

Principios de Medicina Interna: Diagnóstico y Tratamiento

Victor Hugo Samaniego Zambrano
Mónica Nataly Uvidia Parra
Angel Ivan Indio Zambrano
Joseph Alexander Veloz Rodríguez
Esteban Sebastian Vaca Auz



Principios de Medicina Interna: Diagnóstico y Tratamiento

Consejo Editorial

María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia
Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla
César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena

Revisores

María José Guerrero Vásquez, UTPL
Adrian Salvador Unda Estupiñan, UDLA
Erick Santiago Velastegui Jijón, UNIANDES

Declaración de conflicto de intereses de los autores

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses financieros, personales, académicos o profesionales que puedan haber influido de manera inapropiada en la elaboración, análisis o publicación de este trabajo. Asimismo, confirman que el contenido presentado ha sido desarrollado con criterios de objetividad, transparencia e integridad científica.

Las políticas editoriales de VELSERIS— autoría, conflictos de interés, manejo de correcciones y retractaciones, revisión por pares y conducta editorial — se rigen por las Core Practices publicadas por el Committee on Publication Ethics (COPE), disponibles en publicationethics.org/core-practices.

Publicado por VELSERIS, Manta, Ecuador
ISBN: 978-9907-801-47-7 Camara ecuatoriana del libro
<http://doi.org/10.56470/978-9907-801-47-7>

Esta obra se distribuye bajo licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



Indice de Autores

Victor Hugo Samaniego Zambrano

Médico Universidad Central del Ecuador
Médico General

Mónica Nataly Uvidia Parra

Médico General ESPOCH
Médico Rural Puesto de Salud Nabuzo

Angel Ivan Indio Zambrano

Médico Universidad Técnica de Manabí
Médico Cirujano

Joseph Alexander Veloz Rodríguez

Médico General UCSG
Médico General Director Médico Centro Médico Hermano Gregorio

Esteban Sebastian Vaca Auz

Médico General Universidad Técnica del Norte
Médico General Ministerio de Salud Pública

Índice

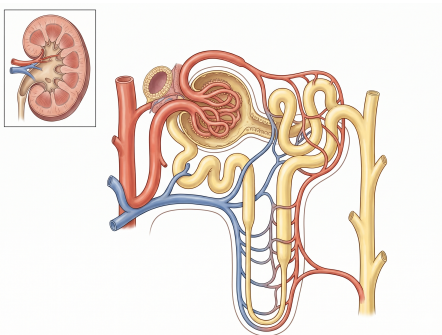
Enfermedad Renal Crónica	6
Victor Hugo Samaniego Zambrano	6
CIRROSIS HEPÁTICA	26
Mónica Nataly Uvidia Parra	26
Insuficiencia Cardíaca	45
Angel Ivan Indio Zambrano	45
Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria a inhibidores de la bomba de protones	71
Joseph Alexander Veloz Rodríguez	71
Infecciones de Tejidos Blandos	89
Esteban Sebastian Vaca Auz	89

Enfermedad Renal Crónica

Victor Hugo Samaniego Zambrano

Introducción y relevancia clínica

La enfermedad renal crónica (ERC) representa uno de los desafíos de salud pública más formidables del siglo XXI, caracterizado por una morbimortalidad desproporcionada, un impacto devastador en la calidad de vida y costos sanitarios astronómicos [1]. El estudio Global Burden of Disease (GBD) estima que más de 843 millones de personas a nivel mundial padecen ERC, lo que se traduce en una prevalencia global aproximada del 9.1% al 10.4% [2]. En las últimas dos décadas, la ERC ha escalado rápidamente en la lista de causas principales de muerte; actualmente se proyecta que para 2040 será la quinta causa principal de años de vida perdidos en todo el mundo [3].



La relevancia clínica de la ERC radica no solo en el riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal que requiere terapia de reemplazo renal (TRR) —diálisis o trasplante—, sino, de manera más crítica, en su papel como multiplicador exponencial del riesgo cardiovascular. Los pacientes con ERC tienen una probabilidad significativamente mayor de fallecer por eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) que de alcanzar la necesidad de TRR [4].

El impacto económico es colosal. Según el informe anual del United States Renal Data System (USRDS) de 2023, el gasto de Medicare en pacientes con ERC que no requieren diálisis superó los 85.4 mil millones de dólares, mientras que el cuidado de la enfermedad renal en etapa terminal (ERET) consumió más de 37.3 mil millones de dólares, representando cerca del 7% del presupuesto total de Medicare a pesar de que esta población constituye apenas el 1% de los beneficiarios [5]. La identificación temprana y el manejo integral basado en la evidencia son imperativos categóricos para mitigar esta inmensa carga global.

2. Definición y clasificación actualizada

De acuerdo con la guía de práctica clínica de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024, la ERC se define como la presencia de anomalías en la estructura o función renal con implicaciones para la salud, que persisten por más de 3 meses [6].

Los criterios diagnósticos estructurales y funcionales incluyen, entre otros: albuminuria (tasa de excreción de albúmina ≥ 30 mg/24 horas o cociente albúmina/creatinina [CAC] ≥ 30 mg/g), anomalías en el sedimento urinario, trastornos electrolíticos por disfunción tubular, anomalías detectadas por histología, alteraciones estructurales en estudios de imagen, o antecedentes de trasplante renal. El criterio funcional principal es una Tasa de Filtración Glomerular (TFG) menor a 60 mL/min/1.73 m² [6].

La clasificación de la ERC se estratifica bidimensionalmente según la TFG (categorías G1 a G5) y la albuminuria (categorías A1 a A3). Esta matriz CGA (Causa, TFG, Albuminuria) es el estándar de oro para determinar el riesgo de progresión a insuficiencia renal, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular [6]. Las guías KDIGO 2024 enfatizan una transición de la estadificación rígida hacia un enfoque de predicción de riesgo continuo, recomendando encarecidamente la determinación sistemática del riesgo a través de ecuaciones validadas. Es importante aclarar que las recomendaciones específicas sobre meta de presión arterial sistólica < 120 mmHg en pacientes con ERC provienen de la guía complementaria KDIGO 2021 sobre Manejo de la Presión Arterial en ERC [6a], y no del documento KDIGO 2024.

Tabla 1. Clasificación KDIGO de ERC por categorías de TFG y Albuminuria (Mapa de Calor y Riesgo)

Categoría TFG	TFG (mL/min/1.73m²)	A1: Normal a levemente aumentada (<30 mg/g)	A2: Moderadamente aumentada (30-299 mg/g)	A3: Severamente aumentada (≥300 mg/g)
G1 (Normal o alta)	≥ 90	Riesgo Bajo (si hay otro marcador de daño)	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
G2 (Ligeramente dism.)	60 - 89	Riesgo Bajo (si hay otro marcador de daño)	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
G3a (Ligera-mod dism.)	45 - 59	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto
G3b (Mod-sev dism.)	30 - 44	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto
G4 (Severamente dism.)	15 - 29	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto
G5 (Insuficiencia renal)	< 15	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto

Adaptado de KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD [6]

3. Epidemiología

La prevalencia de la ERC varía sustancialmente según la demografía, el desarrollo socioeconómico y la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles. A nivel global, se estima una prevalencia del 9.1% [2]. En Latinoamérica, las cifras son alarmantes debido al aumento explosivo de la diabetes tipo 2 y el envejecimiento poblacional. La Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) reporta que la prevalencia de ERC oscila entre el 10% y el 12% en la población adulta de la región [7].

En la subregión andina, y particularmente en Ecuador, los datos epidemiológicos disponibles sugieren una carga de enfermedad creciente. Estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y registros regionales señalan un incremento sostenido en la incidencia de ERET que requiere hemodiálisis durante la última década, aunque la magnitud exacta del aumento varía según la fuente y debe interpretarse con cautela ante la heterogeneidad metodológica de los registros nacionales [8]. La prevalencia de ERC en Ecuador se estima en torno al 9-10%, observándose una mayor concentración de casos en la región costera —particularmente la provincia de Guayas—, asociada a elevadas tasas de síndrome metabólico, diabetes y barreras en el acceso primario al control de enfermedades crónicas [8]. Las disparidades regionales también se observan en las tasas de trasplante renal, las cuales siguen siendo insuficientes para satisfacer la demanda de la lista de espera, dependiente predominantemente del donante cadavérico.

4. Etiología y factores de riesgo

La etiología de la ERC es heterogénea, pero globalmente, dos patologías dominan el espectro: la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial sistémica (HTA). La enfermedad renal diabética (ERD) es la causa principal de ERC en el mundo desarrollado y en la mayoría de países de renta media, representando hasta el 40-50% de los incidentes de ERET [9]. Le siguen la nefroangioesclerosis hipertensiva, las glomerulopatías primarias (destacando la nefropatía por IgA y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria) y las enfermedades quísticas hereditarias, principalmente la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) [9].

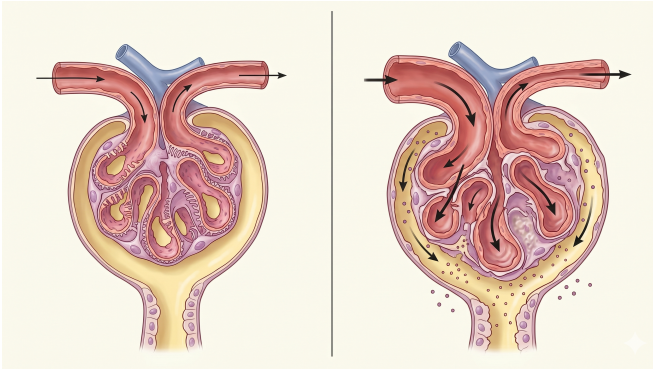
Es crucial destacar el reconocimiento de etiologías regionales no tradicionales. En la región centroamericana y el sur de México, la Nefropatía Mesoamericana (ERC de causa no tradicional o CKDnT) ha emergido como una epidemia devastadora [10]. Afecta principalmente a trabajadores agrícolas jóvenes expuestos a estrés térmico severo, deshidratación crónica, exposición a agroquímicos y metales pesados. Clínicamente se presenta como una nefritis tubulointersticial crónica progresiva con mínima proteinuria y ausencia de hipertensión temprana [10].

Los factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC se dividen en modificables y no modificables:

- **Modificables:** Mal control glucémico, hipertensión arterial sistémica, obesidad, tabaquismo, dislipidemia, exposición a nefrotóxicos (AINEs, contrastes yodados), hiperuricemia y dietas hiperproteicas [11].
- **No modificables:** Edad avanzada, sexo masculino, etnicidad (las poblaciones afrodescendientes e hispanas tienen mayor riesgo, mediado en parte por variantes en el gen APOL1 en afrodescendientes), historia familiar de ERC, bajo peso al nacer y episodios previos de lesión renal aguda (LRA) [11].

5. Fisiopatología

La patogenia de la ERC es una amalgama de los insultos primarios específicos de la etiología (ej. daño mediado por complejos inmunes en glomerulonefritis, glucotoxicidad en DM) y mecanismos secundarios de progresión que son comunes e independientes del desencadenante inicial. La base de esta progresión es la respuesta maladaptativa a la pérdida de nefronas [12].



El concepto clásico de hiperfiltración propuesto por Brenner, Meyer y Hostetter en 1982 establece que, ante la reducción de la masa nefronal funcional, las nefronas remanentes sufren vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente [12]. Esto es mediado por la sobreactivación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), que incrementa la presión hidrostática intraglomerular para mantener la TFG global. Sin embargo, esta hipertensión capilar glomerular sostenida induce estrés mecánico (barotrauma) sobre las células endoteliales y los podocitos [13].

El rol del podocito: Los podocitos, células epiteliales viscerales terminalmente diferenciadas sin capacidad de división, sufren desprendimiento ante la tensión mecánica, lo que genera áreas de denudación en la membrana basal glomerular, formación de sinequias con la cápsula de Bowman, microtrombosis, proteinuria y eventual glomeruloesclerosis segmentaria y global [13]. La proteinuria misma es nefrotóxica; la sobrecarga de reabsorción tubular de proteínas activa cascadas inflamatorias en las células epiteliales tubulares, liberando citocinas profibróticas (como TGF- β , MCP-1) que reclutan fibroblastos y macrófagos, culminando en fibrosis tubulointersticial, el correlato histológico más fiel de la progresión de la ERC [14].

Nuevas vías patogénicas: En la última década, se ha elucidado el papel del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el túbulo

contorneado proximal. La hiperreabsorción de glucosa y sodio reduce el suministro de sodio a la mácula densa, inhibiendo el feedback tubuloglomerular y exacerbando la hiperfiltración [15]. Asimismo, la hiperactivación del receptor mineralocorticoide (RM) en el riñón y corazón impulsa el estrés oxidativo, la remodelación vascular y la fibrosis, independientemente de los niveles sistémicos de aldosterona o angiotensina II. Por su parte, la endotelina-1, fuertemente regulada al alza en la ERC, promueve vasoconstricción eferente, inflamación y fibrosis [15].

6. Evaluación diagnóstica

El diagnóstico y monitorización de la ERC requieren una estimación precisa de la TFG y la cuantificación del daño renal, primariamente a través de la albuminuria.

Estimación de la TFG: La medición directa (ej. aclaramiento de inulina o iohexol) es el patrón oro, pero es poco práctica en la clínica diaria. Se utilizan ecuaciones de estimación basadas en biomarcadores endógenos, principalmente la creatinina sérica. Históricamente, las ecuaciones MDRD y CKD-EPI 2009 incluían un coeficiente multiplicador para la raza negra, basado en suposiciones erróneas sobre la masa muscular que perpetuaban disparidades raciales [16]. En 2021, la National Kidney Foundation y la American Society of Nephrology recomendaron universalmente el uso de la ecuación CKD-EPI 2021 refit sin variable de raza [16].

Adicionalmente, KDIGO sugiere el uso de la Cistatina C (una proteína producida por todas las células nucleadas, menos afectada por la masa muscular o la dieta) en pacientes donde la creatinina es imprecisa (amputados, cirrosis, sarcopenia severa) [6]. La ecuación combinada CKD-EPI creatinina-cistatina C proporciona la estimación más exacta del filtrado glomerular.

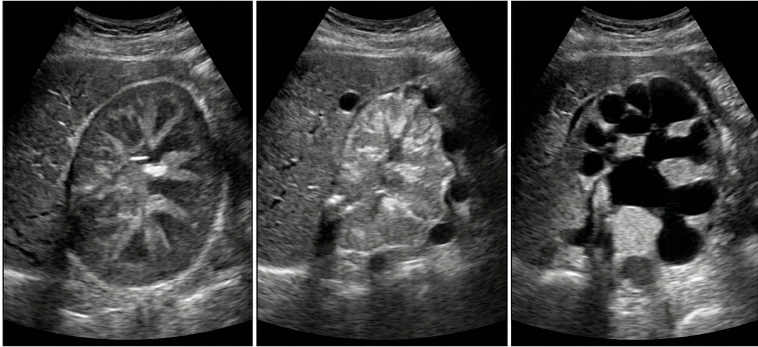
Tabla 2. Comparativo de Ecuaciones de Estimación de TFG

Ecuación	Variables utilizadas	Ventajas	Limitaciones
----------	----------------------	----------	--------------

MDRD (1999)	Creatinina, edad, sexo, raza	Validada en ERC avanzada	Subestima TFG en niveles normales (>60); usa variable de raza
CKD-EPI 2009	Creatinina, edad, sexo, raza	Más precisa que MDRD en TFG altas	Sesgo racial sistemático
CKD-EPI 2021	Creatinina, edad, sexo	Elimina la variable biológicamente inexacta de raza	Menor precisión en extremos de masa muscular
CKD-EPI Cis-CCr	Creatinina, Cistatina C, edad, sexo	Patrón oro en estimación actual; altísima correlación pronóstica	Costo y disponibilidad de la cistatina C

Cuantificación de Albuminuria: La recolección de orina de 24 horas ha sido reemplazada por el cociente albúmina/creatinina (CAC) en la primera orina de la mañana o en una muestra aislada, ofreciendo excelente correlación clínica [6].

Diagnóstico Diferencial e Imagen: Todo paciente con sospecha de ERC debe contar con un ecosonograma renal para evaluar simetría, ecogenicidad cortical (normalmente aumentada en ERC) y descartar uropatía obstructiva. La biopsia renal está indicada ante un rápido deterioro de la TFG sin causa obvia, sospecha de glomerulonefritis primaria o sistémica (lupus, vasculitis), o proteinuria en rango nefrótico sin diabetes mellitus concurrente o retinopatía diabética [17]. Es imperativo diferenciar la ERC de una LRA o una LRA superpuesta a ERC (LRA/ERC), basándose en la trayectoria histórica de la creatinina sérica

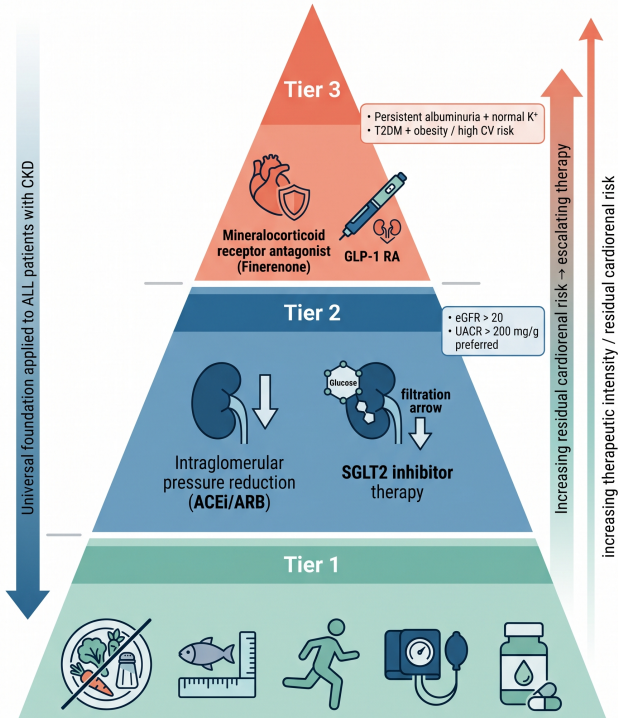


7. Tratamiento integral basado en evidencia

El abordaje terapéutico de la ERC ha experimentado una revolución paradigmática en los últimos cinco años, pasando de un enfoque puramente hemodinámico (bloqueo del SRAA) a una modulación multimecanística orientada a la protección cardiorenal.

Figura 1 Descripción del Algoritmo Terapéutico en ERC

Stepwise Therapeutic Algorithm for CKD



a) Control de la causa subyacente y Bloqueo del SRAA

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o los Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II) son la piedra angular en pacientes con albuminuria ≥ 300 mg/g y fuertemente recomendados en albuminuria ≥ 30 mg/g [6]. Su eficacia se estableció en los históricos ensayos clínicos RENAAL y IDNT en 2001, los cuales demostraron una reducción del 16% al 20% en el riesgo de duplicación de creatinina, ERET o muerte en pacientes con nefropatía diabética [18, 19]. La dosis debe titularse hasta el máximo tolerado, monitorizando estrechamente el potasio y aceptando una caída inicial de la TFG de hasta un 30%, que es reflejo de la resolución de la hiperfiltración eferente, no de nefrotoxicidad.

b) Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) han reescrito las guías clínicas. El ensayo DAPA-CKD (NEJM, 2020) evaluó dapagliflozina en 4,304 pacientes (con y sin diabetes) con TFG de 25-75 y CAC de 200-5000. El estudio se detuvo prematuramente por eficacia rotunda: reducción del 39% (HR 0.61; IC 95%, 0.51 a 0.72) en el desenlace primario compuesto (caída del 50% de TFG, ERET, o muerte CV/renal), con una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas del 31% (HR 0.69; IC 95%, 0.53 a 0.88) [20]. El ensayo EMPA-KIDNEY (NEJM, 2023) amplió esta evidencia utilizando empagliflozina en una cohorte aún más amplia, incluyendo pacientes con TFG desde 20 y albuminuria negativa o baja, demostrando una reducción del 28% en el riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte cardiovascular (HR 0.72; IC 95%, 0.64 a 0.82) [21]. Los iSGLT2 son clase de recomendación 1A en pacientes con ERC con TFG ≥ 20 mL/min/1.73m² independientemente del estatus diabético [6].

c) Antagonistas no esteroideos del RM (Finerenona)

La finerenona ofrece un bloqueo selectivo y potente del receptor mineralocorticoide con menor incidencia de hiperpotasemia comparado con espironolactona. Los estudios gemelos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD evidenciaron que la finerenona reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal (HR 0.82) y eventos cardiovasculares (HR 0.86) en pacientes con ERC y diabetes tipo 2, ya optimizados con dosis máximas de IECA/ARA-II [22, 23]. Es el tercer pilar farmacológico en la ERD.

d) Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)

Recientemente, el ensayo FLOW (NEJM, 2024) evaluó el efecto de semaglutida 1.0 mg frente a placebo en pacientes con DM2 y ERC. Demostró una reducción del 24% (HR 0.76; IC 95%, 0.66 a 0.88) en el compuesto primario de deterioro de la función renal, inicio de TRR, y muerte por causas cardiovasculares o renales, cimentando el uso de arGLP-1 no solo para control glucémico o pérdida de peso, sino como agentes nefroprotectores primarios [24].

Tabla 3. Resumen de Ensayos Clínicos Pivotaes en ERC

Ensayo (Año, Revista)	Intervención vs Placebo	Población	Desenlace Primario	HR (IC 95%)
DAPA-CKD (2020, NEJM)	Dapagliflozina 10 mg	ERC (TFG 25-75, CAC 200-5000), con/sin DM	↓50% TFG, ERET, muerte CV/renal	0.61 (0.51-0.72)
EMPA-KIDNEY (2023, NEJM)	Empagliflozina 10 mg	ERC (TFG 20-45 o TFG 45-90 con CAC >200), con/sin DM	Progresión ERC o muerte CV	0.72 (0.64-0.82)
FIDELIO-DKD (2020, NEJM)	Finerenona	ERC (TFG 25-75, CAC 30-5000) y DM2	Insuf. renal, ↓40% TFG, muerte renal	0.82 (0.73-0.93)
FLOW (2024, NEJM)	Semaglutida 1.0 mg	ERC (TFG 50-75 + CAC >300 o TFG 25-50 + CAC >100) y DM2	Insuf. renal, ↓50% TFG, muerte CV/renal	0.76 (0.66-0.88)

e) Control de Presión Arterial

Basándose en los hallazgos del ensayo clínico SPRINT (NEJM, 2015), que demostró beneficios significativos en morbilidad al apuntar a cifras tensionales más bajas, la guía KDIGO 2021 sobre Manejo de la Presión Arterial en ERC estipula que el objetivo de presión arterial sistólica debe ser < 120 mmHg en pacientes con ERC (sin diabetes o con ella), siempre que la medición sea estandarizada (oficina, con reposo previo de 5 min) y el paciente la tolere sin hipotensión ortostática o síntomas [6a, 25].

f) Manejo de Complicaciones

- **Anemia:** Mediada por deficiencia de eritropoyetina (EPO) y hepcidina elevada. Los Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (AEE) mantienen hemoglobina entre 10-11.5 g/dL (evitar >13 g/dL por riesgo de trombosis/ACV). Recientemente, los inhibidores de la prolin-hidroxilasa del

factor inducible por hipoxia (HIF-PHi), como roxadustat, han surgido como opciones orales que, además de estimular EPO endógena, mejoran el metabolismo del hierro suprimiendo hepcidina [26].

- **Trastorno Mineral y Óseo (CKD-MBD):** Caracterizado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, déficit de vitamina D activa (calcitriol) e hiperparatiroidismo secundario. El manejo inicia con restricción dietética de fósforo, quelantes de fósforo (sevelamer, lantano o basados en calcio cuidando de no generar calcificación vascular) y calcimiméticos (cinacalcet) o vitamina D activa según el perfil de PTH y calcio [27].
- **Acidosis Metabólica:** Común con TFG <30. El mantenimiento del bicarbonato sérico >22 mEq/L mediante suplementación oral (bicarbonato de sodio) retrasa la progresión de la ERC y mitiga el catabolismo proteico muscular [6].

g) Terapia de Reemplazo Renal

La derivación para planificación de TRR o trasplante anticipado (pre-emptive) debe ocurrir idealmente cuando la TFG decae a <20 o el riesgo estimado de ERET a 2 años es >10%. No existe un límite estricto de TFG para iniciar diálisis; la decisión se basa en la aparición de síntomas urémicos (pericarditis, encefalopatía, prurito intratable), sobrecarga hídrica refractaria, o hiperpotasemia inmanejable. La fístula arteriovenosa (FAV) sigue siendo el acceso vascular de elección en hemodiálisis por su mayor supervivencia y menor tasa de infecciones [28].

8. ERC en poblaciones especiales

Adulto Mayor: El envejecimiento se acompaña de glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial fisiológicas. En geriatría, el enfoque se desplaza de la prevención estricta de la progresión hacia la preservación de la función cognitiva y el estado funcional. La toma de decisiones compartida sobre iniciar diálisis vs manejo médico conservador (cuidados paliativos renales) es mandatoria frente a fragilidad severa [29].

Embarazo y ERC: Las mujeres con ERC tienen un alto riesgo de preeclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. IECA/ARA-II son teratogénicos y deben suspenderse de inmediato ante embarazo planificado o confirmado, sustituyéndose

por metildopa, labetalol o nifedipino [30]. Se requiere monitorización intensiva multidisciplinaria (Obstetricia de alto riesgo y Nefrología).

Enfermedad Cardiovascular y Síndrome Cardiorrenal: La interacción bidireccional entre el corazón y el riñón determina que la disfunción aguda o crónica en un órgano induzca disfunción en el otro. En el fenotipo crónico (Tipo 4), el manejo agresivo de la sobrecarga de volumen con diuréticos de asa (a menudo en infusión continua o combinados con tiacidas por resistencia diurética) y el uso precoz de iSGLT2 son determinantes en la sobrevida del paciente [31].

9. Pronóstico y modelos predictivos

La estratificación individual del riesgo supera a las clasificaciones generales. La Kidney Failure Risk Equation (KFRE), desarrollada por Tangri et al. (2011), es un modelo multivariado validado globalmente que estima la probabilidad de que un paciente requiera TRR a los 2 y 5 años [32].

La versión clínica de cuatro variables utiliza: edad, sexo, TFG estimada (CKD-EPI) y logaritmo del CAC.

Aplicación clínica: Las guías sugieren utilizar la KFRE en la atención primaria. Un riesgo calculado a 5 años $\geq 3\text{-}5\%$ amerita la referencia temprana al nefrólogo, optimizando la preparación para diálisis o el acceso a un trasplante de donante vivo [32].

10. Prevención y atención primaria

La detección temprana en el primer nivel de atención es la barrera más efectiva contra la pandemia de ERC. No se recomienda el tamizaje universal, sino un tamizaje oportunista anual en grupos de alto riesgo: diabéticos, hipertensos, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y personas con historia familiar de enfermedad renal. El tamizaje debe incluir: medición de la presión arterial, creatinina sérica para calcular la TFG, y un cociente albúmina/creatinina en orina [6].

La remisión a Nefrología está indicada ante: TFG <30 mL/min/1.73m² (G4-G5), proteinuria grave (CAC >300 mg/g o tira reactiva

+2 de forma sostenida), hematuria microscópica de origen glomerular, progresión rápida (caída de TFG sostenida de >5 ml/min/año) o hipertensión resistente [6].

11. Puntos clave (Take-home messages)

1. La ERC se define por alteraciones estructurales o funcionales renales sostenidas por más de 3 meses, siendo la TFG y la albuminuria (Matriz KDIGO) los ejes centrales para su clasificación y pronóstico.
2. El riesgo primario de la ERC no es solo la progresión a diálisis, sino el aumento logarítmico del riesgo de morbimortalidad cardiovascular.
3. La estimación de la función renal debe realizarse mediante la ecuación CKD-EPI 2021, eliminando el multiplicador de raza para evitar inequidades en el acceso a la atención médica.
4. La ERC es asintomática hasta etapas avanzadas; el cribado sistemático con creatinina y relación albúmina/creatinina en grupos de riesgo (DM, HTA) es indispensable.
5. El control estricto de la presión arterial, con meta sistólica <120 mmHg (guiado por SPRINT y KDIGO 2021), ralentiza la progresión y reduce eventos cardiovasculares.
6. El bloqueo del SRAA con dosis máximas toleradas de IECA o ARA-II sigue siendo fundacional en la presencia de albuminuria.
7. Los inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina) representan el avance terapéutico más significativo de la década, modificando radicalmente la historia natural de la ERC con o sin diabetes (evidencia 1A).
8. La finerenona y los agonistas GLP-1 (semaglutida) se consolidan como pilares protectores cardiorrenales adicionales frente al riesgo residual en pacientes con enfermedad renal diabética.
9. La preparación para la terapia de reemplazo renal o trasplante debe iniciar tempranamente, apoyándose en calculadoras de riesgo validadas como la KFRE de Tangri (>5% riesgo a 5 años).
10. El manejo integral de la ERC requiere un esfuerzo coordinado multidisciplinario, involucrando atención primaria, nefrología, cardiología y endocrinología.

12. Cuadro Clínico: Caso ilustrativo

Presentación: Varón de 62 años, afrodescendiente, originario de la provincia del Guayas (Ecuador). Antecedentes de hipertensión arterial mal controlada (15 años de evolución) y diabetes mellitus tipo 2 (10 años). Acude a consulta de medicina interna para control rutinario. Se encuentra asintomático. Al examen físico: PA 148/92 mmHg, IMC 31 kg/m². Resto sin alteraciones de relevancia.

Laboratorios: Glucosa en ayuno 152 mg/dL, HbA1c 8.2%. Creatinina sérica 1.8 mg/dL. Se calcula TFG mediante CKD-EPI 2021: 41 mL/min/1.73m². Cociente albúmina/creatinina en orina de primera mañana: 850 mg/g. K sérico: 4.8 mEq/L.

Diagnóstico: Enfermedad Renal Crónica estadio G3b A3 secundaria a probable nefropatía mixta (diabética/hipertensiva). Según clasificación KDIGO, se encuentra en categoría de Riesgo Muy Alto.

Discusión y Abordaje: El paciente está asintomático, lo cual es la regla en ERC G3b, pero presenta un riesgo cardiovascular e inminencia de progresión alarmantes. El manejo debe ser multifactorial e intensivo.

1. **Presión Arterial:** La meta es <120 mmHg. Se inicia ARA-II (ej. Losartán 50 mg/día titulando hacia 100 mg), advirtiendo al paciente sobre un posible ligero aumento inicial de la creatinina.
2. **Nefroprotección directa:** Basado en los ensayos DAPA-CKD/EMPA-KIDNEY, es mandatorio iniciar un iSGLT2 (Dapagliflozina o Empagliflozina 10 mg/día).
3. **Control Metabólico:** Considerando la obesidad y la HbA1c fuera de rango, se asocia un agonista GLP-1 (respaldado por el ensayo FLOW) que brindará control de peso, control glucémico y reducción del riesgo CV y progresión renal.
4. **Bloqueo adicional del receptor mineralocorticoide:** Dado que el paciente presenta DM2, CAC marcadamente elevada (850 mg/g) y potasio normal (4.8 mEq/L), está indicado el inicio de finerenona como cuarto pilar farmacológico, conforme a la evidencia de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, una vez optimizada la dosis del ARA-II y confirmada la estabilidad del potasio.

5. Se debe reevaluar en 4 semanas para controlar potasio, creatinina y presión arterial. Se calcula un riesgo KFRE a 5 años; debido a la baja TFG y altísima proteinuria, amerita también referencia al nefrólogo clínico.

13 Bibliografía

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
3. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
5. United States Renal Data System. 2023USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023. Disponible en: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023>.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
- 6a. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for

the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.

7. Cusumano AM, González Bedat MC, García-García G, et al. Latin American Dialysis and Transplant Registry: 2010 report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):694-700. doi:10.2215/CJN.09500912.
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). *Enfermedad Renal Crónica en la Región de las Américas.* OPS, Washington, D.C.; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org>.
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
10. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. *Am J Public Health.* 2013;103(11):1927-1930. doi:10.2105/AJPH.2013.301594.
11. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
12. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982;307(11):652-659. doi:10.1056/NEJM198209093071104.
13. Kriz W, Shirato I, Nagata M, LeHir M, Lemley KV. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(4):F333-F347. doi:10.1152/ajprenal.00478.2012.
14. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(1):1-17. doi:10.1016/s0272-6386(12)80312-x.
15. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.

16. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953.
17. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):354-362. doi:10.2215/CJN.05750515.
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303.
20. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
21. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845.
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956.
24. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347.
25. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
26. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl*

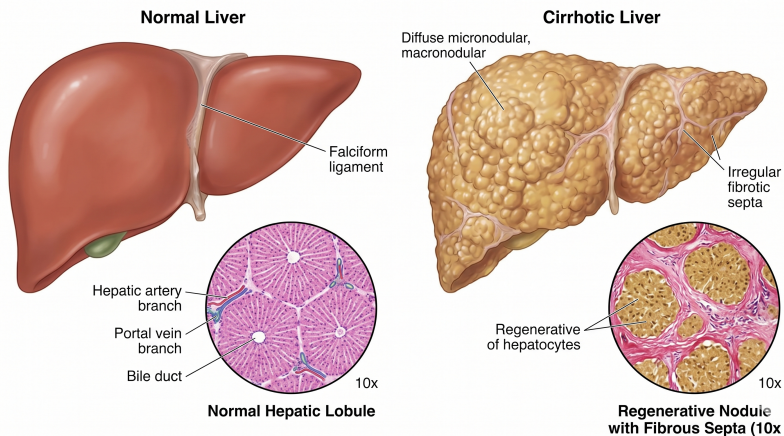
- J Med. 2019;381(11):1001-1010. doi:10.1056/NEJMoa1813599.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
 28. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):S1-S164. doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
 29. O'Hare AM, Armistead N, Bowling CB, et al. Addressing the Competing Demands of Dialysis, Advance Care Planning, and End-of-Life Care in Older Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):856-861. doi:10.2215/CJN.09570916.
 30. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):401. doi:10.1186/s12882-019-1560-2.
 31. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
 32. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305(15):1553-1559. doi:10.1001/jama.2011.451.

CIRROSIS HEPÁTICA

Mónica Nataly Uvidia Parra

Introducción y Epidemiología Definición conceptual e histopatológica

La cirrosis hepática representa el estadio final de un continuo de daño hepático crónico, caracterizada histopatológicamente por la pérdida de la arquitectura hepática normal, la formación de nódulos de regeneración y el desarrollo de septos fibróticos difusos. Conceptualizada tradicionalmente como una condición estática y terminal, la evidencia contemporánea la define como un proceso dinámico, bidireccional y, en etapas tempranas o tras la erradicación del agente etiológico, potencialmente reversible.



Carga global de la enfermedad

Según los datos del *Global Burden of Disease* (GBD) 2019-2023, la cirrosis y las enfermedades hepáticas crónicas causan aproximadamente 2 millones de muertes anuales a nivel mundial (1

millón por complicaciones de la cirrosis y 1 millón por carcinoma hepatocelular y hepatitis viral aguda), constituyendo la undécima causa principal de muerte en el mundo. La carga de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs) supera los 46 millones anuales, afectando predominantemente a poblaciones en edad económicamente activa (30-60 años).

Cambios epidemiológicos y nueva nomenclatura

El panorama epidemiológico ha experimentado una transición drástica en la última década. Mientras que la incidencia de cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC) ha mostrado un declive sostenido gracias a los antivirales de acción directa (AAD), la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, previamente NAFLD) y la enfermedad hepática asociada al alcohol (ALD) han emergido como las principales causas globales de hepatopatía avanzada.

En 2023, un consenso Delphi de múltiples sociedades (AASLD, EASL, ALEH) introdujo una nomenclatura actualizada, reemplazando NAFLD por MASLD (*Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*). Este cambio subraya el componente patogénico del síndrome metabólico, eliminando la estigmatización y la definición de exclusión previa. Asimismo, se estableció la categoría **MetALD** para describir a pacientes con MASLD que presentan un consumo de alcohol mayor al límite patológico pero menor al umbral estricto para ALD pura (140-350 g/sem [20-50 g/d] en mujeres; 210-420 g/sem [30-60 g/d] en hombres).

Puntos clave:

- La cirrosis es una enfermedad dinámica y, en estadios tempranos sin hipertensión portal clínicamente significativa, potencialmente reversible.
- MASLD y el alcohol son actualmente las principales causas incidentes de cirrosis en países occidentales.

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Asumir que la cirrosis es un diagnóstico irreversible que no justifica tratamiento etiológico.
- Continuar utilizando el término NAFLD/NASH en lugar de MASLD/MASH, ignorando los criterios metabólicos afirmativos actuales.

2. Etiología y Factores de Riesgo

La identificación etiológica es el primer paso crítico en el manejo de la cirrosis, dictando la terapia modificadora de la enfermedad. A menudo, múltiples factores de riesgo coexisten, exacerbando la progresión de la fibrosis a través de vías sinérgicas (por ejemplo, la combinación de síndrome metabólico, consumo de alcohol y portación del VHB).

Tabla 1. Etiologías principales de la Cirrosis Hepática

Categoría	Etiologías Específicas
Metabólica/ Tóxica	MASLD (MASH), Enfermedad hepática asociada al alcohol (ALD), MetALD, Fármacos (amiodarona, metotrexato).
Infeciosa	Virus de la Hepatitis B (VHB), Virus de la Hepatitis C (VHC), Hepatitis D (VHD).
Autoinmune	Hepatitis Autoinmune (HAI).
Colestásica	Colangitis Biliar Primaria (CBP), Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), Colangiopatía isquémica.
Genética/ Hereditaria	Hemocromatosis hereditaria, Enfermedad de Wilson, Déficit de α 1-antitripsina.
Vascular	Síndrome de Budd-Chiari, Insuficiencia cardíaca derecha crónica (cirrosis cardíaca).
Criptogénica	Cirrosis sin etiología identificable tras estudio exhaustivo (muchas corresponden a MASH "quemado" o <i>burn-out</i>).

La sinergia entre co-factores es clínicamente relevante. La obesidad y el consumo crónico de alcohol actúan sinérgicamente para acelerar la fibrogénesis en pacientes con infección viral crónica. El síndrome metabólico por sí solo incrementa el riesgo de descompensación y carcinoma hepatocelular (CHC) independientemente de la etiología subyacente.

Puntos clave:

- El diagnóstico etiológico debe ser exhaustivo, incluso en pacientes con consumo activo de alcohol, para descartar co-factores genéticos o virales.

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Etiquetar una cirrosis como criptogénica sin haber evaluado previamente marcadores metabólicos históricos o polimorfismos genéticos (ej. PNPLA3) que sugieran MASLD en fase *burn-out*.

3. Fisiopatología

La patogénesis de la cirrosis involucra una compleja interacción entre daño celular, inflamación y remodelación de la matriz extracelular (MEC).

Cascada Fibrogénica

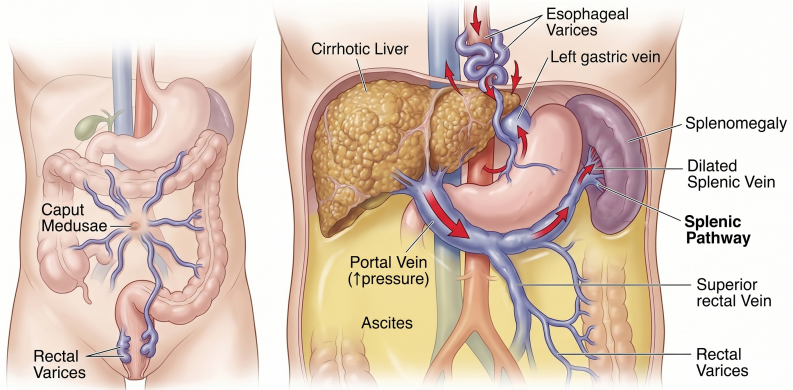
El insulto hepático crónico (estrés oxidativo, lipotoxicidad, antígenos virales) provoca la apoptosis y necrosis de los hepatocitos. Esto libera patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), activando las células de Kupffer (macrófagos residentes). Estas células secretan citocinas profibrogénicas (principalmente TGF- β 1 y PDGF), las cuales inducen la transdiferenciación de las células estrelladas hepáticas (HSC), ubicadas en el espacio de Disse, desde un fenotipo inactivo almacenador de vitamina A hacia miofibroblastos contráctiles y secretores de colágeno (tipos I y III). La acumulación de esta MEC densa distorsiona la arquitectura sinusoidal, capilarizando los sinusoides y creando nódulos de regeneración.

Fisiopatología de la Hipertensión Portal (HTP)

La HTP (gradiente de presión venosa hepática [HVPG] > 5 mmHg) es el motor de las complicaciones cirróticas. Su génesis es dual:

1. **Aumento de la resistencia intrahepática:** Un componente estructural (fibrosis y nódulos) y un componente dinámico (contracción de miofibroblastos mediada por endotelina-1 y déficit local de óxido nítrico [NO] por disfunción endotelial hepática).
2. **Hiperflujo esplácnico:** La HTP induce angiogénesis y liberación de vasodilatadores sistémicos (exceso de NO esplácnico mediado por eNOS y VEGF), generando una circulación hiperdinámica que aumenta el flujo portal, exacerbando la presión.

Pathophysiology of Portal Hypertension in Liver Cirrhosis



Disfunción circulatoria e inflamación sistémica

La vasodilatación esplácnica extrema conduce a una disminución del volumen arterial efectivo. Esto activa mecanismos neurohormonales compensadores (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona [SRAA], sistema nervioso simpático y secreción de vasopresina), resultando en retención de sodio y agua (ascitis) y vasoconstricción renal (síndrome hepatorenal).

Además, la HTP altera la barrera intestinal, permitiendo la **translocación bacteriana** de PAMPs al torrente sanguíneo. Esto desencadena un estado de inflamación sistémica persistente que agota las reservas inmunológicas (immunoparesia) y predispone a falla multiorgánica, siendo la base del síndrome de Insuficiencia Hepática Aguda sobre Crónica (ACLF) bajo el concepto PIRO (Predisposición, Infección/Insulto, Respuesta, Órgano-falla).

Puntos clave:

- La hipertensión portal tiene un componente dinámico reversible, objetivo de terapias vasodilatadoras intrahepáticas en investigación y de los β -bloqueadores no selectivos a nivel esplácnico.

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Ignorar que la disfunción endotelial en la cirrosis es paradójica: hay un déficit de NO intrahepático

(vasoconstricción) pero un exceso de NO esplácnico y sistémico (vasodilatación).

4. Manifestaciones Clínicas y Clasificación

El espectro clínico se divide dicotómicamente en fase compensada y descompensada, marcadas por el desarrollo de complicaciones derivadas de la HTP o la insuficiencia hepatocelular.

Estadios de D'Amico y Baveno VII

D'Amico clasificó la cirrosis en estadios pronósticos basados en mortalidad al año:

- *Compensada*: Estadio 1 (sin varices, sin ascitis; mortalidad <1%); Estadio 2 (varices, sin ascitis; mortalidad 3-4%).
- *Descompensada*: Estadio 3 (ascitis ± varices; mortalidad 20%); Estadio 4 (hemorragia variceal; mortalidad 57%); Estadio 5 (infecciones/sepsis y falla multiorgánica).

El consenso de Baveno VII (2022) acuñó el término **Enfermedad Hepática Crónica Avanzada Compensada (cACLD)** para reflejar el continuo de fibrosis severa a cirrosis compensada, y definió la **Hipertensión Portal Clínicamente Significativa (CSPH)** como un HVPG ≥ 10 mmHg. La presencia de CSPH es el hito que marca el riesgo inminente de descompensación.

Sistemas de Puntuación Pronóstica

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh-Turcotte

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV
Ascitis	Ausente	Leve/ Moderada (controlada)	Tensa/Refractaria

Bilirrubina (mg/dL)	< 2.0	2.0 - 3.0	> 3.0
Albúmina (g/dL)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7 - 2.2	> 2.2
<i>Clase A: 5-6 puntos (compensada); Clase B: 7-9 puntos; Clase C: 10-15 puntos (descompensada).</i>			

MELD 3.0 (Model for End-Stage Liver Disease)

Adoptado en 2022 por la OPTN, el MELD 3.0 optimiza la equidad en el trasplante al incluir el sexo femenino (otorga +1.33 puntos a mujeres para compensar las diferencias de masa muscular en la creatinina) y la albúmina, además de recalibrar los coeficientes del sodio, bilirrubina e INR.

Tabla 3. Variables del MELD 3.0

Componentes MELD 3.0
Bilirrubina total, INR, Creatinina sérica, Sodio sérico, Albúmina sérica, Sexo biológico
<i>(Rango de puntuación: 6 a 40).</i>

Fragilidad y Sarcopenia

La pérdida de masa muscular y la reducción de la capacidad física son predictores independientes de mortalidad. El *Liver Frailty Index*

(LFI), que evalúa la fuerza de prensión, el tiempo para levantarse de una silla y el equilibrio, se ha integrado en la evaluación clínica rutinaria del paciente en lista de espera (Lai JC, et al. Hepatology 2017; ref. 26).

Puntos clave:

- La transición de estadio 1-2 (compensada) a 3-5 (descompensada) disminuye la mediana de supervivencia de >12 años a <2 años.

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Utilizar exclusivamente el Child-Pugh para priorizar trasplante, ignorando la mayor precisión matemática y objetividad del MELD 3.0.

5. Diagnóstico

El paradigma diagnóstico ha transitado de la biopsia hepática obligatoria a los métodos no invasivos (NITs).

Evaluación Clínica y Laboratorial

Los estigmas periféricos de hepatopatía crónica (eritema palmar, telangiectasias aracnoideas, contractura de Dupuytren, ginecomastia) sugieren fuertemente el diagnóstico pero tienen baja sensibilidad. El laboratorio suele evidenciar trombocitopenia (el indicador temprano más sensible de HTP), hipoalbuminemia, prolongación del INR y alteración de las transaminasas (a menudo AST > ALT en etapas avanzadas y ALD).

Métodos No Invasivos (NITs) e Imagen

La elastografía transitoria controlada por vibración (VCTE o FibroScan®) es el estándar de oro no invasivo.

Baveno VII propone la **Regla de los 5** para la rigidez hepática (LSM) por VCTE (asumiendo ausencia de elevación severa de ALT, colestasis o congestión):

- ≤ 5 kPa: Normal.
- < 10 kPa: Excluye cACLD.
- 10 - 15 kPa: cACLD sugerida.
- ≥ 15 kPa: cACLD altamente sugestiva.
- ≥ 20 kPa: CSPH diagnosticada.

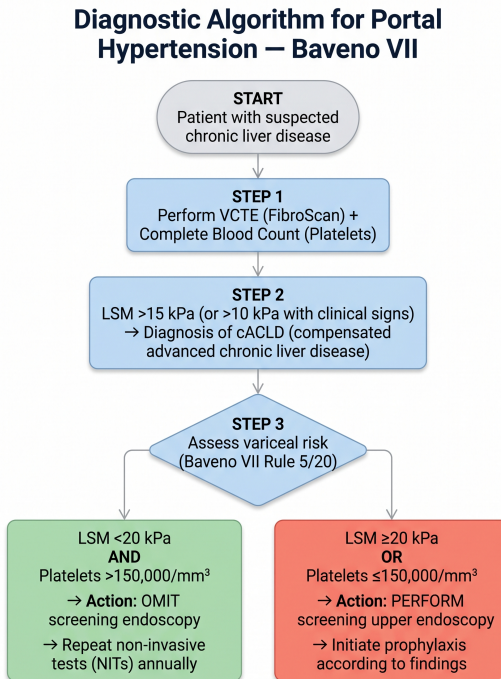
- ≥ 25 kPa: CSPH de alto riesgo (asociada a mayor riesgo de descompensación).

Cribado Endoscópico de Varices: Regla de Baveno VII

Tradicionalmente, todo cirrótico requería una endoscopia digestiva alta (EDA) de cribado. Baveno VII establece que **se puede omitir la EDA de cribado de forma segura** si el paciente con cACLD cumple la **Regla 5/20**:

- LSM por VCTE < 20 kPa **Y**
- Recuento de plaquetas $> 150,000/\text{mm}^3$.
(Estos pacientes tienen un riesgo $< 5\%$ de tener varices que requieran tratamiento).

Figura 1. (Descripción textual: Algoritmo diagnóstico de Hipertensión Portal - Baveno VII)



Adapted from Baveno VII Consensus, de Franchis R, et al. J Hepatol 2022;76:959-974

Papel actual de la Biopsia Hepática

Queda reservada para dudas diagnósticas (ej. HAI sobrepuesta a MASH), discordancia severa entre pruebas no invasivas, o en ensayos clínicos.

Puntos clave:

- La elastografía transitoria y el recuento de plaquetas permiten estratificar el riesgo de HTP y evitar endoscopias innecesarias.

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Realizar un FibroScan en pacientes con ascitis macroscópica masiva o transaminasas $>5x$ LSN, lo cual arrojará falsos positivos en la rigidez hepática.

6. Complicaciones y Manejo

6.1. Ascitis

La ascitis es la complicación descompensante más frecuente. El gradiente albúmina suero-ascitis (GASA) ≥ 1.1 g/dL confirma el origen portal.

Manejo escalonado (Guías AASLD 2021 / EASL 2018):

- 1. Ascitis no complicada (grado 2):** Restricción moderada de sodio (2 g/día o 88 mmol/día). Terapia diurética combinada: espironolactona (100 mg/día) y furosemida (40 mg/día) con incrementos proporcionales hasta 400 mg y 160 mg diarios, respectivamente.
- 2. Ascitis grado 3 (Tensa):** Paracentesis evacuadora de gran volumen (PEGV). Si se extraen >5 litros, es imperativa la reposición con albúmina humana (8 gramos por cada litro extraído) para prevenir la disfunción circulatoria inducida por paracentesis (PICD).
- 3. Ascitis Refractaria:** (Resistente o intratable con diuréticos). Las opciones incluyen PEGV seriadas, derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) en pacientes seleccionados (MELD <18 , sin encefalopatía severa ni disfunción cardíaca), y sistemas de bomba implantables (alfapump) en fase de investigación/uso compasivo.

Algoritmo de manejo de ascitis cirrótica

Paso 1: Confirmar ascitis clínicamente evidente -> Realizar paracentesis diagnóstica (descartar PBE y calcular GASA).

Paso 2: Si ascitis grado 2 -> Dieta hiposódica + Espironolactona 100mg/Furosemida 40mg.

Paso 3: Si ascitis tensa (grado 3) -> Paracentesis evacuadora (>5L requiere Albúmina 8g/L) seguida de inicio de diuréticos.

Paso 4: Si refractariedad -> Evaluar contraindicaciones para TIPS. Si es apto -> TIPS. Si no es apto -> PEGV a demanda o evaluación temprana para trasplante.

6.2. Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE)

Infección del líquido ascítico sin foco intraabdominal evidente, mediada por translocación bacteriana.

- **Diagnóstico:** Recuento de neutrófilos (PMN) en líquido ascítico $\geq 250/\text{mm}^3$.
- **Tratamiento agudo:** Cefotaxima o ceftriaxona (3.^a generación) iv. En nosocomiales, ajustar según resistencia local (piperacilina-tazobactam o carbapenémicos). La infusión concomitante de albúmina (1.5 g/kg el día 1, y 1.0 g/kg el día 3) es mandatoria si bilirrubina >4 mg/dL o creatinina >1 mg/dL para prevenir el síndrome hepatorenal.
- **Profilaxis secundaria:** Indefinida con norfloxacin (400 mg/día) o ciprofloxacino tras el primer episodio.

6.3. Lesión Renal Aguda y Síndrome Hepatorrenal (HRS-AKI)

El club internacional de la ascitis (ICA) alineó el diagnóstico de falla renal con KDIGO, abandonando el umbral estricto de Cr >1.5 mg/dL.

Tabla 4. Criterios Diagnósticos ICA para HRS-AKI

Criterios
1. Cirrosis con ascitis
2. Diagnóstico de AKI: Incremento de CrS ≥ 0.3 mg/dL en 48h o aumento $\geq 50\%$ de la basal en 7 días

3. Ausencia de respuesta (CrS no regresa a niveles pre-AKI) tras al menos 48h de retiro de diuréticos y expansión de volumen con Albúmina (1 g/kg/día)
4. Ausencia de shock
5. Ausencia de uso reciente de nefrotóxicos
6. Ausencia de daño estructural renal (proteinuria <500 mg/d, microhematuria <50 hematíes/campo, ecografía normal)

Tratamiento: En septiembre de 2022, la FDA aprobó la **Terlipresina** (agonista de vasopresina) para el HRS-1 (actualmente HRS-AKI), basada en el ensayo pivotal CONFIRM (publicado en NEJM 2021). Se administra en bolos (1-2 mg c/4-6h) o infusión continua, siempre junto con albúmina (20-40 g/día), vigilando estrechamente la isquemia periférica y la sobrecarga hídrica pulmonar.

6.4. Hemorragia Variceal

La ruptura de varices esofagogástricas (VEG) es una urgencia médica grave.

- **Profilaxis primaria:** Baveno VII y AASLD 2024 recomiendan **Carvedilol** (iniciar 6.25 mg/día, titular hasta 12.5 mg/día) como terapia de primera línea, preferida sobre el propranolol y la ligadura endoscópica con banda (LEB) por su efecto alfa-bloqueador adicional, que logra una mayor reducción del HVPD y previene la descompensación clínica (estudio PREDESCI); el beneficio en mortalidad global frente a LEB no está consistentemente demostrado. La profilaxis está indicada si hay varices grandes o de alto riesgo, o incluso en varices pequeñas con signos rojos o Child C.
- **Manejo agudo:** Requiere reanimación hemodinámica restrictiva (meta Hb 7-8 g/dL), antibióticos profilácticos (ceftriaxona), y fármacos vasoactivos (terlipresina, somatostatina u octreotida) iniciados antes de la endoscopia,

la cual debe realizarse en <12 horas para proceder con la LEB.

- **TIPS preventivo (Early-TIPS):** Indicado en las primeras 72h (ideal <24h) en pacientes con alto riesgo de fracaso del tratamiento endoscópico (Child-Pugh C <14 puntos o Child B con sangrado activo en la EDA).

6.5. Encefalopatía Hepática (EH)

Disfunción neuropsiquiátrica reversible inducida por neurotoxinas (amoníaco) derivadas del intestino que cruzan la barrera hematoencefálica. Clasificada por los criterios de *West Haven* (grados I-IV).

- **Manejo:** Identificar y corregir desencadenantes (infección, sangrado, deshidratación, estreñimiento). Disacáridos no absorbibles (**Lactulosa**) con titulación para lograr 2-3 deposiciones blandas al día. En prevención secundaria tras un episodio de EH evidente, se añade **Rifaximina** (550 mg/12h). La suplementación con L-ornitina-L-aspartato (LOLA) tiene un rol complementario en episodios severos.

6.6. Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)

Síndrome caracterizado por la descompensación aguda de la cirrosis acompañada de fallo de órganos (escala CLIF-SOFA) y alta mortalidad a corto plazo (28 días). Es desencadenado por PBE, sepsis, daño por alcohol severo crónico y agudo, o hepatitis viral sobreañadida. Su abordaje requiere cuidados intensivos inmediatos, soporte de órganos (diálisis, ventilación) y consideración urgente de trasplante.

6.7. Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Todo paciente con cirrosis (y ciertos grupos con F3) debe someterse a cribado de CHC mediante **ecografía hepática semestral**, con o sin alfa-fetoproteína (AFP). El diagnóstico es frecuentemente radiológico mediante TC multifásica o RM, observando el patrón clásico de realce arterial (*wash-in*) y lavado venoso (*wash-out*). El manejo está guiado por el algoritmo BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) actualización 2022, que clasifica a los pacientes desde estadio muy temprano (resección/ablación) hasta estadio avanzado (terapia sistémica con Atezolizumab + Bevacizumab o Tremelimumab + Durvalumab).

Puntos clave:

- El carvedilol es el tratamiento de elección para la profilaxis primaria de la hemorragia variceal y la prevención de la descompensación en pacientes con cACLD y CSPH.
- El diagnóstico de HRS-AKI ya no requiere esperar a que la creatinina alcance 1.5 mg/dL; se basa en la cinética del cambio (aumento dinámico).

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Retrasar la administración de vasoactivos y antibióticos en la hemorragia digestiva alta variceal hasta tener confirmación endoscópica.
- Transfundir agresivamente en hemorragia variceal (meta Hb >9 g/dL), lo cual exacerba la hipertensión portal y precipita el resangrado.

7. Tratamiento Etiológico y Modificador de la Enfermedad

El pilar terapéutico para detener e incluso revertir la fibrogénesis en fases tempranas es el tratamiento de la causa subyacente.

- **MASLD/MASH:** Históricamente huérfano de terapia farmacológica, en marzo de 2024 la FDA aprobó el **Resmetirom** (agonista selectivo del receptor beta de hormona tiroidea [THR- β]), basado en el ensayo de fase 3 MAESTRO-NASH. Está indicado en pacientes con MASH y fibrosis F2-F3, logrando resolución del MASH y mejora de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatosis. Este hito se suma a la imperativa pérdida de peso (objetivo >10%) mediante dieta, ejercicio, o agonistas del GLP-1/GIP, aunque estos últimos requieren precaución en cirrosis descompensada por el riesgo de sarcopenia.
- **Hepatitis Virales:** Los AAD (ej. sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir) logran una Respuesta Viral Sostenida (RVS) >95% en el VHC, deteniendo la progresión de la enfermedad. En VHB, el uso crónico de entecavir o tenofovir (TDF o TAF) suprime la carga viral, disminuyendo la descompensación y el riesgo de CHC.
- **Alcohol:** La abstinencia absoluta es obligatoria. Terapias farmacológicas de apoyo (baclofeno, que es seguro en cirrosis, a diferencia del acamprosato o naltrexona en

descompensados) deben integrarse con soporte psiquiátrico multidisciplinario.

- **CBP y HAI:** Ácido ursodesoxicólico (UDCA) y, en refractarios, ácido obeticolico o fibratos para la CBP. Inmunosupresión (corticoides y azatioprina) en HAI.

Puntos clave:

- La erradicación del VHC disminuye, pero no elimina por completo, el riesgo de CHC; el cribado ecográfico debe continuar si el paciente ya presentaba cirrosis establecida (F4) o fibrosis avanzada (F3) al momento de la RVS, conforme a la guía AASLD 2023 (ref. 9).

Errores frecuentes en la práctica clínica:

- Suspender el cribado de CHC tras la curación del VHC en pacientes con cirrosis basal confirmada.

8. Trasplante Hepático

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es la única terapia curativa para la cirrosis descompensada y la insuficiencia hepática aguda.

- **Indicaciones y Asignación:** Indicado en pacientes con complicaciones de la cirrosis que afectan severamente la supervivencia o la calidad de vida, con un MELD generalmente >15. La priorización actual utiliza el **MELD 3.0**, como se mencionó, que mitiga la disparidad de género en el acceso.
- **CHC y Trasplante:** Pacientes con CHC pueden ser trasplantados si cumplen los **Criterios de Milán** (un tumor ≤ 5 cm, o hasta tres tumores ≤ 3 cm, sin invasión macrovascular ni diseminación extrahepática). Estos pacientes reciben "puntos de excepción" (exception points) en su MELD para igualar sus posibilidades de trasplante. Algunos centros emplean criterios expandidos (UCSF, up-to-seven) combinados con downstaging mediante terapias loco-regionales (TACE, Y90).
- **Resultados:** Los datos recientes de la OPTN (EE. UU.) y ELTR (Europa) muestran tasas de supervivencia post-TOH excelentes: ~90% a 1 año y >75% a 5 años, gracias a la mejora en la técnica quirúrgica, la selección de candidatos y el manejo inmunosupresor (basado en inhibidores de calcineurina como tacrolimus, micofenolato y corticoides de retiro rápido).

Puntos clave:

- El trasplante hepático ofrece una excelente supervivencia a largo plazo; la derivación temprana a un centro de trasplante (ej. primera descompensación o MELD >15) es vital.

9. Pronóstico y Cuidados Paliativos

La trayectoria clínica de la cirrosis descompensada es frecuentemente impredecible, jalonada por descompensaciones agudas que deterioran progresivamente la reserva funcional hepática y la calidad de vida del paciente.

La integración temprana de **cuidados paliativos hepatológicos** es fundamental, y no debe reservarse solo para el final de la vida. A diferencia de las neoplasias sólidas avanzadas, donde el declive es lineal, la cirrosis tiene una trayectoria de "declive con picos de crisis", que requiere un manejo ambulatorio proactivo del dolor (evitando AINEs, ajustando dosis de paracetamol a max 2g/día, precaución extrema con opioides por riesgo de encefalopatía), control sintomático de la ascitis refractaria (PEGV paliativas), prurito, disnea y apoyo psicosocial integral para el paciente y los cuidadores, abordando directrices anticipadas y órdenes de no reanimación (DNR) cuando el trasplante no es una opción.

10. Conclusiones y Perspectivas Futuras

La gestión de la cirrosis hepática ha entrado en una era transformadora, alejándose del nihilismo terapéutico hacia intervenciones dirigidas y precisas. El reconocimiento de MASLD como la pandemia hepatológica del siglo XXI y el reciente advenimiento de terapias dirigidas como resmetirom cambian el paradigma preventivo.

En los próximos años, el enfoque investigativo continuará centrado en:

- 1. Terapias antifibróticas y moduladoras del microbioma:** Ensayos en curso con agentes que modifican la flora intestinal y la barrera mucosa para mitigar la translocación bacteriana y prevenir el ACLF.
- 2. Biopsias líquidas y biomarcadores ómicos:** Desarrollo de paneles transcriptómicos y proteómicos sanguíneos para

detectar el CHC en estadio pre-radiológico e identificar firmas moleculares que predigan el desarrollo de hipertensión portal severa.

3. **Inteligencia Artificial (IA):** Algoritmos de *machine learning* integrados en la historia clínica electrónica para la estratificación del riesgo automatizada, superando a las escalas estáticas como MELD o Child-Pugh en la predicción del deterioro agudo e insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Bibliografía

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-231. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-1986. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.
4. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
5. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;74(2):1014-1048. DOI: 10.1002/hep.31884.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
9. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023;78(6):1922-1965. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466.
10. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1887-1895.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050.

11. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818-828. DOI: 10.1056/NEJMoa2008290.
12. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.
13. Francoz C, Durand F, Kahn JA, et al. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):774-781. DOI: 10.2215/CJN.12451018.
14. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-335. DOI: 10.1002/hep.28906.
15. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735. DOI: 10.1002/hep.27210.
16. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
17. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
18. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
19. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
20. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70(1):151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
21. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73(4):842-854. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013.
22. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure can guide hemodynamics-directed therapy for the prevention of variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2017;152(1):149-159. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.043.
23. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, et al. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD007780. DOI: 10.1002/14651858.CD007780.pub2.
24. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-1653. DOI: 10.1002/hep.26359.

25. Hernaez R, Lammert S, Cheah AQ, et al. Reliability of the Liver Frailty Index in clinical practice. *Hepatology*. 2021;73(6):2483-2487. DOI: 10.1002/hep.31682.
26. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017;66(2):564-574. DOI: 10.1002/hep.29219.
27. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.
28. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):102-111.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.001.
29. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-1281.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
30. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57(3):1182-1191. DOI: 10.1002/hep.25993.
31. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. Global summit on palliative care in liver disease. *J Hepatol*. 2020;72(4):795-797. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.016.
32. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104.
33. Kwong A, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2021;21 Suppl 2:208-315. DOI: 10.1111/ajt.16494.
34. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-2564. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
35. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK. The clinical course of cirrhosis: The transition from compensated to decompensated disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S110-S118. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.046.
36. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0.

Insuficiencia Cardíaca

Angel Ivan Indio Zambrano

1. Introducción y relevancia clínica

La insuficiencia cardíaca (IC) representa uno de los mayores desafíos para la salud pública global en el siglo XXI, constituyendo la vía final común de la gran mayoría de las enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial, se estima que la IC afecta a más de 64 millones de personas, con una prevalencia que oscila entre el 1% y el 2% de la población adulta en países desarrollados, ascendiendo a más del 10% en individuos mayores de 70 años [1]. La carga global de la enfermedad (Global Burden of Disease) demuestra un aumento sostenido en los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) debido al envejecimiento poblacional y a la mayor supervivencia tras eventos agudos como el infarto agudo de miocardio [2].

En Latinoamérica, la epidemiología de la IC presenta matices particulares. A los factores de riesgo tradicionales (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y cardiopatía isquémica) se suman etiologías endémicas como la cardiopatía chagásica, y disparidades socioeconómicas que limitan el acceso temprano a terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Registros regionales como BREATHE y REPORT-HF han evidenciado que los pacientes latinoamericanos con IC tienden a ser más jóvenes en el momento de la presentación, con una alta proporción de etiología no isquémica y una tasa alarmante de rehospitalizaciones a los 30 y 90 días posalta [3, 4].

El impacto clínico y económico de la IC es colosal. Representa la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años. A pesar de los avances farmacológicos, la mortalidad a 5 años tras el diagnóstico inicial sigue rondando el 50%, un pronóstico peor que el de muchos

cánceres prevalentes [5]. Las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda o descompensada consumen entre el 60% y el 70% del gasto sanitario total destinado a esta patología [6]. Por lo tanto, el paradigma moderno del manejo de la IC no solo se centra en la prolongación de la supervivencia, sino en la prevención de ingresos hospitalarios, la atenuación del declive funcional y la mejora en la calidad de vida relacionada con la salud. El dominio de las guías de práctica clínica contemporáneas es, por consiguiente, una competencia indispensable para el internista y el cardiólogo clínico.

2. Definición y clasificación actual

Históricamente, la IC fue conceptualizada de múltiples formas, lo que generaba heterogeneidad en el diagnóstico clínico y en la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. En 2021, un consenso internacional propuso la **Definición Universal de Insuficiencia Cardíaca**, estableciéndola no como un diagnóstico patológico único, sino como un síndrome clínico [7].

Según este documento, la IC se define por la presencia de síntomas o signos típicos de insuficiencia cardíaca causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional, corroborada por al menos uno de los siguientes:

1. Elevación de péptidos natriuréticos (PN).
2. Evidencia objetiva de congestión cardiogénica sistémica o pulmonar (mediante imagen, evaluación hemodinámica invasiva o no invasiva) en reposo o con estrés [7].

Clasificación basada en la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)

La clasificación fenotípica predominante se basa en la FEVI, ya que dicta el pronóstico y la respuesta a las terapias farmacológicas [8, 9]:

- **HFrEF (IC con fracción de eyección reducida):** FEVI \leq 40%. Se caracteriza típicamente por un problema de contracción sistólica (remodelado excéntrico).

- **HFmrEF (IC con fracción de eyección ligeramente reducida):** FEVI entre 41% y 49%. Anteriormente llamada "rango medio", este grupo se comporta epidemiológicamente más como la HFpEF y se beneficia de muchas de sus terapias.
- **HFpEF (IC con fracción de eyección preservada):** FEVI \geq 50%. Caracterizada primariamente por disfunción diastólica, alteraciones en el llenado ventricular y aumento de las presiones de llenado (remodelado concéntrico).
- **HFimpEF (IC con fracción de eyección mejorada):** Pacientes con FEVI basal \leq 40% que, con tratamiento, documentan un incremento \geq 10 puntos porcentuales y alcanzan una FEVI $>$ 40%. Es crucial mantener la terapia médica óptima en este grupo [7].

Estadios Evolutivos y Capacidad Funcional

Las guías ACC/AHA/HFSA 2022 reafirman los estadios evolutivos para enfatizar la prevención [9]:

- **Estadio A:** En riesgo de IC (hipertensión, diabetes, obesidad, genopatías) sin daño estructural ni biomarcadores.
- **Estadio B:** Pre-IC. Daño estructural (hipertrofia, dilatación), disfunción ventricular o biomarcadores elevados, pero sin síntomas previos o actuales.
- **Estadio C:** IC sintomática. Anomalía estructural/funcional con síntomas actuales o pasados.
- **Estadio D:** IC avanzada. Síntomas severos en reposo que interfieren con la vida diaria, refractarios a terapia máxima, requiriendo intervenciones avanzadas (trasplante, asistencia ventricular, inotrópicos paliativos).

Esta clasificación se complementa con la escala de la NYHA (**I al IV**), que estratifica la severidad sintomática y el grado de limitación a la actividad física, siendo una variable dinámica frente a los estadios AHA que son unidireccionales.

Adicionalmente, se reconocen fenotipos clínicos basados en la lateralidad (IC izquierda, derecha aislada, biventricular) y en la temporalidad (aguda vs. crónica, de novo vs. descompensación de una IC crónica).

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardíaca: definición universal, estadios ACC/AHA y clases funcionales NYHA

Sistema de Clasificación	Categoría / Clase	Definición y Características Clínicas
Definición Universal (Fenotipos basados en FEVI)	HF_rEF (IC con fracción de eyección reducida)	FEVI \leq 40%. Se caracteriza típicamente por un problema de contracción sistólica (remodelado excéntrico).
	HF_{mr}EF (IC con fracción de eyección ligeramente reducida)	FEVI entre 41% y 49%. Se comporta epidemiológicamente más como la HF _r EF y se beneficia de muchas de sus terapias.
	HF_pEF (IC con fracción de eyección preservada)	FEVI \geq 50%. Caracterizada principalmente por disfunción diastólica, alteraciones en el llenado ventricular y aumento de las presiones de llenado (remodelado concéntrico).
	HF_{imp}EF (IC con fracción de eyección mejorada)	Pacientes con FEVI basal \leq 40% que, con tratamiento, documentan un incremento \geq 10 puntos porcentuales y alcanzan una FEVI $>$ 40%. Es crucial mantener la terapia médica óptima.

Estadios Evolutivos (Guías ACC/AHA/HFSA 2022)	Estadio A (En riesgo de IC)	En riesgo de IC (hipertensión, diabetes, obesidad, genopatías) sin daño estructural ni biomarcadores.
	Estadio B (Pre-IC)	Daño estructural (hipertrofia, dilatación), disfunción ventricular o biomarcadores elevados, pero sin síntomas previos o actuales.
	Estadio C (IC sintomática)	Anomalia estructural/funcional con síntomas actuales o pasados.
	Estadio D (IC avanzada)	Síntomas severos en reposo que interfieren con la vida diaria, refractarios a terapia máxima, requiriendo intervenciones avanzadas.
Capacidad Funcional (NYHA)	Clases I al IV	Estratifica la severidad sintomática y el grado de limitación a la actividad física. Es una variable dinámica frente a los estadios AHA que son unidireccionales.

3. Etiología y fisiopatología

La IC es una entidad sindrómica de etiología heterogénea. La identificación de la causa subyacente es un paso mandatorio, pues existen etiologías con terapias específicas (amiloidosis, miocarditis, valvulopatías, taquimiocardiopatía). Clásicamente, se divide en causas **isquémicas** (enfermedad coronaria epicárdica, microvascular, infarto previo) y **no isquémicas** (hipertensiva, valvular, tóxica

-incluyendo antraciclinas y alcohol-, infecciosa -enfermedad de Chagas, miocarditis viral-, genética/hereditaria y metabólica) [10].

Mecanismos Neurohormonales y Remodelado Ventricular (Paradigma HFrEF)

La fisiopatología de la HFrEF se fundamenta en el modelo neurohormonal. Tras un daño miocárdico índice (ej. infarto) o sobrecarga hemodinámica, se produce una caída en el gasto cardíaco y en la perfusión tisular. Esto desencadena mecanismos compensatorios que, a corto plazo, mantienen la homeostasis cardiovascular, pero a largo plazo resultan deletéreos [11]:

1. **Sistema Nervioso Simpático (SNS):** La activación adrenérgica aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca, pero induce toxicidad directa sobre el miocito por sobrecarga de calcio intracelular, apoptosis, arritmogénesis y aumento de la poscarga.
2. **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):** La hipoperfusión renal libera renina, culminando en la producción de Angiotensina II (potente vasoconstrictor, estimulador de hipertrofia y fibrosis) y Aldosterona (retención hidrosalina, fibrosis miocárdica y disfunción endotelial).
3. **Sistema de Péptidos Natriuréticos:** El estiramiento de los miocitos auriculares y ventriculares libera ANP y BNP. Estos péptidos son mecanismos contrarreguladores "benéficos" que inducen vasodilatación, natriuresis y antifibrosis mediante la activación del GMP cíclico. Sin embargo, en la IC crónica, su efecto se ve superado y son degradados rápidamente por la enzima neprilisina [11].

Este desequilibrio neurohormonal conduce al **remodelado ventricular izquierdo**: cambios genómicos, moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan como dilatación progresiva de la cavidad, adelgazamiento de la pared, esfericidad del ventrículo y

pérdida de la función contráctil (remodelado excéntrico).

Fisiopatología de la HFpEF: Un Paradigma Inflamatorio Sistémico

La HFpEF difiere radicalmente de la HFrEF. Actualmente se postula un paradigma sistémico impulsado por comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, EPOC) que inducen un estado proinflamatorio sistémico [12]. Esta inflamación provoca disfunción endotelial microvascular coronaria, reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO).

La caída del NO miocárdico reduce la actividad de la proteína cinasa G (PKG), lo que lleva a hipofosforilación de la *titina* (una proteína sarcomérica gigante que actúa como el "resorte" del miocito), incrementando la rigidez celular. Paralelamente, la inflamación estimula la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, depositando colágeno intersticial. El resultado es un ventrículo izquierdo rígido (remodelado concéntrico), con alteración de la relajación activa y disminución de la distensibilidad pasiva, lo que eleva exponencialmente las presiones telediastólicas ante pequeños incrementos de volumen [12, 13].

4. Manifestaciones clínicas y evaluación inicial

El diagnóstico de la IC descansa sobre una anamnesis meticulosa y un examen físico exhaustivo. La presentación clínica oscila desde síntomas sutiles con el ejercicio hasta shock cardiogénico profundo.

Síntomas Cardinales

La disnea es el síntoma pivote. Sin embargo, su diagnóstico diferencial es amplio. La **ortopnea** (disnea al decúbito que se alivia al sentarse) y la **disnea paroxística nocturna (DPN)** son altamente específicas de congestión pulmonar cardiogénica. Un síntoma recientemente caracterizado es la **bendopnea** (disnea al inclinarse hacia adelante, ej. al atarse los zapatos), que refleja un aumento de las presiones de llenado biventriculares en pacientes con enfermedad

avanzada [14]. La fatiga, la debilidad muscular profunda y la intolerancia al ejercicio traducen bajo gasto cardíaco e hipoperfusión del músculo esquelético, a menudo acompañadas de caquexia cardíaca en estadios D.

Signos Clínicos y Exploración Física

La evaluación debe buscar signos de retención de líquidos (congestión) y de hipoperfusión.

- **Congestión izquierda:** Crepitantes inspiratorios bilaterales (ausentes en muchos pacientes con IC crónica debido al aumento del drenaje linfático compensatorio), derrame pleural (frecuentemente derecho).
- **Congestión derecha:** Ingurgitación yugular (presión venosa central elevada), reflujo hepatoyugular, hepatomegalia congestiva, ascitis y edema con fóvea en zonas declive (miembros inferiores o región sacra en encamados) [15].
- **Signos cardíacos:** El impulso apical puede estar desplazado lateralmente en la HFrEF (cardiomegalia). La auscultación puede revelar un **tercer ruido (S3)**, que indica sobrecarga de volumen y llenado ventricular rápido restrictivo (alta especificidad para presiones de llenado elevadas y HFrEF), o un cuarto ruido (S4) asociado a contracción auricular contra un ventrículo rígido (frecuente en HFpEF). Soplos de regurgitación mitral o tricuspídea funcional son habituales por dilatación del anillo valvular.

Los **Criterios de Framingham**, aunque clásicos (requieren 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores), mantienen vigencia clínica por su accesibilidad a pie de cama, integrando la semiología básica para fundamentar la sospecha clínica ante el diagnóstico diferencial de disnea (EPOC, TEP, neumonía, anemia) [16]. Los criterios mayores incluyen disnea paroxística nocturna, ingurgitación yugular, crepitantes, cardiomegalia radiológica, edema agudo de pulmón, S3, presión venosa > 16 cmH₂O, reflujo hepatoyugular y

pérdida de peso $\geq 4,5$ kg en 5 días con tratamiento; los menores comprenden edema bilateral de miembros inferiores, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, taquicardia > 120 lpm y disminución de la capacidad vital. La integración con biomarcadores y ecocardiografía actuales mejora sustancialmente el rendimiento diagnóstico cuando se combinan con la semiología clásica.

5. Diagnóstico

El abordaje diagnóstico debe ser algorítmico, guiado por la probabilidad pretest, buscando confirmar la presencia del síndrome, determinar el fenotipo (FEVI) e identificar la etiología.

Algoritmo Diagnóstico de la ESC 2021

Las guías europeas proponen un flujograma escalonado [8]:

1. Sospecha clínica (factores de riesgo, síntomas, signos o ECG anormal).
2. Medición de péptidos natriuréticos (si están disponibles).
3. Ecocardiograma transtorácico (ETT).

Biomarcadores: Péptidos Natriuréticos

El BNP y el NT-proBNP son el estándar de oro bioquímico. Poseen un alto valor predictivo negativo (VPN) para descartar IC.

- **Escenario ambulatorio (crónico):** Umbrales para descartar IC: BNP < 35 pg/mL, NT-proBNP < 125 pg/mL.
- **Escenario agudo (urgencias):** Umbrales para descartar IC: BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL [8, 9].

Es imperativo ajustar la interpretación según el contexto clínico: la edad avanzada, la insuficiencia renal y la fibrilación auricular (FA) elevan basalmente los niveles de PN. Por el contrario, la obesidad produce niveles desproporcionadamente bajos de BNP/NT-proBNP, exigiendo el uso de umbrales hasta un 50% menores en pacientes con IMC > 30 kg/m² [17].

Tabla 2. Puntos de corte de péptidos natriuréticos y factores que modifican su interpretación

Contexto / Condición Clínica	Umbral de BNP	Umbral de NT-proBNP	Interpretación y Consideraciones Clínicas
Escenario ambulatorio (crónico)	< 35 pg/mL	< 125 pg/mL	Valores utilizados para descartar IC gracias a su alto valor predictivo negativo (VPN).
Escenario agudo (urgencias)	< 100 pg/mL	< 300 pg/mL	Valores utilizados para descartar IC de forma aguda.
Edad avanzada, insuficiencia renal, fibrilación auricular (FA)	N/A	N/A	Estas condiciones elevan basalmente los niveles de péptidos natriuréticos, por lo que es imperativo ajustar la interpretación.
Obesidad (IMC > 30 kg/m²)	N/A	N/A	Produce niveles desproporcionadamente bajos de BNP/NT-proBNP. Exige el uso de umbrales hasta un 50% menores para una correcta interpretación.

Imagenología Cardíaca

El **ecocardiograma transtorácico bidimensional y Doppler** es el pilar diagnóstico. Evalúa:

- Diámetros y volúmenes cavitarios.
- Función sistólica (FEVI biplano de Simpson, fracción de acortamiento).
- Función diastólica (relación E/A, relación E/e', velocidad de regurgitación tricuspídea, volumen auricular izquierdo).
- Anatomía valvular y estimación de presiones pulmonares [18].

Estudios Complementarios

- **ECG de 12 derivaciones:** Rara vez es completamente normal en la IC. Puede mostrar ondas Q (isquemia previa), hipertrofia ventricular, bloqueos de rama (BRI, crucial para terapia de resincronización) y arritmias (FA).
- **Radiografía de tórax:** Útil para evaluar cardiomegalia, congestión venosa pulmonar, líneas B de Kerley, edema alveolar y derrames pleurales.
- **Resonancia Magnética Cardíaca (RMC):** El *gold standard* para la evaluación de volúmenes, masa y FEVI. Es indispensable en la caracterización tisular (realce tardío de gadolinio) para distinguir etiologías no isquémicas (miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis, miocardiopatías genéticas) de la cicatriz isquémica [19].
- **Coronariografía o AngioTC coronaria:** Indicada para descartar enfermedad coronaria susceptible de revascularización en pacientes con probabilidad pretest intermedia-alta o angina.

Diagnóstico Específico de HFpEF: Scores H₂FPEF y HFA-PEFF

El diagnóstico de HFpEF es desafiante ya que la FEVI es normal y el paciente puede estar asintomático en reposo. Se recomiendan dos sistemas de puntuación validados:

1. **H₂FPEF (Clínico-Ecocardiográfico):** Valora Obesidad (Heavy), Hipertensión, Fibrilación Auricular, Hipertensión Pulmonar, Edad (Elderly) y presiones de llenado (Filling pressures) por ecocardiograma [20].
2. **HFA-PEFF (ESC):** Evaluación escalonada que incluye paso Pretest (P), Echocardiographic & Natriuretic Peptide score (E), Functional testing (F - eco de estrés diastólico o hemodinámica invasiva) y Final aetiology (F) [21]. Un puntaje ≥ 5 es diagnóstico de HFpEF.

6. Tratamiento de la IC con fracción de eyección reducida (HFrEF)

La última década ha presenciado una revolución en el tratamiento de la HFrEF. El paradigma histórico del tratamiento escalonado ha sido reemplazado por la implementación rápida y simultánea de la "**Cuádruple Terapia**" fundacional, demostrando reducciones aditivas y sinérgicas en la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones. Estos cuatro pilares deben iniciarse tan pronto como sea seguro, independientemente de la presencia o no de diabetes [8, 9, 22].

Los Cuatro Pilares Fundacionales

1. **Inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina (ARNI) / IECA / ARA-II:**
 - *ARNI (Sacubitrilo/Valsartán):* Es la terapia de primera línea preferida sobre los IECA/ARA-II. El estudio pivotal **PARADIGM-HF** demostró una reducción relativa del riesgo del 20% en mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC en comparación con enalapril [23]. Actúa bloqueando simultáneamente el SRAA y la degradación de péptidos natriuréticos.
 - *IECA/ARA-II:* Alternativas si los ARNI no son tolerados o están contraindicados. Enalapril, ramipril, lisinopril

(ensayos SOLVD, CONSENSUS).

Diagnóstico de HFrEF (FEVI \leq 40%) → Iniciar los 4 pilares simultáneamente tan pronto como sea seguro			
ARNI (sacubitrilo/valsartán) — alternativa: IECA o ARA-II	Betabloqueador (bisoprolol / carvedilol / metoprolol succinato)	ARM (espironolactona o eplerenona)	iSGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina)
Dosis objetivo	Dosis objetivo	Dosis objetivo	Dosis objetivo
Titulación	Titulación	Titulación	Titulación
Inicio	Inicio	Inicio	Inicio
Titulación a dosis máxima tolerada en 2–4 semanas (estrategia STRONG-HF) con revisión clínica + PA + FC + función renal + potasio + NT-proBNP			
Terapias añadidas si persisten síntomas: Hierro IV (carboximaltosa/derisomaltosato) si déficit de hierro - Ivabradina si FC \geq 70 lpm en ritmo sinusal - Vericiguat si empeoramiento reciente Hidralazina + dinitrato de isosorbida en pacientes afrodescendientes o intolerancia a IECA/ARNI - Digoxina en FA con respuesta ventricular rápida.			
Terapia con dispositivos (reevaluar tras \geq 3 meses con TMO); TRC si QRS \geq 150 ms con BRIHH y FEVI \leq 35% - DAI prevención primaria si FEVI \leq 35% y expectativa de vida $>$ 1 año.			
IC avanzada (estado D / I-NEED-HELP / INTERMACS 1–3) → Derivar a centro especializado: trasplante cardiaco, asistencia ventricular de larga duración (LVAD), cuidados paliativos.			

Figura 2. Algoritmo terapéutico de IC con FEVI reducida (HFrEF): estrategia STRONG-HF de inicio simultáneo y titulación rápida. Adaptado de las guías ESC 2021/2023 y AHA/ACC/HFSA 2022; estrategia de titulación basada en Mebazaa A et al. *Lancet* 2022;400:1938-1952 (STRONG-HF). TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardíaca; DAI: desfibrilador automático implantable.

2. Betabloqueadores (BB):

- Revierten la toxicidad simpática. Solo tres BB tienen evidencia incuestionable en HFrEF: Bisoprolol (CIBIS II), Carvedilol (COPERNICUS, COMET) y Metoprolol succinato de liberación prolongada (MERIT-HF). Nebivolol es una alternativa aceptada en ancianos (SENIORS). Deben iniciarse en euvolemia clínica [24].

3. Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide (ARM):

- Espironolactona (RALES) y Eplerenona (EMPHASIS-HF). Reducen la fibrosis miocárdica y la retención de sodio por la aldosterona. Requieren monitorización estricta de potasio y función renal [25].

4. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2):

- Dapagliflozina (DAPA-HF) y Empagliflozina (EMPEROR-Reduced). Inicialmente antidiabéticos, han demostrado beneficios cardiovasculares extraordinarios independientes del estado glucémico. Reducen la mortalidad y hospitalizaciones en un 25-30% a través de mecanismos pleiotrópicos: diuresis osmótica/natriuresis,

reducción de la precarga y poscarga, mejoría del metabolismo energético miocárdico e inhibición del intercambiador Na^+/H^+ [26, 27].

Estrategia de Titulación: El Paradigma STRONG-HF

Históricamente, la titulación a dosis máximas toleradas tomaba meses. El ensayo **STRONG-HF** revolucionó esto al demostrar que una estrategia de alta intensidad (titulación rápida de las terapias orales al 100% de la dosis objetivo en las primeras 2 semanas tras el alta por IC aguda, con seguimiento clínico estricto y biomarcadores) es segura y reduce significativamente la mortalidad a 180 días en comparación con la atención habitual [28].

Terapias Farmacológicas Adicionales

- **Ivabradina:** Inhibidor de la corriente I_f del nodo sinusal. Indicado en pacientes con ritmo sinusal y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm, ya tratados con dosis máximas toleradas de BB. El estudio **SHIFT** evidenció reducción de hospitalizaciones [29].
- **Vericiguat:** Estimulador de la guanilato ciclasa soluble (sGC). El estudio **VICTORIA** demostró beneficios en pacientes con HFrEF de alto riesgo que han tenido un evento reciente de empeoramiento de su IC, promoviendo la vía del GMP cíclico independientemente del óxido nítrico [30].
- **Hidralazina y Dinitrato de isosorbida:** Recomendado para pacientes afrodescendientes con síntomas persistentes a pesar de terapia médica óptima (A-HeFT [45]), o en aquellos que no toleran ARNI/IECA/ARA-II por disfunción renal severa.
- **Omecamtiv Mecarbil:** Activador selectivo de la miosina cardíaca. En el ensayo **GALACTIC-HF**, mostró una reducción modesta del endpoint primario compuesto (HR 0,92; IC 95% 0,86-0,99) sin aumentar el consumo de oxígeno miocárdico, con beneficio relativo mayor en pacientes con FEVI más deprimida [31]. Sin embargo, la FDA rechazó su aprobación en 2023 por considerar el efecto clínicamente

marginal, y las guías ESC 2023 y AHA/ACC no lo recomiendan de forma rutinaria; actualmente no está disponible comercialmente.

- **Digoxina:** Rol relegado a control de frecuencia en FA o síntomas refractarios. No reduce mortalidad (estudio DIG).

Dispositivos y Terapia Eléctrica

- **Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC):** Indicada en pacientes sintomáticos con FEVI $\leq 35\%$, ritmo sinusal y QRS ancho (idealmente morfología de bloqueo de rama izquierda y QRS ≥ 150 ms) bajo terapia médica óptima [32].
- **Desfibrilador Automático Implantable (DAI):** Prevención primaria de muerte súbita arrítmica en etiología isquémica (al menos 40 días post-IAM) o no isquémica, con FEVI $\leq 35\%$ y expectativa de vida con buena calidad > 1 año [33].

Manejo de Comorbilidades: El Rol del Hierro Intravenoso

El déficit de hierro (con o sin anemia) es una comorbilidad frecuente que empeora la capacidad funcional y el pronóstico. Estudios como **AFFIRM-AHF** e **IRONMAN** han posicionado a la carboximaltosa férrica y al derisomaltosato férrico intravenoso como recomendaciones clase I (ESC 2023) para aliviar síntomas y reducir rehospitalizaciones en pacientes sintomáticos con ferritina < 100 ng/mL o 100-299 ng/mL con saturación de transferrina $< 20\%$ [34, 35].

7. Tratamiento de HFpEF y HFmrEF

Hasta la llegada de los iSGLT2, el manejo de la HFpEF se basaba en el control empírico de síntomas con diuréticos y el manejo riguroso de las comorbilidades. Los ensayos con IECA, ARA-II y espironolactona (TOPCAT, PARAGON-HF) no lograron beneficios consistentes en el objetivo primario de mortalidad.

El Quiebre del Paradigma: iSGLT2 en HFpEF

Los ensayos pivotaes **EMPEROR-Preserved** (empagliflozina) y

DELIVER (dapagliflozina) fueron hitos históricos al demostrar por primera vez un beneficio inequívoco en pacientes con FEVI > 40%. Ambos estudios mostraron una reducción del 21% y 18% respectivamente en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, un beneficio que fue consistente en todo el espectro de la FEVI, incluyendo la HFmrEF y la verdadera HFpEF [36, 37]. Como resultado, las guías AHA/ACC 2022 y ESC 2023 otorgan recomendación Clase I y la respectivamente para el uso de iSGLT2 en todos los fenotipos de IC [9, 34].

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Finerenona

Recientemente, en 2024, el ensayo de fase 3 **FINEARTS-HF** evaluó la finerenona (un ARM no esteroideo y altamente selectivo) en pacientes con HFpEF y HFmrEF. La finerenona demostró una reducción estadísticamente significativa de los eventos de IC total y muerte cardiovascular. Si bien la incidencia de hiperpotasemia ($K > 5,5$ mmol/L) fue mayor que con placebo (9,7% vs 4,2%), las tasas de discontinuación por este efecto fueron bajas; la presunta ventaja respecto a los ARM esteroideos en términos de seguridad iónica proviene de comparaciones indirectas, no de un ensayo cabeza a cabeza [38]. Esto añade un nuevo pilar fundamental al tratamiento modificador de la enfermedad para los pacientes con FEVI > 40%.

Manejo General

- **Diuréticos de asa:** Para el alivio de la congestión.
- **Control de comorbilidades:** Estricto control de la hipertensión, manejo del peso corporal, tratamiento de la apnea del sueño y control del ritmo/frecuencia en la fibrilación auricular (la ablación de FA está ganando tracción en HFpEF temprana).





8. Insuficiencia cardíaca aguda y descompensada

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un síndrome clínico de rápido empeoramiento que requiere intervención urgente. Fisiopatológicamente, se asocia a sobrecarga de presión o de

volumen, con redistribución de fluidos (falla vascular) o acumulación progresiva (falla cardíaca).

Clasificación Clínica: Perfiles de Stevenson

El abordaje inicial a pie de cama se rige por la evaluación bidimensional de la **congestión** ("húmedo" vs "seco") y la **perfusión periférica** ("caliente" vs "frío"): [39]:

		Congestión	
		SECO (sin congestión)	HÚMEDO (congestionado)
Perfusión	CALIENTE (perfusión adecuada)	 <p>Cuadrante A - Caliente y Seco Paciente compensado [166] Hallazgos: sin signos de congestión, extremidades tibias, PA y diuresis normales Manejo: optimizar tratamiento médico ambulatorio</p>	 <p>Cuadrante B - Caliente y Húmedo Perfil es: el más frecuente (~80%) [cite: 162] Paciente bien perfundido, pero congestionado [cite: 162] Hallazgos: ortopnea, DPN, ingurgitación yugular, edema, crepitanes; extremidades tibias Manejo: diuréticos intravenosos y vasodilatadores [162] si esta hipertensión</p>
	FRÍO (hipoperfusión)	 <p>Cuadrante D - Frío y Seco <5% [cite: 166] hipoperfundo sin congestión evidente, frecuentemente secundario a sobretratamiento diurético previo [cite: 166] Manejo: carga cuidadosa de fluidos, ajuste de inotrópicos [cite: 167]</p>	 <p>Cuadrante C - Frío y Húmedo • shock cardiogénico clásico • shock cardiogénico incipiente [163] Hallazgos: hipoperfusión (extremidades frías, oliguria, alteración del sensorio, lactato elevado) + congestión Manejo: inotrópicos, vasopresores, diuréticos (cuando se recupere la perfusión), soporte mecánico circulatorio temporal [cite: 164], ingreso obligatorio a UCJ [165]</p>
		<p>Estratificación complementaria SCAI del shock cardiogénico: A (en riesgo) — B (hipotensión sin hipoperfusión) — C (hipoperfusión clásica) — D (deterioro pese a soporte) — E (extremis).</p>	<p>Estratificación complementaria SCAI del shock cardiogénico: A (en riesgo) — B (hipotensión sin hipoperfusión) — C (hipoperfusión clásica) — D (deterioro pese a soporte) — E (extremis).</p>

Adaptado de Stevenson LW. *Circulation* 2003;108(4):367-372 [cite: 283]; estratificación SCAI según Baran DA et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94(1):29-37.

- **Caliente y Húmedo (El más frecuente, ~80%):** Bien perfundido, pero congestionado. Manejo: Diuréticos intravenosos y vasodilatadores.
- **Frío y Húmedo (~15%):** Mal perfundido y congestionado (Shock cardiogénico incipiente). Manejo: Inotrópicos, vasopresores, diuréticos (cuando se recupere la perfusión), soporte mecánico circulatorio temporal (balón de contrapulsación, Impella, ECMO-VA). Ingreso obligatorio a UCI.
- **Frío y Seco (<5%):** Hipoperfundido sin congestión evidente (frecuentemente secundario a sobretratamiento diurético previo). Manejo: Carga cuidadosa de fluidos, ajuste de inotrópicos.

- **Caliente y Seco:** Paciente compensado.

Manejo Farmacológico en Urgencias

1. **Diuréticos de asa IV:** Piedra angular (furosemida, torasemida). Las guías recomiendan iniciar con una dosis IV equivalente a 1-2 veces la dosis oral diaria del paciente en aquellos con tratamiento crónico previo; en pacientes naïve a diuréticos, la dosis inicial recomendada es furosemida 20-40 mg IV (ESC 2021, Clase I-C). El ensayo DOSE demostró que la administración en bolos intermitentes o infusión continua son equivalentes. La respuesta diurética debe monitorizarse precozmente (natriuresis $> 50-70$ mEq/L a las 2 horas y diuresis $> 100-150$ mL/h a las 6 horas) [8].
2. **Terapia Secuencial de la Nefrona (Resistencia Diurética):** Si la respuesta inicial es pobre, se debe bloquear la nefrona en múltiples sitios. El ensayo **ADVOR** demostró que la adición temprana de acetazolamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal) a los diuréticos de asa mejora significativamente las tasas de descongestión exitosa a los 3 días [40]. Alternativas incluyen tiazidas o metolazona.
3. **Vasodilatadores:** Nitroglicerina, nitroprusiato. Útiles en pacientes normo o hipertensos (crisis hipertensiva aguda con edema agudo de pulmón) para reducir rápidamente la poscarga y las presiones de llenado.

Soporte Mecánico Circulatorio y Criterios de Ingreso a UCI

Los pacientes con shock cardiogénico (perfil frío-húmedo SCAI B-D), inestabilidad hemodinámica (PAS < 90 mmHg con signos de hipoperfusión), insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva o no invasiva, arritmias ventriculares sostenidas o necesidad de soporte inotrópico/vasopresor deben ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos cardiovasculares. La estratificación SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) clasifica el shock en cinco estadios (A: en riesgo; B: hipotensión sin

hipoperfusión; C: hipoperfusión clásica; D: deterioro pese a soporte inicial; E: extremis) y guía la escalada de soporte. El soporte mecánico circulatorio temporal incluye el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA, beneficio incierto en shock isquémico tras el ensayo IABP-SHOCK II), el dispositivo Impella (axial transvalvular), el TandemHeart (LA-femoral) y la oxigenación por membrana extracorpórea veno-arterial (ECMO-VA), reservada para shock refractario con compromiso respiratorio asociado. El ensayo DanGer Shock (2024) demostró por primera vez una reducción de mortalidad a 180 días con Impella CP en shock cardiogénico relacionado a infarto de miocardio en pacientes seleccionados. La indicación, momento y elección del dispositivo deben individualizarse en equipos multidisciplinarios (Heart Team de shock).

Transición al Alta

El período de vulnerabilidad post-alta requiere asegurar la euvolemia clínica antes del egreso, implementar tempranamente la terapia médica guiada por guías (GDMT) como evidenció el estudio STRONG-HF, y programar una revisión médica dentro de los primeros 7-14 días [28].

9. Pronóstico y seguimiento

La evaluación pronóstica permite adecuar la intensidad terapéutica y planificar el futuro, incluyendo decisiones sobre terapias avanzadas y cuidados paliativos.

Escalas Pronósticas

Herramientas validadas ayudan a predecir la mortalidad a 1 y 3 años.

- **MAGGIC Score:** Utiliza 13 variables clínicas (edad, FEVI, creatinina, NYHA, etiología, etc.) y es aplicable tanto a HFrEF como a HFpEF [41].

- **Seattle Heart Failure Model (SHFM):** Incorpora medicaciones y parámetros de laboratorio. Muy útil en clínicas especializadas para evaluar el impacto de las intervenciones.

Criterios de Derivación a Centro Especializado

Se utiliza la mnemotecnia **I-NEED-HELP** para identificar tempranamente la IC avanzada (Inotrópicos, clase NYHA IIIb-IV, End-organ dysfunction, Ejection fraction baja, Defibrillator shocks, Hospitalizaciones múltiples, Edema persistente, Low blood pressure, Prognostic meds intolerability) [42]. Estos pacientes deben ser referidos para evaluación de Asistencia Ventricular Mecánica (LVAD) o Trasplante Cardíaco Ortotópico. La estratificación INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) clasifica la severidad pretrasplante en siete perfiles (1: shock crítico bajo inotrópicos -“crash and burn”-; 2: deterioro progresivo a pesar de inotrópicos; 3: estable pero dependiente de inotrópicos; 4: síntomas en reposo en domicilio; 5: intolerancia al esfuerzo; 6: limitación al esfuerzo; 7: NYHA III avanzada). Los perfiles 1-3 tienen indicación urgente de soporte mecánico de larga duración o trasplante. Los criterios de candidatura a trasplante incluyen consumo pico de oxígeno (VO_2 pico) ≤ 14 mL/kg/min (≤ 12 si recibe betabloqueador) en prueba de esfuerzo cardiopulmonar, score VE/ $VCO_2 > 35$, FEVI $< 25\%$, dependencia de inotrópicos o arritmias ventriculares refractarias, en ausencia de contraindicaciones absolutas (hipertensión pulmonar fija con resistencias vasculares pulmonares irreversibles > 5 unidades Wood, neoplasia activa, enfermedad sistémica con expectativa de vida limitada).

Cuidados Paliativos

Los cuidados paliativos deben integrarse no solo al final de la vida, sino tempranamente en la trayectoria de la enfermedad. El enfoque se centra en el manejo de síntomas refractarios (disnea continua, dolor, depresión), directrices anticipadas y desactivación de terapias

eléctricas (DAI) en la fase terminal.

10. Perspectivas futuras

La investigación en insuficiencia cardíaca avanza rápidamente hacia terapias de precisión y medicina genómica.

1. **Agonistas de los receptores GLP-1:** El ensayo pivotal **STEP-HFpEF** demostró que la semaglutida mejora dramáticamente los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con HFpEF y obesidad, posicionando a la modulación metabólica y del peso corporal como un blanco terapéutico directo y modulador de la inflamación sistémica en la IC [43].
2. **Moduladores del Sarcómero:** Siguiendo la estela del omecantiv mecarbil en HFrEF, el **Mavacamten** (un inhibidor de la miosina cardíaca) ha revolucionado el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (estudio EXPLORER-HCM) y abre la puerta a su estudio prospectivo en ciertos fenotipos de HFpEF hipertrófica.
3. **Terapia Génica y Edición CRISPR:** En el campo de las amiloidosis cardíacas por transtiretina (ATTR), la terapia de edición génica *in vivo* con CRISPR-Cas9 (NTLA-2001) ha mostrado en ensayos de fase I una reducción drástica y sostenida en los niveles de proteína TTR mutada, prometiendo detener la progresión de la infiltración amiloidea miocárdica de manera definitiva [44].
4. **Inteligencia Artificial (IA):** Los algoritmos de aprendizaje profundo en ECG y ecocardiogramas están demostrando capacidad para predecir fenotipos de riesgo, deterioro de la FEVI de forma preclínica, y guiar la optimización farmacológica a nivel poblacional de manera automatizada.

11. Puntos clave / Conclusiones

1. **Definición universal:** La IC es un síndrome clínico objetivable por biomarcadores (péptidos natriuréticos) o evidencia imagenológica de presiones de llenado elevadas/

- congestión.
2. **Cambio de paradigma en HFrEF:** Se abandona la escalada secuencial lenta. La implementación rápida y simultánea de la "Cuádruple Terapia" (ARNI, BB, ARM, iSGLT2) mejora drásticamente el pronóstico (estrategia STRONG-HF).
 3. **Los iSGLT2 como pilares universales:** Dapagliflozina y Empagliflozina han demostrado eficacia transversal en reducir eventos CV en todo el espectro de la FEVI (HFrEF, HFmrEF, HFpEF).
 4. **Reevaluación de la FEVI:** Pacientes con "FEVI mejorada" (HFimpEF) no están curados; requieren el mantenimiento indefinido de la terapia modificadora de enfermedad para evitar la recaída del remodelado.
 5. **Déficit de hierro:** La carboximaltosa o derisomalatosato férrico intravenoso es mandatorio en pacientes ferropénicos sintomáticos para mejorar capacidad funcional y evitar reingresos.
 6. **Avances en HFpEF:** Además de los iSGLT2, ensayos recientes (FINEARTS-HF) respaldan el uso de finerenona, modificando finalmente la historia natural de un fenotipo históricamente huérfano de tratamientos.
 7. **Descongestión aguda:** La natriuresis precoz guía la terapia aguda. La combinación temprana de acetazolamida con diuréticos de asa (ADVOR) es una estrategia segura y eficaz frente a la resistencia diurética.
 8. **El futuro es metabólico y genético:** La modulación de la obesidad (GLP-1 en HFpEF) y la edición genética (CRISPR para ATTR) redefinirán los subgrupos de tratamiento en la próxima década.

12. Bibliografía

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2022;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. PMID: 35150240.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369

- diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222.
3. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, et al. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-958. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.013.
 4. Filippatos G, Angermann CE, Cleland JGF, et al. Global differences in characteristics, precipitants, and initial management of patients presenting with acute heart failure (REPORT-HF). *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):401-410. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5108.
 5. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart*. 2022;108(17):1351-1360.
 6. Ziaiean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-378.
 7. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387-413. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
 8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
 10. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504.
 11. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-2849.
 12. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
 13. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2780-2792.
 14. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2(1):24-31.
 15. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic

- patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA*. 2005;294(15):1944-1956.
16. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-1446.
 17. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-1200.
 18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
 19. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):6.
 20. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-870.
 21. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm. *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
 22. Tromp J, Ouwkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73-84.
 23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
 24. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(24):2885-2896.
 25. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
 26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
 27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 28. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of

- up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
29. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-885.
 30. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
 31. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
 32. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-1549.
 33. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237.
 34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
 35. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
 36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
 37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
 38. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (FINEARTS-HF). *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475-1485. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.
 39. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation*. 2003;108(4):367-372.

40. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1185-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
41. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-1413.
42. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, et al. Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients With Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(15):e238-e250. doi: 10.1161/CIR.0000000000001016.
43. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
44. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(6):493-502. doi: 10.1056/NEJMoa2107454.
45. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-2057. doi: 10.1056/NEJMoa042934.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria a inhibidores de la bomba de protones

Joseph Alexander Veloz Rodríguez

1. Introducción y relevancia epidemiológica

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el trastorno gastrointestinal superior más prevalente a nivel mundial. Aunque los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el pilar terapéutico, aproximadamente del 30% al 40% de los pacientes reportan un control sintomático subóptimo, configurando lo que clínicamente se denomina "síntomas refractarios"^{1 2}.

Diferenciación conceptual y definiciones operativas

Es imperativo, desde la perspectiva traslacional y clínica, diferenciar los conceptos según el Consenso de Lyon 2.0 y las guías de la American College of Gastroenterology (ACG) 2022^{3 4}:

- **Síntomas refractarios:** Término paraguas que describe la queja del paciente de síntomas persistentes (esofágicos o extraesofágicos) a pesar de la terapia con IBP. No asume una etiología mecanicista.
- **ERGE refractaria (ERGE-r):** Define a un subgrupo de pacientes con síntomas persistentes en los que se ha documentado evidencia objetiva de reflujo patológico persistente (típicamente mediante pH-impedanciometría) como causa subyacente, descartando otras etiologías.

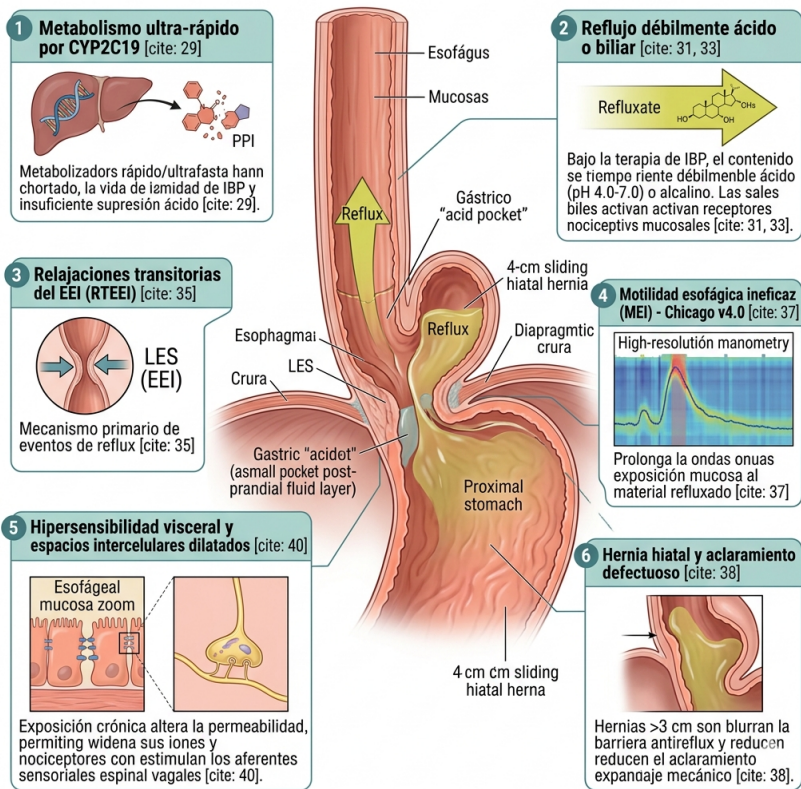
2. Epidemiología

La prevalencia global de los síntomas semanales de ERGE se estima en 13.98% según el metaanálisis de Eusebi et al., con variaciones regionales sustanciales y una prevalencia en América Latina que oscila entre el 11.9% y el 31.3% dependiendo de la definición utilizada⁵. La carga de la refractariedad es sustancial; se estima que

en la práctica gastroenterológica especializada, hasta el 60% de las consultas por ERGE corresponden a pacientes con respuesta incompleta a esquemas de IBP simples o dobles, lo que genera un profundo impacto en la calidad de vida y altos costos directos e indirectos para los sistemas de salud⁶.

3. Fisiopatología de la refractariedad

La refractariedad no es un evento patogénico único, sino el resultado de fenotipos superpuestos que exigen una deconstrucción mecanicista detallada.



3.1 Adherencia subóptima y polimorfismo del CYP2C19

La falta de adherencia al horario preprandial (30-60 minutos antes de la comida) es la causa número uno de fallo terapéutico aparente. Adicionalmente, el metabolismo hepático de los IBP convencionales depende primariamente del citocromo P450, específicamente la isoenzima CYP2C19. Los metabolizadores rápidos o ultrarrápidos (con mayor prevalencia en poblaciones caucásicas y algunas latinoamericanas) presentan una vida media acortada del fármaco, resultando en supresión ácida insuficiente, especialmente nocturna⁷
8

3.2 Reflujo no ácido, débilmente ácido y biliar

Bajo terapia continua con IBP, el contenido gástrico cambia de ácido a débilmente ácido (pH 4.0 - 7.0) o débilmente alcalino. Aunque el ácido se neutraliza, el volumen del reflujo y sus componentes lesivos (pepsina, sales biliares, lisolecitina) persisten. El reflujo duodenogastroesofágico (DGER), mediado por sales biliares, activa receptores nociceptivos (como los canales PAR-2 y TRPV1) en la mucosa esofágica, desencadenando neuroinflamación y percepción sintomática a pesar de la supresión ácida profunda⁹.

3.3 Trastornos motores y aclaramiento esofágico defectuoso

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) siguen siendo el principal mecanismo del evento de reflujo. Sin embargo, en la ERGE-r, cobran relevancia los defectos del aclaramiento volumétrico y químico. La Clasificación de Chicago v4.0 destaca que la motilidad esofágica ineficaz (MEI) y la ausencia de contractilidad prolongan la exposición mucosa al material refluido¹⁰. La presencia de hernia hiatal mayor de 3 cm desdibuja el mecanismo de barrera antirreflujo (crura diafragmática y EEI) y atrapa el reflujo en el saco herniario, reduciendo severamente la eficacia del aclaramiento mecánico¹¹.

3.4 Hipersensibilidad visceral y trastornos funcionales (Roma IV)

El eje cerebro-intestino juega un papel cardinal. La exposición crónica al ácido y a la inflamación local altera la permeabilidad de las uniones estrechas intercelulares (espacios intercelulares dilatados), permitiendo que los iones H⁺ y otros nociceptores estimulen directamente las aferencias sensoriales vagales espinales¹². Esto induce sensibilización periférica y central. Bajo los criterios de Roma IV, gran parte de la ERGE-r a IBP en realidad corresponde a pirosis funcional (ausencia de reflujo patológico, sin correlación sintomática) o hipersensibilidad al reflujo (exposición ácida fisiológica, pero con Índice Sintomático y Probabilidad de Asociación Sintomática positivos para eventos débilmente ácidos)¹³.

4. Aproximación diagnóstica escalonada

El abordaje del paciente con ERGE-r debe ser sistemático, evitando el escalamiento farmacológico ciego o la derivación prematura a cirugía¹⁴.

Paso 1: Reevaluación clínica y optimización

Se debe confirmar el cumplimiento terapéutico. Evaluar el IMC (la obesidad central aumenta el gradiente de presión gastroesofágico) y el uso de fármacos que disminuyan el tono del EEI (calcio-antagonistas, nitratos).

Paso 2: Endoscopia Digestiva Alta (EDA) con biopsias

La EDA debe realizarse sin suspender el IBP para documentar esofagitis refractaria (rara) o complicaciones (Barrett). Es mandatorio tomar biopsias esofágicas escalonadas para descartar Esofagitis Eosinofílica (EoE), que puede imitar la ERGE-r clínicamente (requiere ≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento)¹⁵.

Paso 3: Fisiología esofágica (MII-pH y Manometría)

- **pH-impedanciometría de 24 horas (MII-pH):** Es la piedra angular diagnóstica.

- **MII-pH OFF PPI (Sin IBP):** Indicada en pacientes con síntomas refractarios sin evidencia objetiva previa de ERGE (EDA normal). Evalúa si el paciente realmente tiene ERGE patológica. Requiere suspender el IBP 7 días antes.
- **MII-pH ON PPI (Con IBP):** Reservada para pacientes con ERGE previamente comprobada (Lyon 2.0: grado C/D, Barrett o AET previo >6%). Busca documentar reflujo débilmente ácido residual o correlación sintomática.
- **Métricas avanzadas (Lyon 2.0):** Más allá del AET (>6% definitivamente patológico, <4% definitivamente normal), se incorpora la Impedancia Basal Nocturna Media (MNBI). Conforme al Consenso de Lyon 2.0, valores de **MNBI < 1500 Ω son francamente patológicos**, valores **> 2292 Ω se consideran normales**, y los valores intermedios constituyen una zona limítrofe que debe interpretarse en conjunto con el resto de las métricas. El **Índice de Onda Peristáltica Inducida por Deglución Post-Reflujo (PSPW)** es un marcador del aclaramiento químico salival (PSPW index < 50% es patológico; valores > 61% se consideran normales)¹⁶.
- **Manometría Esofágica de Alta Resolución (MAR):** Se realiza según el protocolo de Chicago v4.0. No diagnostica ERGE, pero es imprescindible antes de terapias invasivas para localizar el borde superior del EEI para posicionar la sonda de pH, y excluir trastornos motores mayores (Acalasia, Obstrucción del Tracto de Salida de la Unión Esofagogástrica - EGJOO)¹⁰.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de ERGE (Consenso de Lyon 2.0)

Evidencia Concluyente de ERGE	Criterios Limítrofes (Borderline)	Evidencia en Contra de ERGE
Endoscópica: Esofagitis LA grado C o D, Esófago de Barrett (>1 cm), Estenosis péptica.	Endoscópica: Esofagitis LA grado A o B.	Endoscópica: Endoscopia normal.

Ambulatoria (pH-MII): AET > 6%.	Ambulatoria (pH-MII): AET 4% - 6%, Número de episodios de reflujo > 80.	Ambulatoria: AET < 4%, Episodios < 40.
Métricas adjuntas: MNBI < 1500 Ω , PSPW < 50%.	Métricas adjuntas: MNBI 1500–2292 Ω , PSPW 50–61%, Asociación sintomática positiva.	Métricas adjuntas: MNBI > 2292 Ω , PSPW > 61%.

(AET: Tiempo de exposición ácida; LA: Clasificación de Los Ángeles; MNBI: Impedancia basal nocturna media; PSPW: Onda peristáltica inducida por deglución post-reflujo).

5. Tratamiento

El paradigma de tratamiento ha transicionado de una estrategia empírica centrada en el ácido a una terapia mecanicista guiada por fenotipos (AET, motilidad, sensibilidad).

5.1 Optimización farmacológica e innovación (P-CABs)

- **IBP de segunda generación:** En casos de polimorfismo CYP2C19, el cambio a rabeprazol o IBP de liberación dual como el dexlansoprazol, que proporcionan una cobertura de 24 horas y superan las brechas nocturnas de acidez (NAP), ha mostrado eficacia marginal pero clínicamente útil en subgrupos específicos¹⁷.
- **Bloqueadores de ácido competitivos del potasio (P-CABs):** Representan el avance farmacológico más significativo en la última década. El vonoprazán y el tegoprazán compiten reversiblemente con los iones de potasio en la H⁺,K⁺-ATPasa. Sus ventajas farmacodinámicas incluyen: inicio de acción rápido (máxima supresión ácida el día 1), no requieren activación en medio ácido, son independientes de la ingesta de alimentos y tienen una vida media plasmática prolongada, logrando un pH intragástrico > 4 por más de 20 horas diarias¹⁸.
- **Evidencia Pivotal (Ensayo PHALCON-EE):** Laine, DeVault, Katz et al. demostraron en un ensayo fase 3 doble ciego, aleatorizado y multicéntrico publicado en *Gastroenterology* (2023), que el **vonoprazán (20 mg)** es **no**

inferior y superior al lansoprazol (30 mg) en la curación de esofagitis erosiva, con beneficio especialmente marcado en los grados severos (LA C/D) tanto a la semana 2 y 8, como en el mantenimiento de la curación a los 24 meses¹⁹. En pacientes con esofagitis severa resistente a IBP, los P-CABs deben considerarse el fármaco de elección, de estar disponibles.

5.2 Terapias adyuvantes

- **Alginatos-Antiácidos:** Forman una balsa de gel de pH neutro que flota sobre el bolsillo ácido (acid pocket) postprandial, actuando como una barrera mecánica. Tienen recomendación fuerte en las guías ACG 2022 para el manejo de síntomas episódicos y avance postprandial de pirosis⁴.
- **Baclofeno:** Agonista de los receptores GABA-B. Reduce significativamente las RTEEI y los episodios de reflujo no ácido. Su uso está limitado por efectos adversos a nivel del SNC (somnolencia, vértigo), recomendándose iniciar a dosis muy bajas (5 mg nocturnos) y titular lentamente²⁰.
- **Neuromoduladores:** Indicados categóricamente en el fenotipo de hipersensibilidad al reflujo o pirosis funcional superpuesta²¹.
 - **Antidepresivos tricíclicos (ATC):** Amitriptilina, imipramina (10-25 mg nocturnos). Actúan modulando las vías aferentes espinales y normalizando los espacios intercelulares dilatados.
 - **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) / IRSN:** Fluoxetina, citalopram, venlafaxina. De elección si existe comorbilidad psiquiátrica (ansiedad/depresión).

Tabla 2. Farmacoterapia dirigida en fenotipos de síntomas refractarios a IBP

Fenotipo (Diagnóstico MII- pH/MAR)	Fármaco de primera línea	Alternativa / Adyuvante	Dosis sugerida
--	-----------------------------	----------------------------	----------------

ERGE verdadera (AET > 6%)	P-CAB (Vonoprazán) o Dexlansoprazol	Alginatos postprandiales	Vonoprazán 20mg/día; Dexlansoprazol 60mg/día
Reflujo débilmente ácido recurrente	Baclofeno	Procinéticos (si hay MEI asociada)	Baclofeno 5-10mg TID
Hipersensibilidad al reflujo	ISRS (Fluoxetina, Citalopram)	ATC dosis baja nocturna	Fluoxetina 20mg/día; Citalopram 20mg/día
Pirosis Funcional	ATC (Amitriptilina, Nortriptilina)	Melatonina, Gabapentinoides	Amitriptilina 10-25mg/noche

5.3 Modificaciones del estilo de vida

La pérdida de peso (incluso reducciones del 5-10% del IMC) y la elevación de la cabecera de la cama tienen la evidencia más robusta (Nivel GRADE: moderado). Evitar comidas tardías (3 horas previas al decúbito) es fundamental para reducir la carga de reflujo nocturno⁴.

5.4 Opciones Endoscópicas y Quirúrgicas

- **Terapias Endoscópicas:** La funduplicatura transoral sin incisiones (TIF 2.0), la ablación por radiofrecuencia (Stretta) y los métodos de resección mucosa antirreflujo (ARMS/ARMA) ofrecen beneficios en pacientes altamente seleccionados: hernia hiatal < 2 cm, incompetencia del EEI leve-moderada y rechazo o intolerancia a IBP. TIF ha demostrado en metaanálisis recientes mejorar la calidad de vida y reducir el requerimiento de IBP a mediano plazo, aunque el AET rara vez se normaliza por completo^{22 23}.
- **Cirugía Antirreflujo Laparoscópica (Funduplicatura Nissen / Toupet):** Sigue siendo el estándar de oro para el tratamiento invasivo. Selección del paciente: Es imperativa la demostración de AET patológico. Pacientes con respuesta parcial a IBP con predominio de volumen (regurgitación severa), gran hernia hiatal o reflujo no ácido correlacionado sintomáticamente son los candidatos ideales²⁴.

- **Aumento Magnético del Esfínter (LINX):** Dispositivo de cuentas de titanio magnético colocado alrededor del EEI. Muestra eficacia comparable a la funduplicatura, preservando la capacidad de eructar y vomitar, minimizando el síndrome de gas bloat²⁵.
- **Cirugía Bariátrica:** En pacientes con obesidad mórbida (IMC > 35) y ERGE-r, el **Bypass Gástrico en Y de Roux (RYGB)** es la intervención de elección, logrando el control tanto del peso como de los eventos de reflujo. La **gastrectomía en manga (sleeve)** es **desaconsejada** —pero no formalmente contraindicada según las guías SAGES 2021 e IFSO— en presencia de ERGE severa o esofagitis erosiva grado C/D, dada su asociación con empeoramiento del reflujo y riesgo aumentado de Barrett de novo; debe evaluarse caso a caso y discutirse con el paciente²⁶.

Tabla 3. Criterios de derivación a terapia intervencionista (Cirugía/Endoscopia)

Criterios a favor de intervención	Contraindicaciones o señales de alarma
Predominio de síntomas de volumen (regurgitación crónica severa).	Ausencia de evidencia objetiva de reflujo (MII-pH negativa).
Evidencia de hernia hiatal > 3 cm (para cirugía).	Manometría: Acalasia, espasmo esofágico, esclerodermia o ausencia total de contractilidad.
Esofagitis erosiva severa persistente a pesar de IBP a dosis máxima / P-CABs.	Fenotipo exclusivo de pirosis funcional (riesgo de exacerbación de síntomas).
Correlación sintomática positiva con reflujo débilmente ácido durante MII-pH con IBP.	Síntomas predominantemente extraesofágicos sin confirmación mecanicista esofágica.

6. Poblaciones especiales

- **Embarazo:** La progesterona reduce el tono del EEI y el útero grávido altera los gradientes de presión. Los antiácidos y el sucralfato son de primera línea. Los IBP (omeprazol, pantoprazol) se consideran de uso aceptable durante la gestación cuando los síntomas son severos y no responden a

medidas no farmacológicas. Cabe señalar que la FDA eliminó las antiguas categorías de riesgo en embarazo (A/B/C/D/X) en 2015, sustituyéndolas por la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)*, que requiere un resumen narrativo de riesgos. La guía ACG 2022 sobre ERGE respalda el uso de IBP durante el embarazo cuando está clínicamente justificado, priorizando la menor dosis efectiva²⁷.

- **Adulto Mayor:** Presentan mayor prevalencia de motilidad ineficaz, polifarmacia y hernia hiatal. Se debe ser cauteloso con las cirugías derivativas y priorizar la optimización médica y la detección temprana de esófago de Barrett.
- **Manifestaciones extraesofágicas (tos crónica, laringitis, asma):** Las guías AGA 2022 estipulan que no se debe iniciar IBP empírico doble dosis si no hay síntomas típicos acompañantes. El diagnóstico requiere MII-pH previa al tratamiento. Si se documenta reflujo proximal, la cirugía antirreflujo tiene tasas de éxito menores (50-60%) en comparación con las manifestaciones típicas²⁸.
- **Esófago de Barrett:** Los pacientes con ERGE-r y Barrett asociado requieren un control ácido estricto, dado que el fenotipo inflamatorio aumenta el riesgo de progresión a displasia. Se justifica el uso crónico de P-CABs o IBP a dosis altas, evaluando terapia quirúrgica si el reflujo alcalino es incontrolable²⁹.

7. Seguridad a largo plazo de IBP y P-CABs

El impacto mediático sobre la seguridad de los IBP ha generado una "IBP-fobia" injustificada que compromete la adherencia. Múltiples metaanálisis y, de forma destacada, el subestudio de seguridad del ensayo COMPASS (Moayyedi et al., *Gastroenterology* 2019) —que evaluó pantoprazol 40 mg/día vs. placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular estable bajo rivaroxabán/aspirina, durante una mediana de 3 años— han ayudado a contextualizar las asociaciones observacionales previas³⁰. Es importante señalar que **COMPASS no fue diseñado primariamente para evaluar**

desenlaces como demencia, enfermedad renal crónica avanzada o fracturas con potencia estadística específica, aunque sí proporciona la mejor evidencia aleatorizada disponible sobre seguridad global. Los hallazgos pueden resumirse así:

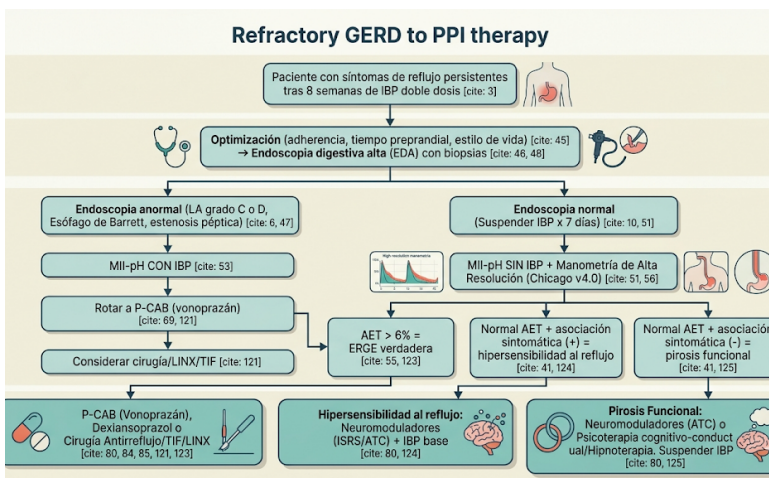
- **Demencia y enfermedad cardiovascular:** No se ha establecido una relación causal en datos aleatorizados; las señales provienen de estudios observacionales con confusión residual significativa.
- **Enfermedad renal crónica:** Existe una asociación epidemiológica débil, posiblemente mediada por nefritis intersticial aguda idiosincrática; el riesgo absoluto es bajo.
- **Infecciones entéricas y *C. difficile*:** La supresión ácida profunda altera el microbioma gástrico, aumentando levemente el riesgo relativo de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) e infecciones entéricas.
- **Riesgo de fracturas / hipomagnesemia:** Solo se recomienda monitoreo anual de magnesio en pacientes con diuréticos concomitantes. No se requiere suplementación rutinaria de calcio.
- **P-CABs:** A largo plazo (> 3 años), inducen niveles de gastrina más altos que los IBP, generando preocupación teórica sobre hiperplasia de células ECL y pólipos de glándulas fúndicas; los datos actuales de seguimiento extendido no evidencian incremento en displasia gástrica o tumores neuroendocrinos clínicamente relevantes³¹.

8. Algoritmo de manejo integrado

Descripción del Algoritmo Clínico (AGA/ACG adaptado):

1. **Síntomas refractarios a IBP a dosis estándar.**
 2. **Optimización:** Corregir adherencia, horario preprandial, dieta, peso. Doblar dosis a BID por 8 semanas.
 3. **Persistencia tras optimización** → Realizar **Endoscopia Digestiva Alta con biopsias escalonadas.**
- **Si la endoscopia evidencia esofagitis severa (LA C/D), Barrett o estenosis péptica:** ERGE-r confirmada por criterios endoscópicos.

- **Realizar MII-pH ON PPI** para caracterizar reflujo residual (ácido, débilmente ácido) y correlación sintomática.
- Rotar a **P-CAB (vonoprazán)** como primera maniobra farmacológica.
- Si persiste refractariedad documentada y el fenotipo lo justifica (regurgitación de volumen, hernia hiatal > 3 cm, AET on-PPI elevado): considerar **cirugía antirreflujo, LINX o TIF 2.0**.
- **Si la endoscopia es normal (ERGE no probada):** Suspender IBP por 7–10 días y realizar **III-pH OFF PPI + Manometría de Alta Resolución**.
 - **AET > 6%:** ERGE confirmada → tratar como ERGE verdadera (P-CAB; valorar cirugía si fenotipo apropiado).
 - **AET normal con correlación sintomática (+):** Hipersensibilidad al reflujo → neuromoduladores (ISRS/ATC) ± IBP base.
 - **AET normal con correlación sintomática (-):** Pirosis funcional → suspender IBP; iniciar neuromoduladores; considerar terapia cognitivo-conductual e hipnoterapia esofágica.



9. Controversias actuales y horizonte terapéutico

El microbioma esofágico es un campo de intensa investigación. Se ha descrito un cambio fenotípico en el esófago inflamado, pasando de un microbioma predominante de bacterias Gram-positivas (tipo I) a Gram-negativas (tipo II) que secretan lipopolisacáridos (LPS) y promueven una cascada inflamatoria mediada por IL-8³². Las intervenciones dirigidas a la disbiosis esofágica (probióticos tópicos) están en fases preclínicas.

Por otro lado, la inteligencia artificial (IA) se está integrando en el análisis de trazados de MII-pH y manometría de alta resolución, automatizando la medición de métricas como el MNBI y reduciendo la variabilidad interobservador en el diagnóstico de MEI y fenotipos limítrofes^{33 34}.

10. Conclusiones y mensajes para la práctica

La ERGE refractaria a IBP es una entidad compleja que demanda un cambio de paradigma: desde la prescripción indefinida y ciega de antisecretores hasta la fenotipificación fisiológica rigurosa.

- **Evitar la inercia clínica:** No asuma que toda pirosis refractaria es reflujo ácido fallido. Piense en EoE, trastornos motores (acalasia oculta) y trastornos funcionales esofágicos.
- **El diagnóstico objetivo es innegociable:** Antes de escalar a cirugía o terapias endoscópicas invasivas, la confirmación de exposición ácida patológica mediante MII-pH y la exclusión de acalasia mediante manometría de alta resolución son éticamente mandatorias.
- **Adopción de nuevas terapias:** La incorporación de vonoprazán y los avances en neuromodulación permiten un manejo personalizado, optimizando las tasas de curación mucosa y minimizando el impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Perlas Clínicas

- Todo paciente con "ERGE refractaria" con disfagia o impactación alimentaria de nueva aparición, independientemente de una endoscopia visualmente normal, debe ser evaluado por Esofagitis Eosinofílica (biopsias obligatorias).
- La regurgitación es un síntoma de volumen. Responde pobremente a IBP, incluso a doble dosis. Su presencia severa y limitante suele ser indicación de terapia de barrera (baclofeno, alginatos, TIF o cirugía antirreflujo).
- En pacientes en quienes se va a descartar ERGE-r mediante pH-impedanciometría OFF PPI, los IBP deben suspenderse por 7 a 10 días completos previos al estudio para evitar falsos negativos por el efecto residual del fármaco.

Errores Frecuentes (Pitfalls)

- Derivar a cirugía antirreflujo empíricamente basado solo en síntomas y una endoscopia que reporta "hernia hiatal leve" o "eritema distal", sin confirmación fisiológica objetiva (pH-metría/manometría). Esto resulta frecuentemente en empeoramiento de la pirosis funcional o desarrollo de disfagia severa post-quirúrgica.

- Escalar IBP indiscriminadamente en presencia de síntomas atípicos puros (ej. carraspera o globus faríngeo) sin reflujo ácido comprobado.
- Interpretar erróneamente la Manometría. La MAR diagnostica trastornos motores, no diagnostica ERGE. Una presión basal del EEI baja no es, por sí sola, indicación quirúrgica.

Viñeta clínica de resolución

Tras evidenciarse refractariedad verdadera a pesar de optimización (AET 7.5%, correlación positiva para eventos débilmente ácidos en MII-pH ON PPI) y documentarse una hernia hiatal por deslizamiento de 4 cm en la endoscopia, el paciente de 48 años se sometió a Manometría de Alta Resolución que descartó acalasia (peristalsis intacta). Se discutió en junta multidisciplinaria, decidiéndose realizar Funduplicatura de Nissen laparoscópica. A los 6 meses de seguimiento posoperatorio, el paciente se encuentra asintomático, sin requerimiento de IBP, con recuperación total del ciclo del sueño y ausencia de regurgitación.

Bibliografía

1. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):55. DOI: 10.1038/s41572-021-00287-w. PMID: 34326345.
2. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, et al. The natural history of gastro-oesophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-9. DOI: 10.1111/dote.12511. PMID: 27241341.
3. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361-371. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616. PMID: 37734911.
4. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007.
5. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-440. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589. PMID: 28232473.

6. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269. PMID: 23853213.
7. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716-726. DOI: 10.1111/jgh.13233. PMID: 26580676.
8. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447-460. DOI: 10.1080/17425255.2018.1461835. PMID: 29620484.
9. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277-288. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.047. PMID: 29037470.
10. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058. DOI: 10.1111/nmo.14058. PMID: 33373111.
11. Mittal RK, Hong SJ, Bhargava V. Longitudinal muscle dysfunction in achalasia esophagus and its relevance. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):126-136. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.2.126. PMID: 23667744.
12. Woodland P, Sifrim D. The refluxate: the impact of its magnitude, composition and distribution. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(6):861-871. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.09.002. PMID: 21126699.
13. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368-1379. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012. PMID: 27144625.
14. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984-994.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025. PMID: 35123084.
15. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009. PMID: 30009819.
16. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1-15. DOI: 10.1111/nmo.13067. PMID: 28370768.
17. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):247-253. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.021. PMID: 22155560.

18. Scarpignato C, Hunt RH. Potassium-Competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. *Curr Gastroenterol Rep.* 2024;26(11):273-293. DOI: 10.1007/s11894-024-00939-3. PMID: 39145848.
19. Laine L, DeVault K, Katz P, Mitev S, Lowe J, Hunt B, Spechler S. **Vonoprazan Versus Lansoprazole for Healing and Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis: A Randomized Trial.** *Gastroenterology.* 2023;164(1):61-71. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.041. PMID: 36228734.
20. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:307805. DOI: 10.1155/2014/307805. PMID: 24693283.
21. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1140-1171.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.279. PMID: 29274869.
22. Testoni PA, Mazzoleni G, Testoni SGG. Transoral incisionless fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: Techniques and outcomes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(2):179-189. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i2.179. PMID: 27158534.
23. Inoue H, Ito H, Ikeda H, et al. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):346-351. PMID: 25330784.
24. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, et al. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010;24(11):2647-2669. DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8. PMID: 20725747.
25. Bell R, Lipham J, Louie BE, et al. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1736-1743.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.056. PMID: 31518717.
26. Felsenreich DM, Kefurt R, Schermann M, et al. Reflux, Sleeve Dilation, and Barrett's Esophagus after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Long-Term Follow-Up. *Obes Surg.* 2017;27(12):3092-3101. DOI: 10.1007/s11695-017-2748-9. PMID: 28593484.
27. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(2):267-283. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.005. PMID: 27261898.
28. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1018-1029. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.001. PMID: 29427733.

29. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559-587. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680. PMID: 35354777.
30. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682-691.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056. PMID: 31152740.
31. Cheng Y, Liu J, Tan X, et al. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):19-28. DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5. PMID: 32107677.
32. Park CH, Lee SK. Exploring Esophageal Microbiomes in Esophageal Diseases: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(2):171-179. DOI: 10.5056/jnm19240. PMID: 32235026.
33. Kou W, Carlson DA, Baumann AJ, et al. A deep-learning-based unsupervised model on esophageal manometry using variational autoencoder. *Artif Intell Med*. 2022;132:102371. DOI: 10.1016/j.artmed.2022.102371. PMID: 36207079.
34. Rogers BD, Patel A, Wang D, Sayuk GS, Gyawali CP. Higher Esophageal Symptom Burden in Obese Subjects Results From Increased Esophageal Acid Exposure and Not From Dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1719-1726. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.019. PMID: 31442598.
35. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302-318. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.049. PMID: 28827081.

Infecciones de Tejidos Blandos

Esteban Sebastian Vaca Auz

1. Introducción y Epidemiología

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB), también denominadas en la literatura anglosajona como SSTI (*Skin and Soft Tissue Infections*), representan uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias y atención primaria a nivel global. Constituyen un espectro heterogéneo de entidades que varían desde cuadros superficiales y autolimitados, como el impétigo, hasta emergencias médicas fulminantes, como la fascitis necrotizante [1].

La carga global de las IPTB ha experimentado un incremento sostenido en las últimas dos décadas. En Estados Unidos, se estima que generan más de 3 millones de visitas a urgencias anualmente [2]. En Latinoamérica, la situación es igualmente alarmante, agravada por sistemas de salud fragmentados y una alta prevalencia de comorbilidades no controladas. Las tendencias de hospitalización en la región muestran un aumento en la duración de la estancia hospitalaria y en los costos asociados, principalmente impulsados por el fracaso del tratamiento empírico inicial y la necesidad de intervenciones quirúrgicas [3].

El panorama epidemiológico cambió radicalmente a finales de los años 90 con la emergencia del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario (SARM-CA). A diferencia de su contraparte nosocomial (SARM-HA), el SARM-CA afecta predominantemente a individuos jóvenes y sin factores de riesgo clásicos para adquisición en el cuidado de la salud [4]. En América Latina, diversos estudios multicéntricos documentan que SARM causa entre el 20% y el 40% de las IPTB purulentas que requieren hospitalización, con clonas específicas diseminándose regionalmente (ej. clon USA300 variante latinoamericana) [5].

Los factores de riesgo contemporáneos han modificado la historia natural de estas infecciones. La pandemia de obesidad y diabetes mellitus, el envejecimiento poblacional y el incremento en el uso de terapias inmunosupresoras (incluyendo agentes biológicos anti-TNF e inhibidores de JAK) predisponen a infecciones más severas, recurrentes y por gérmenes atípicos. Asimismo, la crisis de los opioides y el uso de drogas intravenosas han disparado la incidencia de abscesos profundos, bacteriemias secundarias y endocarditis asociadas a IPTB [6].

2. Clasificación Actualizada

La heterogeneidad de las IPTB exige sistemas de clasificación estandarizados que guíen la toma de decisiones clínicas y el diseño de ensayos clínicos.

Clasificación de la IDSA 2014:

Las guías de práctica clínica de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) estratifican las IPTB basándose en dos ejes fundamentales: la presencia o ausencia de purulencia y la severidad clínica del cuadro (Tabla 1) [7].

- **Infecciones purulentas:** Incluyen forúnculos, ántrax y abscesos. Son causadas casi exclusivamente por *S. aureus* (sensible o resistente a meticilina).
- **Infecciones no purulentas:** Comprenden la celulitis, erisipela y fascitis necrotizante. Tradicionalmente atribuidas a estreptococos beta-hemolíticos (principalmente *Streptococcus pyogenes*).
- **Severidad:** Se clasifica en leve (terapia ambulatoria oral), moderada (infección sistémica sin inestabilidad) y severa (falla a la incisión y drenaje o terapia oral, inestabilidad hemodinámica, o sospecha de infección profunda/necrotizante) (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad; 1A).

Tabla 1. Clasificación IDSA de las Infecciones de Piel y Tejidos Blandos [7]

Severidad	Purulentas (Generalmente <i>S. aureus</i>)	No Purulentas (Generalmente <i>Streptococcus spp.</i>)
Leve	Absceso sin signos de toxicidad sistémica.	Celulitis/erisipela sin toxicidad sistémica.
Moderada	Absceso con signos sistémicos de infección*.	Celulitis/erisipela con signos sistémicos*.
Severa	Fracaso a incisión/drenaje o antibiótico oral, SIRS o inmunosupresión.	Falla a terapia oral, SIRS, inmunosupresión, signos clínicos de infección profunda/necrotizante.

**Signos sistémicos: Temperatura >38°C o <36°C, taquicardia >90 lpm, taquipnea >24 rpm, leucocitos >12,000 o <4,000/μL.*

Clasificación de la FDA (ABSSSI):

Para estandarizar los ensayos clínicos de nuevos antimicrobianos, la FDA introdujo el término ABSSSI (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*). Se definen como celulitis/erisipela, abscesos cutáneos mayores e infecciones de heridas con un área de eritema de al menos 75 cm² (medida por el producto de su largo y ancho máximos) [8].

Clasificación Anatómica y Estratificación de Riesgo para Fascitis Necrotizante:

Anatómicamente, se dividen en superficiales (epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo) y profundas (fascia, músculo). Para diferenciar una celulitis severa de una infección necrotizante (NSTI), Wong et al. desarrollaron el Score LRINEC (*Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*) (Tabla 2) [9].

Tabla 2. Score LRINEC para Fascitis Necrotizante [9]

Variable de Laboratorio	Valor	Puntos
PCR (mg/L)	< 150 / ≥ 150	0 / 4
Leucocitos (x10 ³ /μL)	< 15 / 15-25 / > 25	0 / 1 / 2
Hemoglobina (g/dL)	> 13.5 / 11-13.5 / < 11	0 / 1 / 2
Sodio (mEq/L)	≥ 135 / < 135	0 / 2
Creatinina (mg/dL)	≤ 1.41 / > 1.41	0 / 2
Glucosa (mg/dL)	≤ 180 / > 180	0 / 1
Interpretación: ≥ 6 puntos: Alta sospecha de fascitis necrotizante (VPP 92% en estudio original de Wong 2004; validaciones externas posteriores reportan VPP cercano al 57%).		

CONTROVERSIA ACTUAL: El verdadero valor del Score LRINEC

Múltiples validaciones externas recientes han demostrado que el Score LRINEC tiene una sensibilidad inaceptablemente baja para descartar NSTI, con una sensibilidad agrupada cercana al 50% (rango 36–77% según la cohorte estudiada en metaanálisis recientes). Un LRINEC < 6 *no debe* retrasar la exploración quirúrgica si la sospecha clínica es alta. Además, su rendimiento disminuye significativamente en pacientes inmunocomprometidos y en aquellos con enfermedad renal crónica basal [10, 11].

3. Microbiología y Mecanismos de Resistencia

El abordaje etiológico empírico debe basarse en el reconocimiento de patrones patogénicos según el escenario clínico.

Patógenos por escenario clínico:

- **Comunitario no complicado:** *S. pyogenes* (Estreptococo del Grupo A - EGA), seguido de *S. aureus*.
- **Comunitario purulento:** *S. aureus* (SARM-CA predominante en muchas áreas).
- **Nosocomial / Post-quirúrgico:** SARM-HA, bacilos Gram negativos (BGN) incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterococcus spp.*
- **Exposiciones específicas:** Mordedura de perro/gato: *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga canimorsus*.
 - Mordedura humana: *Eikenella corrodens*, flora oral anaerobia (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*).
 - Agua dulce: *Aeromonas hydrophila*.
 - Agua salada: *Vibrio vulnificus* (altamente letal en cirróticos), *Mycobacterium marinum*.
 - Manipulación de carne/pescado: *Erysipelothrix rhusiopathiae* [12].

SARM-CA y Factores de Virulencia:

El SARM-CA suele portar el casete estafilocócico cromosómico *mec* (SCCmec) tipo IV o V, que le confiere resistencia a los betalactámicos, pero preserva susceptibilidad a muchos antibióticos no betalactámicos (clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol). Su característica patogénica clave es la producción de la **leucocidina de Panton-Valentine (PVL)**, una citotoxina formadora de poros que lisa neutrófilos e induce severa necrosis tisular, explicando la alta propensión a formar abscesos masivos [13].

Por otro lado, *S. pyogenes* (EGA) posee la proteína M (propiedades antifagocíticas) y produce exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (SpeA, SpeB, SpeC), que actúan como "superantígenos". Estos

cruzan directamente el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II con el receptor del linfocito T sin procesamiento intracelular, desencadenando una liberación masiva de citocinas ("tormenta de citocinas") y provocando el Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico [14].

Datos de Resistencia Regional:

Según los últimos reportes de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) y OPS, la resistencia de *S. aureus* a clindamicina (tanto intrínseca como inducible - test D positivo) ha superado el 15-20% en varios países sudamericanos, lo que obliga a reconsiderar su uso empírico en infecciones graves. Adicionalmente, las tasas de BGN productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en infecciones de pie diabético superan el 30% en centros de referencia [15].

4. Cuadros Clínicos Específicos

4.1 Infecciones Superficiales y Purulentas

- **Impétigo:** Infección epidérmica común en niños. La variante costrosa (costras melicéricas) es mixta (*S. pyogenes* y *S. aureus*); la variante bullosa es producida por cepas de *S. aureus* que secretan toxinas exfoliativas (ET-A y ET-B) que clivan la desmogleína-1 [16].
- **Ectima:** Similar al impétigo pero penetra hasta la dermis, formando úlceras en "sacabocados" con costras necróticas.
- **Absceso cutáneo, Foliculitis, Forúnculo y Ántrax (Carbunco):** Son parte del espectro purulento estafilocócico. El ántrax estafilocócico representa un conglomerado de forúnculos interconectados que drenan por múltiples tractos sinusales; requiere drenaje amplio [7].

4.2 Erisipela y Celulitis

- **Erisipela:** Infección de la dermis superficial con compromiso linfático prominente. Clínica distintiva: inicio abrupto, bordes

elevados y *nítidamente demarcados* del tejido sano, piel en "piel de naranja". Causada clásicamente por EGA.

- **Celulitis:** Infección de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo. Bordes *mal definidos* que se expanden progresivamente. Indolente en su instauración respecto a la erisipela.

PERLA CLÍNICA: Los "Mimetizadores" (*Mimics*) de Celulitis

Hasta un 30% de los pacientes ingresados por celulitis de miembros inferiores padecen realmente otra entidad (pseudocelulitis) [17]. La **dermatitis de estasis** es el mimetizador más frecuente: sospecharla si hay compromiso *bilateral* (la celulitis bilateral es extraordinariamente rara), ausencia de fiebre, y mejoría rápida con elevación del miembro. Otros incluyen: trombosis venosa profunda (TVP), eritema migrans (Lyme), gota aguda y dermatitis de contacto.

4.3 Infecciones de Heridas Quirúrgicas (SSI)

Según los CDC, se clasifican en superficiales (piel y subcutáneo), profundas (fascia y músculo) y de órgano/espacio. Ocurren dentro de los 30 días post-operatorios (o hasta 90 días si hay implante). El manejo exige apertura de la herida, cultivos de tejido profundo e inicio de antibióticos solo si hay eritema circundante >5 cm o signos sistémicos [18].

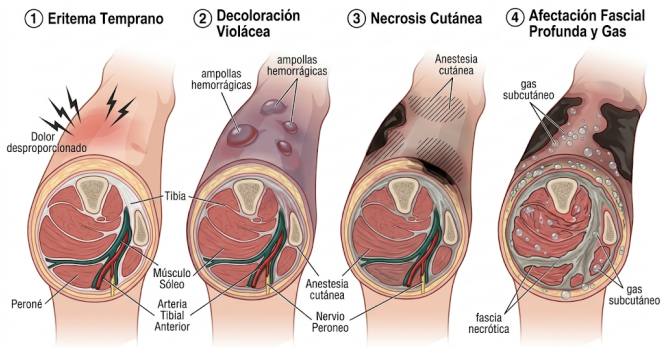
4.4 Infecciones de Tejidos Blandos Necrotizantes (NSTI)

Condiciones letales que requieren un alto índice de sospecha. Se dividen patogénicamente en:

- **Tipo I (Polimicrobiana):** Representa el 70-80% de los casos. Afecta principalmente a pacientes diabéticos o ancianos. Involucra flora mixta: anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium*), enterobacterias y cocos Gram positivos. Incluye la **Gangrena de Fournier** (fascitis perineal/escrotal) y la fascitis cervical profunda (Angina de Ludwig).
- **Tipo II (Monomicrobiana):** Usualmente causada por EGA (a

menudo asociada a shock tóxico) o SARM. Ocurre en individuos jóvenes, sanos, tras traumas menores (incluso contusos).

- **Tipo III (Gangrena Gaseosa/Mionecrosis Clostridial):** Infección fulminante del músculo esquelético por *Clostridium perfringens* tras trauma penetrante o *C. septicum* de forma espontánea (altamente asociado a cáncer de colon).



- **Clinica de alarma:** Dolor desproporcionado (síntoma precoz), rápida progresión, ampollas hemorrágicas, anestesia cutánea (destrucción de nervios periféricos), crepitación (gas en tejidos) y shock temprano [19].

4.5 Pie Diabético Infectado

Es una de las principales causas de amputación no traumática. La patogenia es triádica: neuropatía, isquemia e inmunopatía. Las directrices IWGDF/IDSA 2023 establecen que el diagnóstico de infección es *clínico* (presencia de ≥ 2 signos de inflamación clásica o secreción purulenta).

Tabla 3. Clasificación IWGDF/IDSA 2023 para Infección de Pie Diabético [20]. Nota: la guía vigente 2023 emplea la terminología descriptiva "no infectada / leve / moderada / severa"; los grados numéricos 1–4 se conservan en esta tabla con fines docentes y por equivalencia con la nomenclatura IDSA 2012.

Grado	Perfil Clínico	Definición
1	No infectado	Ausencia de síntomas o signos de infección.
2	Leve	Infección local limitada a piel/ subcutáneo. Eritema >0.5 cm pero ≤2 cm alrededor de la úlcera.
3	Moderada	Infección local extensa. Eritema >2 cm, o infección de estructuras profundas (absceso, osteomielitis, artritis séptica, fascitis), <i>sin</i> signos de SIRS.
4	Severa	Infección local (cualquier grado) <i>con</i> signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

5. Aproximación Diagnóstica

El diagnóstico de las IPTB es eminentemente clínico. Sin embargo, las pruebas de laboratorio e imagen son vitales en infecciones moderadas/severas para identificar la etiología, delinear la extensión anatómica y determinar intervenciones quirúrgicas.

Microbiología:

- **Hemocultivos:** Tienen un rendimiento pobre en celulitis no complicada (<5%), pero deben solicitarse en infecciones severas, fascitis necrotizante, inmunocompromiso, mordeduras animales severas o inmersión acuática (Grado 1B) [7].
- **Cultivos de tejido:** El hisopado superficial de úlceras o tejido necrótico está proscrito (solo aísla flora colonizante). El estándar de oro es el cultivo de tejido profundo obtenido durante el desbridamiento o biopsia (con sacabocados o

curetaje) tras limpieza quirúrgica exhaustiva [21].

- **Aspirado con aguja fina:** De la zona de mayor inflamación en celulitis o del borde de avance; tiene un rendimiento moderado (20-30%) pero puede ser útil si se sospecha un germen atípico.

Imágenes Diagnósticas:

- **Ecografía a la cabecera del paciente (POCUS):** Herramienta revolucionaria. Permite distinguir celulitis (imagen en "empedrado" o *cobblestone*, que representa edema en la grasa subcutánea) de un absceso (colección hipoeoica/anecoica con refuerzo acústico posterior), modificando la conducta clínica en hasta un 50% de los casos dudosos [22].
- **Tomografía Computarizada (TC):** La TC con contraste es la imagen de elección inicial para evaluar extensión profunda, abscesos ocultos e infecciones necrotizantes. La presencia de gas a lo largo de los planos fasciales es patognomónica de NSTI, aunque su ausencia no la descarta.
- **Resonancia Magnética (RM):** Tiene la mayor sensibilidad (90-100%) para NSTI y osteomielitis subyacente. Sin embargo, el tiempo requerido para su realización a menudo retrasa la cirugía, por lo que su uso se reserva para pacientes hemodinámicamente estables con diagnóstico incierto o sospecha de osteomielitis espinal/pélvica secundaria [23].

Biomarcadores y Estratificación de Riesgo:

La Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) ayudan a discriminar infecciones bacterianas de mimetizadores inflamatorios y a guiar la duración del tratamiento. Un lactato sérico > 2 mmol/L es un marcador de hipoperfusión celular que exige reanimación hídrica agresiva según las guías *Surviving Sepsis Campaign 2021* [24]. En urgencias, herramientas como el qSOFA (FR ≥ 2 , alteración del estado mental [Glasgow ≤ 14], PAS ≤ 100) y el SOFA completo son esenciales para definir ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

6. Tratamiento Antimicrobiano

El pilar del manejo médico es una adecuada selección antibiótica empírica basada en la severidad clínica, el riesgo de SARM y las características del huésped, seguida de desescalamiento dirigido por cultivos.

Duración de la terapia: Históricamente dictada por dogma (10-14 días), estudios aleatorizados modernos y la iniciativa DOTS (*Duration of Therapy for Shortening*) han demostrado categóricamente que **5 a 7 días** son suficientes para la gran mayoría de celulitis y abscesos no complicados si hay mejoría clínica (Grado 1A). Prolongar innecesariamente no mejora la curación y aumenta el riesgo de disbiosis e infección por *C. difficile* [25].

Cuándo cubrir SARM empíricamente:

La IDSA y la WSES recomiendan cobertura empírica anti-SARM en celulitis *no purulenta* SOLO si el paciente tiene: trauma penetrante, infección por uso de drogas IV, SIRS/Sepsis, o infección concurrente en otra localización. Para las infecciones purulentas, la cobertura anti-SARM empírica es obligatoria [7, 26].

Nuevos Antibióticos - Lipogluco péptidos y otros:

La farmacoterapia ha avanzado con la llegada de lipogluco péptidos de acción prolongada (*Dalbavancina* y *Oritavancina*). Tienen vidas medias que superan los 10 días, permitiendo el tratamiento de ABSSSI con una **dosis única endovenosa**. Esto evita la hospitalización de pacientes estables que solo requieren antibiótico IV, reduciendo drásticamente los costos (Grado 1B) [27]. *Tedizolid* (oxazolidinona) ofrece un perfil de seguridad superior a linezolid (menos mielosupresión, menos interacciones serotoninérgicas) con curso de 6 días. *Delafoxacino* es la única fluoroquinolona con potente actividad anti-SARM y cobertura amplia para BGN y anaerobios [28].

Tabla 4. Esquemas Antimicrobianos Recomendados [7, 20, 26, 29]

Escenario Clínico	Tratamiento de Elección	Alternativas / Consideraciones	Duración
Infección Leve (VO) (Celulitis típica)	Cefalexina 500mg c/6h o Amoxicilina/ Clavulánico 875/125mg c/12h	Alérgicos a betalactámicos: Clindamicina 300-450mg c/8h o Macrólido (si resistencia local baja).	5-7 días
Purulenta Leve (VO) (Sospecha SARM-CA)	TMP-SMX 1-2 tab forte c/12h o Doxiciclina 100mg c/12h	Clindamicina (verificar Test D). Linezolid 600mg c/12h.	5-7 días
Severa / Hospitalizado IV (Riesgo SARM)	Vancomicina IV (objetivo AUC/ MIC 400–600 mg·h/L, asumiendo MIC de 1 mg/L) o Daptomicina 4-6 mg/kg/día IV	Linezolid 600mg c/12h IV/VO. Ceftarolina 600mg c/12h IV.	7-14 días
Fascitis Necrotizante (Polimicrobiana Empírica)	Meropenem 1g c/8h IV + Vancomicina IV + Clindamicina 900mg c/8h IV	Piperacilina/ Tazobactam 4.5g c/6h IV + Vancomicina + Clindamicina (rol antitoxina).	14-21 días (post último debridamiento)
Pie Diabético Severo	Pip/Tazo IV + Vancomicina IV	Ertapenem + Linezolid (si no hay sospecha de <i>Pseudomonas</i>).	Según cirugía/osteomielitis
Mordedura (Perro/Gato/Humano)	Amoxicilina/ Clavulánico VO o Ampicilina/ Sulbactam IV	Levofloxacin + Metronidazol (si alergia grave a penicilina).	7-14 días

PERLA CLÍNICA: La Clindamicina en Fascitis y Shock Tóxico

En infecciones severas por EGA (*S. pyogenes*) y estafilococos productores de toxinas, el uso empírico de Clindamicina sumado al betalactámico (ej. Penicilina o Meropenem) es crucial. A diferencia de los betalactámicos (que actúan en la pared celular y dependen del crecimiento bacteriano activo - efecto inóculo de Eagle), la clindamicina inhibe la subunidad ribosomal 50S, bloqueando directamente la síntesis de **superantígenos** y enzimas como la proteína M independientemente del inóculo bacteriano (Grado 1B) [30].

7. Manejo Quirúrgico y Multidisciplinario

La piedra angular en el tratamiento de los abscesos moderados/severos y de todas las NSTI es el **control del foco quirúrgico**.

- **Fascitis Necrotizante:** El desbridamiento quirúrgico amplio, agresivo y de emergencia (idealmente dentro de las primeras 6-12 horas desde la sospecha) es el factor independiente más importante para la supervivencia. La cirugía no debe retrasarse por estudios de imagen. Usualmente se requieren exploraciones secuenciales ("second look") cada 24-48 horas hasta asegurar viabilidad tisular completa (Recomendación fuerte, evidencia moderada; 1B) [31].
- **Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV):** Su uso en el Síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico se basa en la neutralización de los superantígenos. Aunque los grandes ensayos aleatorizados carecen de poder estadístico suficiente, metaanálisis recientes sugieren un beneficio en reducción de mortalidad cuando se usa tempranamente a dosis de 1-2 g/kg (Grado 2B) [32].
- **Terapia de Presión Negativa (VAC):** Tras la fase aguda y con un lecho herida limpio, los sistemas de cierre asistido por vacío promueven la angiogénesis, reducen el edema tisular y preparan el lecho para injertos cutáneos o cierres por segunda intención [33].

8. Poblaciones Especiales

- **Inmunocomprometidos y Neutropénicos:** Tienen un abanico patogénico diferencial. Es clásico el *Ectima gangrenoso* por *Pseudomonas aeruginosa* (máculas indoloras que evolucionan a pústulas hemorrágicas y úlceras gangrenosas, secundarias a vasculitis bacteriana embólica). En pacientes bajo quimioterapia o terapia biológica (anti-TNF, rituximab), las IPTB pueden tener una presentación sutil sin signos clásicos de inflamación aguda, retrasando el diagnóstico [34]. Es mandatoria la cobertura amplia anti-pseudomónica temprana.
- **Enfermedad Renal Crónica (ERC) y Diálisis:** Las fistulas arteriovenosas y los catéteres de hemodiálisis son puertas de entrada frecuentes para SARM, con alto riesgo de bacteriemia concomitante. La dosificación de antibióticos (especialmente vancomicina y betalactámicos) debe ajustarse por Tasa de Filtración Glomerular o administrarse post-diálisis guiada por monitoreo terapéutico de drogas (TDM) [35].
- **Embarazo:** La amoxicilina, cefalosporinas y clindamicina son seguras. Las fluoroquinolonas y tetraciclinas (doxiciclina) están contraindicadas (teratogénesis cartilaginosa y dental, respectivamente). Trimetoprim debe evitarse en el primer trimestre (antagonista de folatos) [36].

9. Prevención, Recurrencia y Seguimiento

Las celulitis e infecciones por SARM tienen tasas de recurrencia alarmantes (hasta el 30-40% en un año).

- **Descolonización de SARM:** Para pacientes con abscesos recurrentes a pesar de las medidas de higiene, se recomienda un protocolo de 5 días con pomada de mupirocina nasal al 2% dos veces al día y lavados corporales diarios con clorhexidina al 4%. Es imperativo descontaminar también a los contactos domiciliarios y fómites [37].
- **Profilaxis en Celulitis Recurrente:** Los ensayos clínicos PATCH I y II demostraron que en pacientes con ≥ 3 a 4

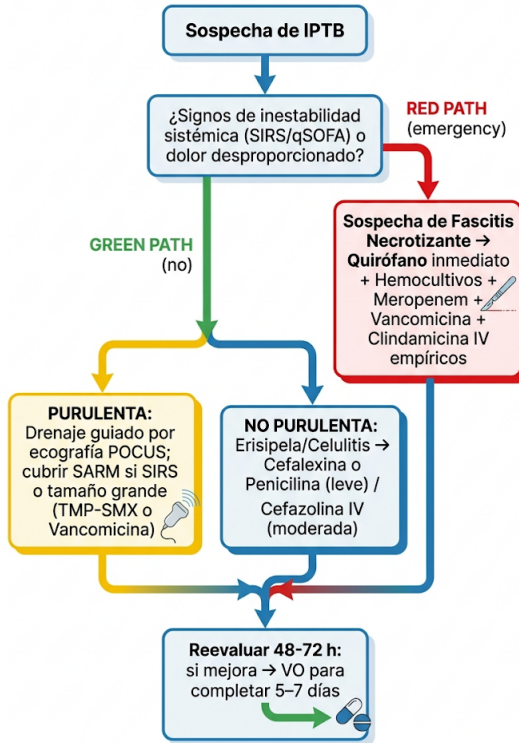
episodios de celulitis de miembros inferiores al año, la profilaxis con **Penicilina V potásica** 250 mg VO cada 12 horas (o Penicilina G benzatínica 1.2 millones U IM mensual) reduce significativamente la tasa de recurrencia mientras se administra, aunque el efecto protector disminuye al suspender el tratamiento. La piedra angular preventiva sigue siendo el control del edema crónico mediante medias de compresión y el tratamiento agresivo del tinea pedis (puerta de entrada interdigital) [38].

10. Puntos Clave y Algoritmo Final

1. La gran mayoría de las IPTB no purulentas son estreptocócicas, y las purulentas son estafilocócicas (asumir SARM-CA en abscesos hasta no probar lo contrario).
2. El diagnóstico clínico impera; la erisipela se delimita claramente, la celulitis es difusa.
3. Descartar siempre "mimetizadores", especialmente la dermatitis de estasis venosa en cuadros bilaterales indolores de extremidades inferiores.
4. La ecografía *POCUS* a pie de cama es vital para diferenciar celulitis de abscesos profundos no evidentes a la palpación.
5. El Score LRINEC tiene baja sensibilidad; si la clínica sugiere fascitis necrotizante (dolor desproporcionado, shock, crepitación), la interconsulta quirúrgica debe ser inmediata, sin esperar tomografía o laboratorios.
6. En fascitis y shock tóxico, combinar penicilinas con clindamicina inhibe la síntesis de superantígenos.
7. Los esquemas cortos (5-7 días) son efectivos y recomendados para la celulitis no complicada, evitando toxicidades y resistencias.
8. Nuevos lipogluco péptidos (dalbavancina/oritavancina) evitan hospitalizaciones con una dosis única IV.
9. Las recurrencias de celulitis de miembros inferiores requieren tratar la tiña pedis, compresión venosa y considerar profilaxis

prolongada con penicilina.

10. El control glucémico es indispensable para el pronóstico y cierre de la herida en el pie diabético infectado.



Bibliografía

1. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, Zilberberg MD. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in the United States. Clin Infect Dis. 2019;68(Suppl 3):S193-S199. DOI: 10.1093/cid/ciz002.
2. Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. Arch Intern Med. 2008;168(14):1585-91. PMID: 18663161.
3. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(6):519-28.

PMID: 22359021.

4. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:252. DOI: 10.1186/1471-2334-13-252.
5. Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(4):304-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.005.
6. Hulscher ME, Schouten JA, Grol RP. Management of skin and soft-tissue infections: challenges and progress. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):e45-e55.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52. PMID: 24973422. (Guía Histórica Obligatoria).
8. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):657-68.
9. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1535-41. PMID: 15241098.
10. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Necrotizing Soft Tissue Infection: Diagnostic Accuracy of Physical Examination, Imaging, and LRINEC Score: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg.* 2019;269(1):58-65. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002774.
11. Tarricone A, Mata K, Gee A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of LRINEC Score for Predicting Upper and Lower Extremity Necrotizing Fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2022;61(2):384-389. PMID: 34657810. DOI: 10.1053/j.jfas.2021.09.015.
12. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJC. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med.* 1999;340(2):85-92.
13. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):43-54. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70238-4.
14. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011;364(7):648-55. (Contexto toxigénico de estreptococos).
15. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe Anual de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA). Washington, D.C.: OPS; 2022.

16. Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, et al. The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136789.
17. Weng QY, Raff AB, Cohen JM, et al. Costs and Consequences Associated With Misdiagnosed Lower Extremity Cellulitis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(2):141-146. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.3816.
18. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784-791.
19. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg*. 2014;51(8):344-62.
20. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). *Clin Infect Dis*. 2023;78(2):e1-e23. PMID: 38153105. (Obligatoria).
21. Burner E, Henderson SO, Burke G, et al. Inadequate Diagnostic Practices Drive Missed Diagnostics in Skin and Soft Tissue Infections. *J Emerg Med*. 2020;59(5):715-722.
22. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, Tomaszewski CA. The effect of soft-tissue ultrasound on the management of cellulitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13(4):384-8.
23. Malghem J, Lecouvet FE, Omoumi P, Maldague BE, Vande Berg BC. Necrotizing fasciitis: contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):146-50.
24. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. (Obligatoria).
25. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1669-74.
26. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/SIS-E guidelines: diagnosis and management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2022;17(1):3. PMID: 35428358. (Obligatoria).
27. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):1849-55.
28. O'Riordan W, McManus A, Teras J, et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):657-666.

29. Daum RS, Haldeman MS, Boyle-Vavra S, et al. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2545-2555.
30. Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production, and host response. *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 1:S20-4.
31. Gelbard MK, et al. Early Surgical Debridement in Necrotizing Soft Tissue Infections is Associated with Improved Survival. *J Am Coll Surg.* 2018;227(1):1-10.
32. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1434-1436.
33. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):563-76.
34. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93.
35. Nolin TD, Aronoff GR, Fissell WH, et al. Pharmacokinetic assessment in patients receiving continuous RRT: perspectives from the Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(1):159-64.
36. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):1052-62.
37. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers. *N Engl J Med.* 2019;380(7):638-650.
38. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1695-703. DOI: 10.1056/NEJMoal206300. (PATCH II Trial). Mason JM, Thomas KS, Crook AM, et al. Prophylactic antibiotics to prevent cellulitis of the leg: economic analysis of the PATCH I & II trials. *PLoS One.* 2014;9(2):e82694. DOI: 10.1371/journal.pone.0082694. (PATCH I).

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9907-801-47-7**

Velseris Manta, Ecuador

Mayo 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.