos M.R. Actualización en el manejo de la Cetoacidosis Diabética y el Estado Hiperosmolar Hiperglucémico en Adultos. *Rev Med Hondur*.2011;79(2):85-93.
 39. Rybka J, Mistrík J, Nejevští. Estado hiperosmolar hiperglucemico [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.prolekare.cz/vnitmi-lekarstvi-clanek/hyperosmolarni-hyperglykemicky-stav-52339>
 40. Gosmanov A, Gosmanova E, Kitabchi A. Crisis Hiperglucémicas: Cetoacidosis Diabética (DKA), E Hiperosmolar Hiperglucémico (HHS) [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
 41. Berges-Raso I, Capel I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas [Internet]. *Clinical Key*. 2016. Disponible en: https://www.clinicalkey-es.recursosenlinea.juannncorpas.edu.co:2443/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0304541216301597.pdf?locale=es_ES
 42. Pasquel F, Umpierrez G. Estado Hiperglucémico Hiperosmolar: Revisión Histórica de la Presentación Clínica, Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. <http://care.diabetesjournals.org>. 2014.Tomado de: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/11/3124>
 43. Hernández Pérez F, González Carrera D. Evolución clínica de pacientes con estado hiperosmolar en el Servicio de Urgencias [Internet]. ebscohost.com. 2012. Disponible en: <http://eds.a.ebscohost.com.recursosenlinea.juannncorpas.edu.co:2048/eds/detail/detail?sid=933802aa-3442-416c-add4-a0c843441029%40sessionmgr4009&vid=0&hid=4113&bdata=Jmxhbm-c9ZXMmc210ZT1IZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=83260232&db=lth>
 44. Maletkovic J, Drexler A. Cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de Norteamérica*. 2013;42(4):677-695.
 45. Vergel María A, Azkoul Jueida, Meza Marisol, Salas Alba, Velázquez M Elsy. Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperglucémico hiperosmolar: Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2012 ; 10(3): 170-175. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000300007&lng=es.
 46. Arrollo Sánchez G, Quirós Cárdenas S. TEMA 12-2016: Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar: un enfoque práctico. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2016;6(1).
 47. Montero Brenes N, Brizuela Cruz S. Cetoacidosis diabética caso clínico y revisión bibliográfica. *Revista médica de costa rica y centroamerica*. 2014;610:351-354.
 48. Arteaga Llona A. Cetoacidosis y coma hiperglucémico, hiperosmolar no cetoadicótico. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2017;21(1):34.
 49. Lenahan C, Holloway B. Diferenciación entre DKA y HHS. *Revista de Enfermería de Emergencia*. 2015;41(3):201-207
 50. Maletkovic J, Drexler A. Cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de América del Norte*. 2013;42(4):677-695.
 51. Scott A. Manejo del estado hiperglucémico hiperosmolar en adultos con diabetes. *Medicina diabética*. 2015;32(6):714-724.
 52. Van Ness-Otunnu R, Hack J. Crisis Hiperglucémica. *Revista de emergencias médicas*. 2013;45(5):797-805.
 53. Fayfman M, Pasquel F, Umpierrez G. Manejo de Crisis Hiperglucémicas. *Clínicas médicas de América del Norte*.2017;101(3):587-606.
 54. Gouveia C, Chowdhury T. Manejo de emergencias hiperglucémicas: un caso ilustrativo y revisión de las recientes guías británicas. *Medicina CLINICA*. 2013;13(2):160-162.
 55. Frank L, Solomon A. Estado hiperosmolar hiperglucémico. *Revista británica del hospital de medicina*. 2016;77(9):C130-C133.
 56. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Crisis Hiperglucémicas en Pacientes Adultos con Diabetes. *Cuidado de la diabetes*. 2009;32(7):1335-1343.
 57. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis G. Diagnóstico y tratamiento actuales de las emergencias hiperglucémicas. *Clínicas de medicina de emergencia de América del Norte*.2014;32(2):437-452.
 58. Dhatariya K, Vellanki P. Tratamiento de la Cetoacidosis Diabética (DKA) / Estado Hiperosmolar Hiperglucémico (HHS): Nuevos Avances en el Manejo de las Crisis Hiperglucémicas (UK Versus USA). *Informes actuales sobre la diabetes*.2017;17(5).
 59. Cardoso L, Vicente N, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Controversias en el manejo de emergencias hiperglucémicas en adultos con diabetes. *Metabolismo*.2017;68:43-54.
 60. Keenan C, Murin S, White R. Alto riesgo de tromboembolismo venoso en diabéticos con estado hiperosmolar: comparación con otras enfermedades médicas agudas. *Revista de trombosis y hemostasia*.2017;5(6):1185-1190.
 61. Restrepo K., Duque J. 13 Congreso Nacional de Endocrinología, Diabetes

- y Metabolismo. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. 2015 Abril; 2(2): 15.
62. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, Williams. Tratado de endocrinología. ExpertConsult [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2017.
 63. Nicolau J, Giménez M, Miró O. Atención urgente Hipoglucemia Sección de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona. 2006; 1627:37
 64. Martín Zurro A, Cano Pérez J, Gené Badía J. Atención primaria. Barcelona: Elsevier; 2014.
 65. Ardila Ardila E, Barbosa Mier J, Dorado Palacios L. Fascículo alteraciones endocrinas en urgencias. Bogotá: Producciones Científicas Ltda; 2012.
 66. Pérez-Calatayud Ángel Augusto, Guillén-Vidaña A, Fraire-Félix IS, Anica-Malagon ED, Briones Garduño JC, Carrillo-Esper R. Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa. Cirugía y Cirujanos. 2017;85(1):93-100.
 67. Cano J, Franch J. Diabetes mellitus. Atención primaria, problemas de salud en la consulta de medicina de familia. España: Elsevier; 2014.
 68. Galeas JL, García MV, Fernández JF. Descompensaciones diabéticas agudas. Tratado de medicina intensiva. España: Elsevier; 2017.
 69. Yépez Ingrid, García Roberto, Toledo Tomas. Complicaciones agudas: Crisis hiperglucémica. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [Internet]. 2012 Oct [citado 2017 Jun 20];10(1):75-83. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400011&lng=es.
 70. Grotzke M, Jones R.E. Complicaciones agudas y crónicas de la diabetes. Secretos en endocrinología. España: Elsevier; 2013. P. 16-27
 71. Capel I, Berges-Raso I. Complicaciones agudas hiperglucémicas e hipoglucémicas. Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2016;12(18):1035-1042.
 72. Lizcano F., Ford Garzón K, Correa Serna LF, Acero R, Guías para el manejo de urgencias. Bogotá: Minprotección; 2009.
 73. Rozman Borstnar C, Cardellach F, Farreras Rozman. Medicina interna [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2016. Disponible en: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4626743>.
 74. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hipoglucemia y diabetes: un reporte de grupo de la Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Endocrina. Diabetes Care. 2013; 36:1384-1395.
 75. Dominguez JR. Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipoglucemia Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario de San Juan. Endocrinol Nutr. 2006;53(Supl 2):17-18.
 76. Mezquita-Raya P, Reyes R, Moreno O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Documento de postura: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de trabajo de diabetes mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr. 2013;60:517.e1-18
 77. Wesley H. y Candace D. McNaughton. Medicina de emergencias. España: Elsevier; 2013.
 78. Cuixart Carruesco G, Chico Ballesteros A. Enfermedades endocrinológicas y metabólicas (VI) Diabetes mellitus (II). Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2016;12(18): 1051-1053.

Tratamiento de Flegmasía Cerúlea Dolens con Trombólisis; Reporte de caso.

Peña Peralta LA1, Mora Posada LR2, Hernández Forero CG3, Villegas González F4.

1. Médico y Cirujano General – Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Médica rotatoria en Cirugía Vascular del Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia y Departamento de Cirugía Vascular en Clínica La Sangrada Familia, Armenia – Colombia.
2. Médico Cirujano Vascular Periférico, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Hospital de San José, Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia y Departamento de Cirugía Vascular en Clínica La Sangrada Familia, Miembro de la Asociación de cirugía vascular y angiología, Armenia – Colombia.
3. Médico Cirujano Vascular y Angiología, Universidad Militar Nueva Granada, Terapia Endovascular, Hospital Clínico Valladolid – España, Flebología Clínica, Universidad del Bosque Bogotá – Colombia, Instructor de Cirugía con Radiofrecuencia en Colombia y Latinoamérica. Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia y Departamento de Cirugía Vascular en Clínica La Sangrada Familia, Miembro de la Asociación de cirugía vascular y angiología, Armenia – Colombia.
4. Médico Cirujano Cardiovascular, Pontificia Universidad Católica Porto alegre – Brasil. Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios Armenia y Departamento de Cirugía Vascular en Clínica La Sangrada Familia, Miembro de la Asociación de cirugía vascular y angiología, Armenia – Colombia.

Autor de correspondencia:
lauraa-pena@juanncorpas.edu.co

Como citar: Peña Peralta LA, Mora Posada LR, Hernández Forero CG, Villegas González F. Tratamiento de Flegmasía Cerúlea Dolens con Trombólisis; Reporte de caso. Revista Cuarzo 2018; 24 (2) 44- 49.

Recibido: 12 de agosto de 2018
Aceptado: 26 de octubre de 2018
Publicado: 30 de diciembre de 2018

Licencia creative commons



Resumen

La Flegmasía Cerúlea Dolens es una complicación rara y severa de la trombosis venosa profunda, que se manifiesta clínicamente con edema profuso, dolor y cianosis del miembro inferior afectado. La obstrucción masiva del sistema venoso determina un aumento de la presión de los compartimientos de la extremidad, que finalmente compromete la circulación arterial. Su tratamiento debe ser agresivo para evitar la gangrena y/o la muerte. Presentamos el caso de una paciente atendida en la Clínica La Sagrada Familia, Armenia – Colombia, quien consultó por cuadro clínico de edema progresivo en miembro inferior izquierdo, encontrando cambios isquémicos en falanges distales y edema grado III en miembro inferior izquierdo, con reporte de dúplex venoso con trombosis venosa profunda iliofemoral extensa izquierda y dúplex arterial con reducción de los flujos arteriales secundario a edema severo de tejidos blandos, se indica flebografía con trombólisis venosa por catéter regional en miembro inferior izquierdo con infusión continua de trombolítico. Con respectivos controles angiográficos a las 24 y 48 horas con recanalización del 80% de las venas iliaca, femoral y poplítea, se suspendió infusión y se retiró catéter, continuó anticoagulación con heparina no fraccionada hasta lograr paso a anticoagulación oral con posterior egreso hospitalario dado su evolución satisfactoria.

Palabras Clave: Trombosis, edema, isquemia, anticoagulantes, terapia trombolítica.

Treatment of Phlegmasia Cerulea Dolens with Thrombolysis; Case report.

Abstract

The Phlegmasia Cerulea Dolens is a rare and severe complication of deep venous thrombosis, which manifests clinically with profuse edema, pain and cyanosis of the affected lower limb. The massive obstruction of the venous system is an increase in the pressure of the limb compartments, which compromises the arterial circulation. Your treatment should be aggressive to avoid gangrene and / or death. We present the case of a patient treated at La Sagrada Familia Clinic, Armenia - Colombia, who consulted for clinical picture of progressive edema in left lower limb, finding ischemic changes in distal phalanges and grade III edema in left lower limb, with report of duplex venous with deep left iliofemoral venous thrombosis and arterial duplex with reduction of arterial flow secondary to severe soft tissue edema, phlebography with venous thrombolysis is indicated by regional catheter in left lower limb with continuous thrombolytic infusion. With the respective angiographic controls at 24 and 48 hours with 80% recanalization of the iliac, femoral and popliteal veins, the infusion was interrupted and the catheter was withdrawn, anticoagulation with unfractionated heparin was continued until oral anticoagulation was administered, the hospital discharge was performed given its satisfactory evolution.

Keywords: Thrombosis, edema, ischemia, anticoagulants, thrombolytic therapy.

Introducción

Flegmasía cerúlea dolens (FCD) es una complicación poco habitual, fulminante y mortal de la trombosis venosa profunda (TVP) que lleva a una oclusión del flujo venoso de la extremidad inferior que puede conducir a compromiso arterial, isquemia tisular y gangrena.

Se atribuye a Fabricus Hildanus la identificación de la gangrena después de una trombosis venosa (1) en 1593, pero fue Cruveilhier (2) quien describiera que la relación fisiopatológica entre las trombosis grandes y pequeñas venas. En 1924, Buerger (3) reiteró la teoría de la oclusión venosa masiva y aclaró el cuadro clínico. Gregoire (4) en 1938 describió la tríada clínica consistente en hinchazón de los miembros, dolor isquémico agudo y decoloración, y acuñó el término “Flegmasía Cerúlea Dolens”, que conduce a la congestión venosa con secuestro de líquidos masivo que conduce al colapso circulatorio y shock que causa la muerte.

Clásicamente se han descrito diferentes formas de presentación: la flegmasía alba dolens, donde hay una trombosis masiva del sistema venoso profundo, pero con las venas colaterales permeables y la flegmasía cerúlea dolens, en que la obstrucción también compromete a las venas colaterales. Dentro de la fisiopatología se dice que existe un estado de hipercoagulabilidad que genera la trombosis masiva precoz (las venas superficiales y las profundas), el edema, el aumento de la presión intersticial, un choque hipovolémico, la estenosis veno-capilar, la cianosis del miembro y la detención del flujo sanguíneo microvascular, que si es un bloqueo incompleto aparece la flegmasía cerúlea dolens (reversible) y si el bloqueo es completo con un cierre crítico, aparece la gangrena en el 40 a 60% de los casos (irreversible). (5) Cuadro clínico clásico está caracterizado por un dolor isquémico agudo, seguido de edema y cianosis del miembro inferior afectado.

Dentro de los factores desencadenantes del cuadro de trombosis masiva se encuentran los estados de hipercoagulabilidad como son: los síndromes paraneoplásicos, la trombocitopenia inducida por la heparina, el síndrome antifosfolípido, las cirugías recientes, las infecciones, la falla cardíaca y el embarazo (6), así como factores anatómicos o traumas predisponentes como el cateterismo venoso central, el síndrome de compresión ilio-cava.

El síndrome ilio-cavo, de Cockett o de May-Thurner es una condición anatómica en la cual la vena íliaca común izquierda se encuentra comprimida a su paso entre la arteria íliaca común derecha y la columna a la altura del cuerpo vertebral de la quinta vértebra lumbar o el promontorio del sacro justo antes de la unión ilio-cava con la consecuente aparición de trombosis venosa profunda en la extremidad inferior izquierda, lo cual puede llevar a insuficiencia venosa crónica o trombosis repetidas a largo plazo. La compresión iliocava se encuentra relacionada hasta con el 80% de las trombosis ilio-femorales (7).

La flegmasia se puede presentar a cualquier edad con casos reportados entre los seis meses y los 87 años, pero principalmen-

te entre los 40 y 49 años; con mayor prevalencia en mujeres y siendo la extremidad izquierda la más afectada, en relación al síndrome de compresión iliocava. La tasa de mortalidad es tan alta como el 41% y la amputación definitiva puede ser necesaria en el 50% de los supervivientes. (8) El diagnóstico es fundamentalmente clínico y requiere solo la confirmación mediante eco duplex.

Se han sugerido varias opciones de tratamiento para prevenir la morbimortalidad, tipificadas por el inicio de la anticoagulación sistémica, seguida por trombectomía quirúrgica con o sin fasciotomía, trombólisis dirigida por catéter, angioplastia transluminal percutánea con o sin colocación de stent, bypass venoso, trombectomía mecánica percutánea, dispositivos de aspiración o una combinación de estos. La FCD es una emergencia que requiere diagnóstico y tratamiento inmediato y agresivo para prevenir la gangrena venosa, una amputación o incluso la muerte. (9)

Presentación Del Caso

Paciente de sexo femenino de 86 años con antecedentes de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica oxígeno dependiente en tratamiento con Teofilina 100mg día y Sildenafil 50mg día, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Hipertensión Arterial y Arritmia en tratamiento con Losartan 50mg cada 12 horas, Amlodipino 5mg día, ácido acetilsalicílico 100mg día y Atorvastatina 40mg noche. Consulta al servicio de urgencias de la Clínica La Sagrada Familia de Armenia, por cuadro clínico de 3 días de evolución consistente en edema en miembro inferior izquierdo asociado a dolor y cianosis.

Al examen físico alerta y orientada, sin signos de dificultad respiratoria, cardiopulmonar con estertores ocasionales, extremidades resalta edema masivo, coloración violácea y dolor severo a nivel de los artejos, signos de isquemia en antepié dados por cambios a nivel de las falanges distales del 2 y 5to artejos, con marcada disminución en los pulsos distales (Figura 1).

Se realiza dúplex venoso mostrando una trombosis venosa profunda masiva a nivel iliofemoral extensa izquierda. Se hospitaliza para manejo, realizándose flebografía que demuestra presencia de múltiples defectos de llenado a nivel de las venas poplítea, femoral, común, iliaca externa e iliaca común en relación a trombosis de aspecto agudo (Figura 2). Se propone entonces realizar trombólisis venosa regional del miembro inferior izquierdo que la paciente acepta.

Se realiza punción eco-guiada de vena poplítea izquierda, se ubica catéter de Fountaine en vena iliaca común dejando infusión continua de actilyse (alteplasa) a dosis de 0.01mg/kg/24h vía catéter regional durante las siguientes 48 horas, adicionalmente infusión de heparina no fraccionada por el introductor en vena poplítea a una dosis de 300U/h, se traslada a UCI para realizar monitoreo.



Figura 1. Miembro inferior izquierdo presentación de la Flebmasía Cerúlea Dolens,

A las 24 horas se realiza control angiográfico con hallazgos de una recanalización del 60% de vena poplítea y femoral superficial izquierda; A nivel de las venas ilíacas recanalización del 50% de venas ilíaca común y externa izquierda. Al examen

físico se observa la extremidad con un llenado capilar menor a 2 segundos, con marcada disminución del edema y el dolor. Se continúa igual infusión de actilyse y se espera nuevo control angiográfico.



Figura 2. Flebografía e ileocavografía inicial.

Al siguiente día se observa en la flebografía una recanalización del 80% de la vena poplítea y femoral superficial izquierda, y por último en la ileocavografía se evidencia una recanalización del 80% de vena iliaca común y externa (Figura 3), por lo anterior

se retira catéter e introductor poplíteo, se suspende infusión de actilyse y se continúa heparina no fraccionada a 600u/h, manteniendo un tiempo parcial de tromboplastina en un rango de 1,5-2,5 veces.



Figura 3. Flebografía e ileocavografía a las 48 horas.

La evolución fue satisfactoria y muy rápida dada por la mejoría de síntomas y ausencia de nuevos cambios isquémicos (Figura 4), por lo que al día 7mo de hospitalización se realizó el cambio a terapia anticoagulante oral (Dabigatran) y al día 8vo se da egreso hospitalario continuando anticoagulación oral y controles con cirugía vascular de forma ambulatoria.



Figura 4. Miembro inferior izquierdo luego de trombólisis venosa.

Discusión

La flegmasia Cerúlea Dolens es la complicación más severa a nivel local de la trombosis venosa profunda, siendo fuente de alta morbilidad y mortalidad. El objetivo del tratamiento es limitar la progresión del trombo, disminuir la hipertensión venosa y evitar la gangrena de la extremidad, además de restaurar el flujo sanguíneo y la protección de las válvulas venosas. Entre las alternativas terapéuticas para su manejo encontramos la anticoagulación con elevación de la extremidad y reposición de volumen, la trombólisis, la trombo-aspiración y la tromboembolectomía quirúrgica, en los casos en que se reporta síndrome compartimental se debe incluir la fasciotomía.

En el tratamiento médico se habla de Anticoagulación sistémica donde se recomienda usar heparina no fraccionada por la velocidad con la que se logra la anticoagulación del paciente, es crucial en el manejo, pero se considera un tratamiento insuficiente en la mayoría de los casos dada la severidad del cuadro.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, la tromboembolectomía venosa según la literatura muestra que en sus primeros estudios los resultados eran desfavorables, puesto que es una técnica más difícil que la tromboembolectomía arterial con mayor pérdidas de sangre y menos posibilidades de eliminación completa de los trombos, por la friabilidad del mismo y la presencia de válvulas que impiden u obstruyen el paso del catéter, además de correr un riesgo significativo de embolismo pulmonar y tasas de mortalidad del 9%. (10)

Sobre las técnicas endovasculares, las técnicas preferidas usualmente son la trombólisis y la trombo-aspiración. El uso de trombolíticos para el tratamiento de FCD se describió por primera vez en 1970. El primer trombolítico estudiado fue estreptoquinasa, y la primera serie publicada mostró excelentes resultados (11). Hoy en día se dice que no se utilizan de forma sistémica por su escasa respuesta y reportes de mayores complicaciones, La trombólisis dirigida por catéter (TDC) se refiere a la infusión de un agente trombolítico directamente en el trombo venoso a través de un catéter de múltiples orificios. Previamente al procedimiento se revisan las imágenes para determinar el sitio de acceso apropiado, con el fin de maximizar la infusión de agentes trombolíticos en toda la extensión del trombo. Las opciones de acceso incluyen las venas femorales común, yugular interna, poplítea o tibial posterior.

Existen diferentes trombolíticos (uroquinasa y rt-PA, uno de los más usados) la elección entre uno y otro, se han hecho sobre la base de la experiencia local, la eficacia y el perfil de seguridad con respecto al riesgo de complicaciones hemorrágicas graves, pero no hay estudios que demuestren la diferencia en esta patología. En un estudio encontraron que TDC más anticoagulación daba como resultado una mejor permeabilidad venosa a los 6 meses, menos obstrucción venosa funcional y ninguna diferencia en el reflujo venoso femoropoplíteo en comparación con el anticoagulante solo (12), con respecto al caso presentado en don-

de se usó TDC y anticoagulación los resultados clínicos fueron en menos tiempo y sin complicaciones.

En informes de estudios anteriores revelaron resultados exitosos de trombólisis dirigida por catéter en el tratamiento de FCD, dados por la restauración de los pulsos arteriales y salvamento de la extremidad, en un 60% en pacientes con gangrena venosa y un 100% sin gangrena venosa (13). Adicionalmente existen complicaciones con respecto al procedimiento tales como; alteraciones neurológicas, hemorragias, hematomas, fiebre, náuseas, vómitos y muerte.

Una revisión sistemática realizada por Casey et al. Concluyó que al comparar la trombólisis sistémica con trombólisis dirigida por catéter se asoció con una reducción significativa en el riesgo de síndrome post-trombótico y obstrucción venosa (14). Siendo así una forma alternativa efectiva para la lisis del trombo con bajas complicaciones.

La trombectomía por aspiración manual hace referencia a la eliminación mecánica del trombo mediante la aplicación de succión a través de un catéter u otro dispositivo, es la forma más simple en la que utilizan la presión negativa a través de una jeringa unida al catéter. Estudios previos han reportado índices de éxito del 96-100% (15).

La trombectomía asistida por vacío es similar a la trombectomía por aspiración manual. La diferencia es que la succión se aplica al catéter a través de una bomba de vacío externa conectada a este, utilizando un circuito veno-venoso extracorpóreo que coloca un filtro en serie con una cánula de aspiración y una cánula de reinfusión. Esta técnica permite que la trombectomía por aspiración prolongada continúe sin el riesgo de pérdida de sangre. Aunque no hay datos disponibles que demuestren la seguridad y la eficacia del dispositivo en el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda.

Ya para concluir La Flegmasia Cerulea Dolens es una entidad rara, pero de gran severidad. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y el tratamiento debe ser temprano y agresivo mediante anticoagulación sistémica y eliminación de la oclusión venosa, preferiblemente mediante técnicas endovasculares, es fundamental para evitar la gangrena, con pérdida de la extremidad y muerte, todo con el fin de evitar afectaciones en calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. HAIMOVICI, H. (1950). Gangrene of the Extremities of Venous Origin: Review of the Literature with Case Reports. *Circulation*, 1(2), pp.225-240.
2. Scirp.org. (2018). Buerger, L. (1926) The Circulatory Disturbances of the Extremities. *Annals of Surgery*, 83, 157. - References - Scientific Research Publishing. [online] Available at: <http://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1404953> [Accessed 15 May 2018].
3. Emedicine.medscape.com. (2018). Phlegmasia Alba and Cerulea Dolens Clinical Presentation: History and Physical Examination. [online] Availa-

ble at: <https://emedicine.medscape.com/article/461809-clinical> [Accessed 15 May 2018].

4. Chinsakchai, K., ten Duis, K., Moll, F. and de Borst, G. (2010). Trends in Management of Phlegmasia Cerulea Dolens. *Vascular and Endovascular Surgery*, 45(1), pp.5-14.
5. Ascaño Ortega, A. (2018). Flegmasía cerulea dolens. [online] Scielo.sld.cu. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1682-00372014000100009&lng=en [Accessed 15 May 2018].
6. Morán, N., Zegpi, B. (2011). Flegmasía Cerúlea Dolens: Diagnóstico y tratamiento. *REV ANACEM*, (VOL. 5 N°2), pp.109-111.
7. Butros, S., Liu, R., Oliveira, G., Ganguli, S. and Kalva, S. (2013). Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *The British Journal of Radiology*, 86(1030), p.20130284.
8. Kuo, I., Smith, J. and Abou-Zamzam, A. (2011). A multimodal therapeutic approach to phlegmasia cerulea dolens in a pediatric patient. *Journal of Vascular Surgery*, 53(1), pp.212-215.
9. Oguzkurt, L., Ozkan, U., Demirturk, O. and Gur, S. (2010). Endovascular Treatment of Phlegmasia Cerulea Dolens with Impending Venous Gangrene: Manual Aspiration Thrombectomy as the First-Line Thrombus Removal Method. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 34(6), pp.1214-1221.
10. Rutherford R., Eklof B., Mewissen M. P (2000). Interventional treatments for iliofemoral venous thrombosis. *Rutherford's Vascular Surgery*. 5th ed. W.B.Saunders; p. 1959-68.
11. Mousa, A., Henderson, P., Dayal, R., Bernheim, J., Kent, K. and Faries, P. (2005). Endoluminal Recanalization in a Patient with Phlegmasia Cerulea Dolens Using a Multimodality Approach. *Vascular*, 13(05), p.313.
12. Weaver, F., Meacham, P., Adkins, R. and Dean, R. (1988). Phlegmasia Cerulea Dolens: Therapeutic Considerations. *Southern Medical Journal*, 81(3), pp.306-312.
13. Patel N., Plorde J., Meissner M. (1998) Trombólisis dirigida por catéter en el tratamiento de flegmasía cerúlea dolorosa. *Ann Vasc Surg*; 12 (5): 471-5
14. Casey E., Murad M., García M., Elamin M, (2012) El tratamiento de la trombosis venosa profunda iliofemoral aguda. *J Vasc Surg*; 55 (5): 1463-73
15. Oguzkurt, L., Ozkan, U., Gulcan, O., Koca, N. and Gur, S. (2011). Endovascular treatment of acute and subacute iliofemoral deep venous thrombosis using manual aspiration thrombectomy: long-term result of 139 patients from a single center. *Diagnostic and Interventional Radiology* 18:410-6.