

**Agustín Caraballo Sierra**  
**Marcos Troccoli Hernández**

# **TERAPÉUTICA EN MEDICINA INTERNA**

**TOMO I**



**José R. Cedeño Morales**  
**Adrianna Bettiol M.**

# **Terapéutica en Medicina Interna**

## Tomó I

Agustín **Caraballo Sierra**  
Marcos **Troccoli Hernández**

**Terapéutica en Medicina Interna**  
Tomo I

Título de la obra: **Terapéutica en Medicina interna**  
**Tomo I**

**Editores:** José Agustín **Caraballo Sierra**, MD, PhD, Internista. Profesor de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela,

Marcos **Troccoli Hernández**, MD, FACP, Médico internista. Director del postgrado de Medicina Interna. Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. Caracas - Venezuela

**Coeditores:** José R. **Cedeño Morales**, MD. Internista - Infectólogo. Profesor de Medicina. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto-Venezuela.

Adrianna **Bettiol M.** MD, Internista. Profesor de Medicina. Universidad de Los Andes. Extension San Cristóbal, estado Táchira - Venezuela.

Colección: Ciencias de la Salud

Serie: Medicina

1ª edición. 1991

2ª edición. 1995

3ª edición. 2004

1ª reimpresión de la 3ª edición. Corregida y actualizada. 2005

4ª edición. 2015

Reservados todos los derechos

© Agustín Caraballo Sierra

© Marcos Troccoli Hernández

Hecho el depósito de ley

Depósito legal LF ME2016000019

ISBN 978-980-12-8891-6

A los estudiantes de medicina, a los médicos noveles  
y a nuestros pacientes, que nos enseñan diariamente  
sobre las enfermedades. Al pilar omnipresente de la familia.

Al doctor *Carlos Chalbaud Zerpa* (+), pionero de esta  
*Terapéutica en Medicina Interna* y ejemplo  
para las futuras generaciones de escritores médicos.

Hoy en día poseemos instrumentos de precisión en número cada vez mayor, con los cuales nosotros y nuestros asistentes del hospital, a un costo no revelado, hacemos pruebas y observaciones. En su gran mayoría, estas son simplemente suplementarias y de ningún modo comparables al estudio cuidadoso del enfermo cuando lo lleva a cabo un observador sutil que sabe emplear sus ojos, oídos, dedos y unos pocos instrumentos auxiliares.

*Harvey Cushing (1869-1939)*

## COLABORADORES

**ARNALDO ACOSTA.** Médico endocrinólogo. Profesor de Medicina. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. Estado Falcón

**ZAIDA ALBARRACÍN.** Médico gastroenterólogo. Oregon Health Sciences University. Or, USA.

**HILARIÓN ARAUJO UNDA.** Médico neurólogo. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Coordinador del Postgrado y jefe de la unidad de Neurología del Hospital Universitario de Los Andes. Coordinador del Programa de Movimientos Anormales y de Neurología. Mérida. Estado Mérida.

**TRINO BAPTISTA.** Médico psiquiatra. Profesor titular jubilado. Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.

**RAFAEL BARILLAS ARAUJO.** Médico internista. Docente del postgrado de Medicina Interna del Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas.

**LUISA BETANCOURT DE ADARMES †.** Médico internista reumatólogo. Profesora de la Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.

**ADRIANNA A. BETTIOL MENEGALDO.** Médico internista. Profesora de la Universidad de Los Andes. Hospital Central. San Cristóbal. Estado Táchira.

**MORELLA BOUCHARD.** Médico internista inmunólogo clínico. Profesora de la Universidad de Los Andes. Instituto de Inmunología Clínica. Mérida. Estado Mérida.

- 
- MARÍA OLGA BRAVO ACOSTA.** Médico internista neumonólogo. Profesora de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. Estado Falcón.
- MANUEL CAMEJO.** Médico internista endocrinólogo. Docente de la Escuela de Medicina “Doctor Luis Razetti” (UCV). Hospital Universitario de Caracas.
- JOSÉ AGUSTÍN CARABALLO SIERRA.** Profesor titular emérito en la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Médico internista adjunto ad honorem de la Unidad de Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- YOHAMA CARABALLO ARIAS.** Médico especialista en Medicina Ocupacional. Profesora agregada de la Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela
- CARLOS GUILLERMO CÁRDENAS D.** Jefe del Postgrado de cardiología. Profesor de la Universidad de Los Andes.
- JOSÉ R. CEDEÑO MORALES.** Médico internista infectólogo. Profesor del Dpto. de Medicina. Decanato de Medicina de la Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Barquisimeto. Lara.
- JORGE A. CEDEÑO TABORDA.** Médico endocrinólogo coordinador de la sección de Endocrinología Ginecológica del Centro de Investigaciones UNILIME. Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” Coordinador de la Consulta de Osteoporosis en Hombre (UNILIME). Valencia. Estado Carabobo.
- NATHALIE CHACÓN FONSECA.** Médico inmunólogo. Profesora de la Universidad Central de Venezuela. Escuela “Luis Razetti”. Sección de Geohelminthiasis. Instituto de Medicina Tropical. Caracas.
- JOSÉ LUIS CEVALLOS G.** Médico internista endocrinólogo. Profesor de Clínica Médica. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. Caracas.
- MARÍA MAGDALENA CIERCO DE GUTIÉRREZ.** Doctora en Ciencias Fisiológicas. Profesora titular de la Unidad Curricular de Farmacología. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. Estado Falcón.

- 
- RAMEZ CONSTANTINO CHAHIN.** Médico internista adjunto al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Profesor del Pregrado y Postgrado. Universidad de Carabobo. Valencia. Estado Carabobo.
- ADALGIS DÁVILA.** Médico Psiquiatra. Profesor de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela
- CARMEN JULIA DELGADO MOSQUERA.** Médico internista neumólogo. Adjunta al departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. IVSS. Caracas.
- YANETT L. FLORES T.** Médico gastroenterólogo. Hospital Universitario de Los Andes. Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Mérida - Venezuela
- ORLANDO FLORES VIELMA.** Profesor de neumología. Extensión Guanare. Universidad de Los Andes.
- ANTONIO FRANCO USECHE.** Médico internista. Profesor del postgrado de Medicina Interna de la Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Adjunto al servicio de Emergencia del Hospital Universitario “Dr. Antonio María Pineda”. Barquisimeto. Estado Lara.
- ABDEL FUEMAYOR.** Médico cardiólogo electrofisiólogo. Profesor titular del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P”. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- CARLOS GAÍNZA.** Médico internista gastroenterólogo. Clínica Albarregas. Mérida. Estado Mérida.
- NELSY C. GONZÁLEZ.** Médico cardiólogo. Profesora de la Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.
- YORLY GUERRERO.** Médico internista endocrinólogo. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- SHIRLEY NATTY GÜIPE GARCÍA.** Médico nefólogo. Servicio de Nefrología en la unidad de Diálisis del Complejo Hospitalario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Bolívar.

- LUIS ARTURO GUTIÉRREZ GONZÁLEZ.** Médico internista reumatólogo. Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Caracas. Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas (CNER). Caracas. Venezuela.
- LUISA FERNANDA GUZMÁN MOLANO.** Neurólogo del Hospital Militar Central. Universidad Militar de Nueva Granada. Bogotá. Colombia.
- CARLOS HENRÍQUEZ.** Médico internista nefrólogo. Profesor al servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplantes. Hospital Universitario de Maracaibo. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia.
- FRANCISCO LOPEZ.** Profesor y jefe del servicio de oncología del Hospital Universitario de Los Andes.
- VÁNEL RAFAEL MACHUCA.** Médico internista. Profesor de Clínica Médica y Postgrado en Medicina Interna. Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Adjunto al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. Antonio María Pineda. Barquisimeto. Estado Lara.
- CRISPÍN MARÍN VILLALOBOS.** Médico internista nefrólogo. Profesor de la Universidad del Zulia. Departamento de Diálisis. Maracaibo. Estado Zulia.
- MELANIA MARÍN.** Médico internista. Profesora del Departamento de Medicina. Universidad de Oriente (UDO). Ciudad Bolívar. Estado Bolívar.
- PEDRO LUIS MÁRQUEZ.** Médico internista. Docente del postgrado en Medicina Interna. Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional “Dr Carlos Arvelo”. Caracas. Venezuela.
- MARÍA DEL PILAR MATEO.** Médico internista en Salud y Desarrollo del Adolescente. Profesora del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Universidad de Carabobo. Valencia. Estado Carabobo.
- OMAIRA MILELLA.** Médico dermatólogo. Policlínica Santiago de León. Caracas. Venezuela.
- JOSÉ EUGENIO MONTILLA.** Profesor jubilado de la Clínica Médica, y de postgrado de Medicina Interna en la Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Antonio María Pineda”. Barquisimeto. Estado Lara.
- JOSÉ ERNESTO MORO GUÉDEZ.** Médico internista. Profesor de Postgrado de la UCLA. Monitor R3. Barquisimeto. Estado Lara.

- 
- FRANCIA MOY.** Médico internista e infectólogo. Docente del postgrado en Medicina Interna del Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas.
- DIORELIS MUJICA SALAZAR.** Médico internista. Hospital Domingo Luciani. Caracas.
- ERIK E. MUÑOZ RODRÍGUEZ.** Médico neurocirujano. Hospital Militar Central. Profesor de pre y postgrado de la Universidad Militar Nueva Granada y Clínica Universidad de la Sabana. Bogotá. Colombia.
- ALIDA M. NAVAS C.** Médico internista. Profesora de la Universidad de Oriente (UDO). Ciudad Bolívar. Estado Bolívar.
- ALBERTO NOGUERA.** Médico internista reumatólogo y doctor en Medicina. Profesor de la Universidad de Los Andes y fundador de la Unidad de Reumatología de Mérida (HULA). Master of Rheumatology, PANLAR 2012. Mérida. Estado Mérida.
- CARLOS OBERTO.** Médico internista. Postgrado de Medicina Interna. Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas. Venezuela
- ALFONSO OSUNA CEBALLOS.** Profesor titular emérito de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- ÁNGELA OTERO VILLANUEVA.** Médico internista. Adjunta al departamento de Medicina Interna del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. El Llanito. Caracas.
- ÉRIK PÁEZ.** Médico dermatólogo. Adjunta al Servicio de Dermatología Instituto de Biomedicina, Hospital Vargas de UCV. Caracas.
- ALBERTO PAIBA RIVODÓ.** Médico internista. Profesor de postgrado. Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas- Venezuela
- GENOVEVA PEDRIQUE.** Médico internista - Endocrinólogo. Postgrado en Endocrinología. Universidad de Los Andes. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- ANA ZULLYS PIÑA BUENO.** Médico internista. Profesora de la Unidad Curricular Práctica Médica I. Profesora agregada de Medicina. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. Estado Falcón.

- MAGALY QUIÑONES.** Médico internista. Hospital Universitario de Los Andes. Profesora de la Universidad de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- ROBIN RADA ESCOBAR.** Médico internista neumólogo y jefe del servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Central de Colombia. Coordinador académico de pre y postgrado en Medicina Interna. Universidad Militar de Nueva Granada. Bogotá. Colombia.
- CLARA ISABEL RAMÍREZ.** Médico neurólogo del Hospital Universitario de los Andes. Profesora de la Universidad de Los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- IVAN RIVAS.** Internista - gastroenterólogo. Profesor de la Universidad de Los Andes
- MARIO SALVADOR RIVERA PROSPERI.** Médico infectólogo. Profesor de la Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar.
- HILDEBRANDO ROMERO SANDOVAL.** Médico hematólogo. Profesor de la Facultad de Medicina en la Universidad de los Andes. Jefe de la unidad de Hematología del Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Estado Mérida.
- NATILSE RONDÓN LÁREZ.** Médico dermatólogo. Clínica Santa Sofía. Caracas.
- ANTONIO JOSÉ RONDÓN LUGO.** Médico dermatólogo. Profesor emérito del Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela. Cátedra de Dermatología. Escuela Vargas. Clínica Santa Sofía. Caracas
- MIGUEL RONDÓN NUCETE.** Médico nefrólogo. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Adjunto de la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario de los Andes.
- VIRGINIA SALAZAR MATOS DE SILVA.** Médico internista. Especialista en Patología Médica del Embarazo. Adjunta docente del postgrado de Medicina Interna del Hospital Central de la Fuerza Armada Nacional “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas. Venezuela.
- MARISOL SANDOVAL DE MORA.** Médico internista infectólogo. Profesora de la Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar.
- JAMES YURGAKY SARMIENTO.** Médico internista. Servicio de Medicina Interna de la Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia

- 
- OLGA SILVA DE CASTRO.** Médico gastroenterólogo. Coordinadora del Postgrado de Gastroenterología. Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal “Dr. Luis E. Anderson”. San Cristóbal. Estado Táchira.
- LUIS SOSA.** Médico internista. Coordinador docente del Hospital Periférico de Catia.
- LUIS ENRIQUE SOTO.** Médico internista adjunto al Departamento de Medicina. Profesor de Medicina. UNEFM. Coro. Estado Falcón.
- DAYANA STOJAKOVIC S.** Médico Cardiólogo. Egresada del Instituto de Cardiología. Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela
- LILIANA SUÁREZ B.** Médico internista adjunta al servicio de Medicina Interna. Módulo B del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. El Llanito, Caracas.
- MARCOS TROCCOLI HERNÁNDEZ.** Médico internista. Director del postgrado de Medicina Interna. Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. El Llanito. Caracas.
- EMERSON USECHE.** Médico internista gastroenterólogo. Profesor de la Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Profesor del postgrado de Gastroenterología. Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Dr. Antonio María Pineda. Barquisimeto. Estado Lara.
- MARÍA A. VARGAS.** Médico internista. Postgrado de Medicina Interna. Hospital Universitario “Dr. Alfredo van Grieken”. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. Estado Falcón.
- OLGA VIVAS.** Médico internista. Colaborador docente del postgrado de Medicina Interna. Hospital Universitario “Dr. Alfredo Van Grieken”. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. Estado Falcón.
- OLGA ZERPA.** Médico dermatólogo. Coordinadora de la sección de Leishmaniasis en el Instituto de Biomedicina. Ministerio de Salud. UCV. Caracas.

# ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN .....	19
--------------------	----

## TOMO I

<b>CAPÍTULO I HEMATOLOGÍA.....</b>	<b>27</b>
------------------------------------	-----------

SINDROME ANEMICO .....	27
ANEMIA HEMOLÍTICA.....	49
APLASIA MEDULAR.....	65
LEUCEMIAS AGUDAS .....	73
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.....	93
LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA.....	109
MIELOMA MÚLTIPLE.....	123
LINFOMA DE HODGKIN .....	143
LINFOMA NO HODGKIN.....	153
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE.....	167
ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS HEREDITARIAS.....	177
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO.....	191
TERAPIA TRANSFUSIONAL.....	207

<b>CAPÍTULO 2. GASTROENTEROLOGÍA .....</b>	<b>213</b>
--	------------

HEPATITIS VIRAL.....	213
CIRROSIS HEPÁTICA.....	233
ASCITIS .....	245
LITIASIS BILIAR.....	255
PANCREATITIS AGUDA.....	263
ABSCESO HEPÁTICO AMIBIANO .....	275
HEPATOPATÍA Y EMBARAZO.....	281
ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO.....	293
ÚLCERA PÉPTICA.....	301
SÍNDROME DIARREICO.....	315

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.....	331
ESTREÑIMIENTO .....	337
DIVERTICULOSIS DEL COLON.....	345
ENFERMEDAD DE CROHN.....	351
COLITIS ULCEROSA.....	361
<b>CAPÍTULO 3. NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA.....</b>	<b>371</b>
CEFALEAS .....	371
EPILEPSIA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS .....	389
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) O ICTUS.....	403
MIASTENIA GRAVE .....	427
TEMBLORES.....	437
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y SÍNDROME PARKINSONIANO .....	445
ALCOHOLISMO CRÓNICO .....	457
DEMENCIAS .....	479
SÍNDROME DEPRESIVO .....	501
TRASTORNOS ESQUIZOFRÉNICOS .....	515
TRASTORNOS DE ANSIEDAD.....	531
TRASTORNOS SOMATOMORFOS .....	541
TRASTORNOS DISOCIATIVOS.....	553

## TOMO II

<b>CAPÍTULO 4. ENDOCRINOLOGÍA.....</b>	<b>587</b>
ESTADOS HIPERTIROIDEOS.....	587
HIPOTIROIDISMO .....	601
BOCIO SIMPLE .....	611
TIROIDITIS .....	617
CARCINOMA Y NÓDULO SOLITARIO DE LA GLÁNDULA TIROIDES.....	623
ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES .....	631
HIPERFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL .....	645
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL .....	655
DIABETES INSÍPIDA.....	667
OBESIDAD.....	673
DISLIPIDEMIAS.....	685
DIABETES MELLITUS.....	703
AMENORREAS E HIRSUTISMO .....	747
SÍNDROME CLIMATÉRICO Y MENOPAUSIA .....	765
HIPOGONADISMO EN EL VARÓN .....	771

<b>CAPÍTULO 5. INFECTOLOGÍA</b> .....	779
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO .....	779
INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO.....	795
ESTADO DE CHOQUE “SHOCK” .....	805
INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS.....	821
INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS .....	831
INFECCIONES POR PSEUDOMONAS .....	841
INFECCIONES POR GÉRMENES ANAERÓBICOS.....	847
FIEBRE TIFOIDEA .....	857
MENINGITIS INFECCIOSA.....	861
INFECCIÓN URINARIA .....	873
BRUCELOSIS.....	885
LEPTOSPIROSIS.....	891
TUBERCULOSIS .....	895
LEPRA O ENFERMEDAD DE HANSEN .....	909
MALARIA (PALUDISMO).....	923
TOXOPLASMOSIS .....	935
LEHISMANIASIS VISCERAL O KALA-AZAR .....	945
ESQUISTOSOMOSIS.....	953
MICOSIS PROFUNDAS .....	965
ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL .....	985
SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA .....	1005
ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR VIRUS.....	1017
MONONUCLEOSIS INFECCIOSA .....	1039
PARASITOSIS INTESTINAL.....	1045
CEFALOSPORINAS .....	1063
AMINOGLUCÓSIDOS.....	1071
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL.....	1081
TERAPIA ANTIMICROBIANA .....	1089

### TOMO III

<b>CAPÍTULO 6. DERMATOLOGÍA</b> .....	1133
LEHISMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA .....	1133
ACNÉ.....	1141
ESCABIOSIS, PEDICULOSIS Y LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA .....	1149
PSORIASIS .....	1157
MICOSIS SUPERFICIALES Y SUBCUTÁNEAS .....	1167
INFECCIONES DE LA PIEL .....	1183

<b>CAPÍTULO 7. NEFROLOGÍA</b> .....	1191
NEFROPATÍAS GLOMERULARES.....	1191
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.....	1203
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	1217
SÍNDROME NEFRÓTICO.....	1235
LITIASIS RENAL.....	1244
NEFRITIS INTERSTICIAL.....	1255
PIELONEFRITIS CRÓNICA.....	1261
NEFROPATÍA EN EL EMBARAZO.....	1265
<b>CAPÍTULO 8. REUMATOLOGÍA</b> .....	1273
ARTRITIS REUMATOIDE.....	1273
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	1289
ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	1311
MIOPATÍA INFLAMATORIA.....	1321
OSTEOPOROSIS.....	1329
SÍNDROME VASCULÍTICO.....	1343
DORSOLUMBALGIAS.....	1357
REUMATISMO DE TEJIDOS BLANDOS.....	1367
FIBROMIALGIA.....	1379
HIPERURICEMIA Y GOTA.....	1387
ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.....	1397
EMERGENCIAS REUMATOLÓGICAS.....	1413
<b>CAPÍTULO 9. NEUMOLOGÍA</b> .....	1425
ASMA BRONQUIAL.....	1425
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....	1435
CÁNCER PULMONAR.....	1449
DERRAME PLEURAL.....	1465
NEUMONÍAS.....	1479
<b>CAPÍTULO 10. CARDIOLOGÍA</b> .....	1495
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.....	1495
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	1521
ENFERMEDAD DE CHAGAS (CARDIOPATÍA CHAGÁSICA).....	1541
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.....	1549
FIEBRE REUMÁTICA AGUDA.....	1565
ENDOCARDITIS INFECCIOSA.....	1573
ARRITMIAS CARDIACAS.....	1589

---

PERICARDITIS .....	1617
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LOS MIEMBROS INFERIORES	1525
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR .....	1537
ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	1547
TERAPIA ANTITROMBÓTICA.....	1665
CALCIOANTAGONISTAS.....	1691
CARDIOPATÍA EN EL EMBARAZO .....	1695
MIOCARDIOPATÍAS.....	1707
<b>ANEXOS.....</b>	<b>1725</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>1729</b>
<b>ÍNDICE ALFABÉTICO .....</b>	<b>1737</b>

## INTRODUCCIÓN

Nuestro quehacer cotidiano en las salas de hospitalización, la experiencia adquirida en el consultorio, una cuidadosa revisión bibliográfica y el asesoramiento de especialistas, han permitido la realización de esta obra, en cuya elaboración se tuvieron en cuenta los siguientes y muy definidos objetivos:

1. Contenido actualizado, abreviado y pragmático
2. Ajuste a las condiciones epidemiológicas del ambiente tropical
3. Orientado a la terapéutica, con diferentes alternativas válidas y cónsonas con la realidad socioeconómica de nuestros países
4. Uniformidad de conceptos y semántica, criterios diagnósticos y terapéuticos
5. Se prescindió de controversias, hipótesis y especulaciones científicas que entorpecen la noble idea de ofrecer conceptos claros
6. Se excluyeron enfermedades que por su naturaleza, escasa frecuencia y difícil manejo corresponden al campo de las subespecialidades

Es nuestro deseo que esta obra constituya un valioso aporte para el ejercicio de nuestra profesión.

*Los autores*

1  
HEMATOLOGÍA

# SÍNDROME ANÉMICO

Hildebrando Romero Sandoval

## INTRODUCCIÓN

La anemia es el motivo de consulta más frecuente en un servicio de hematología. Según la OMS se considera anémico todo paciente que presente cifras de hemoglobina por debajo de la media normal para la edad y el sexo (Tabla 1). En el hombre se considera que existe anemia cuando la hemoglobina desciende por debajo de 14 g/dl y en la mujer inferior a 12 g/dl. El síndrome anémico es producido por un sinnúmero de causas que en líneas generales se pueden resumir en los siguientes grupos:

1. *Pérdida aguda o crónica de sangre*: sangrados menstruales profusos (menorragias, metrorragias), parasitosis y las diferentes patologías del tubo digestivo, como hernia hiatal, úlcera gastroduodenal, divertículos, angiodisplasia y tumores
2. *Alteración en la eritropoyesis por falta de nutrientes*: déficit de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> (necesarios para la proliferación celular de la hematopoyesis) y hierro, indispensable para la hemoglobinización y maduración celular de la eritropoyesis
3. *Alteración de la eritropoyesis no dependiente de nutrientes*: anemia de las enfermedades inflamatorias agudas (neumonías, sinusitis, otitis) y crónicas (TBC, osteomielitis), insuficiencia renal crónica, neoplasias, enfermedades endocrinológicas y reumatológicas
4. *Acortamiento de la sobrevida media del glóbulo rojo*: anemia hemolítica por destrucción prematura de los eritrocitos fuera de la médula ósea, como drepanocitosis, esferocitosis, talasemias y anemias hemolíticas adquiridas.

TABLA 1. VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA SEGÚN LA EDAD (G/DL)

Recién nacido	>16
1 semana	13.5
2 semanas	12.5
3-4semanas	>10
2 meses	>9

3-6 meses	9-5
7m-4 años	11
5-12 años	>12
>15 años (mujer no gestante)	14
>15 años (embarazada)	11
Mujeres >65 años	<13
Hombres 14-60 años	16
Hombres >65 años	13

Como se puede apreciar existen contrastes en cuanto a la concentración de la hemoglobina en los diferentes grupos etarios; altas concentraciones en el recién nacido y bajas en el lactante, luego aumenta en forma progresiva hasta alcanzar el rango considerado como normal según la edad y el sexo. Estas variaciones de la hemoglobina en las etapas temprana de la vida, tienen la siguiente explicación:

1. En la vida intrauterina, la saturación aórtica de oxígeno es de un 45% y la concentración de EPO está elevada; motivo por el cual la producción de glóbulos rojos y reticulocitos aumenta en un 3 - 7%
2. Posterior al nacimiento, la saturación arterial de oxígeno es del 95% y los valores séricos de EPO llegan a ser indetectables; por ende, la producción de glóbulos rojos a los 7 días del nacimiento es inferior al 10% del valor *in utero*, los reticulocitos bajan (1%) y la hemoglobina tiende a disminuir. A pesar de una baja concentración de hemoglobina, el aumento de la hemoglobina fetal (Hb F) con respecto a la hemoglobina A (Hb A) conduce a una elevación del 2,3 DPG con desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha y una mayor entrega de oxígeno hacia los tejidos
3. Ocho a doce semanas posteriores al nacimiento, la concentración de la hemoglobina alcanza su nadir, (nivel más bajo de las células hemáticas), factor que estimula la producción de EPO para aumentar la producción de glóbulos rojos
4. Los recién nacidos que han sido transfundidos durante el período neonatal tienen un nadir inferior al normal debido a un mayor porcentaje de Hb A

5. Los primeros 6 meses en la vida del niño constituyen una etapa de intensa actividad eritropoyética por la que se utilizan y se agotan rápidamente los depósitos de hierro (compartimento de la Hb y del SMF), posterior a esto, el valor de la hemoglobina disminuye si no se suministran suplementos de hierro, es decir, después de 6 meses de vida los requerimientos de hierro son totalmente dependientes de la alimentación. Lo, anterior más que una anemia fisiológica del lactante, es lo que se conoce con el nombre de *nadir fisiológico del lactante*.

Existen otros estados fisiológicos y mórbidos que presentan cambios en el volumen plasmático total. El embarazo cursa con un aumento del volumen plasmático total, que hace disminuir la masa roja (hemodilución) y por ende las cifras de hemoglobina, particularmente en el tercer trimestre del embarazo; condición mal llamada *anemia fisiológica del embarazo*. De igual modo se deben tener en cuenta los estados patológicos que conducen a un estado de hemoconcentración (deshidratación, quemaduras) que cursan con valores elevados de hematócrito que puedan enmascarar una verdadera anemia. Ambos casos ilustran que el eritrón como tal no está afectado y por tanto no se puede hablar de anemia y/o poliglobulia.

Confirmada la existencia de un síndrome anémico, es prioritario investigar su etiología; recordemos que una anemia puede expresar dos posibilidades: ser el síntoma principal que motiva al paciente a acudir a la consulta o ser un síntoma acompañante de una afección de otra naturaleza. Si se tiene en mente lo anterior, se antepone que frente a todo paciente pálido se deba hacer un adecuado enfoque diagnóstico y tener en cuenta que muchas enfermedades, en cualquier momento de su historia natural pueden cursar con anemia. En este capítulo se estudian las anemias por déficit de hierro y las megaloblásticas (carencia de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico); estas patologías exigen un diagnóstico metódico para aclarar su causa y recordar el factor multifactorial de su etiología. La anamnesis del paciente, una minuciosa exploración física y los exámenes hematológicos básicos, deben hacerse antes de comenzar cualquier tratamiento sustitutivo.

## **ANEMIA FERROPÉNICA**

La anemia por déficit de hierro es muy frecuente y no respeta clases sociales. Representa la forma más común de anemia de los países desarrollados y en vías de desarrollo (se estiman alrededor de dos millones de personas en el mundo).

Esta anemia puede pasar desapercibida (asintomática) o generar cuadros severos con afectación hemodinámica. Su desarrollo presenta tres etapas: fase inicial prelatente o ferropenia, fase con ferropenia latente y fase con eritropoyesis ferropénica con anemia. La *depleción de hierro* es la etapa más temprana del déficit de hierro; el hierro de los depósitos está disminuido o ausente, pero su concentración sérica y las cifras de hemoglobina en sangre son normales. La *deficiencia de hierro*, sin anemia, es la etapa más avanzada que se caracteriza por una disminución o ausencia de hierro en los depósitos con disminución de la concentración del hierro sérico y baja saturación de la transferrina. La *anemia por déficit de hierro* es la etapa más avanzada de la enfermedad; se caracteriza por descenso o ausencia de los depósitos de hierro, disminución de su concentración sérica y de la saturación de transferrina, con cifras de hematocrito y hemoglobina disminuidas.

En el hombre existe una “homeostasis del hierro”, dado por un equilibrio normal entre la absorción del hierro de los alimentos y su eliminación, con un balance positivo en la absorción, demostrado por el incremento progresivo de los depósitos de hierro después de finalizado el crecimiento. La cantidad total de hierro en el organismo de un adulto normal es de 3 a 4 g; en condiciones normales se necesita 1 mg/día. Con la dieta habitual se ingieren 10 mg diarios y solo se absorbe un 10%, que puede aumentar hasta un 30% si existe incremento de las demandas. El hierro se pierde continuamente a través de la descamación de las células epiteliales de la piel, el sistema digestivo, y por la orina se puede eliminar 1mg diario en un adulto de 70 Kg. Las pérdidas fisiológicas de hierro son mínimas (aproximadamente 1-2 mg/día) y son compensadas por la ingesta, con la limitada capacidad de absorción. Debido a su capacidad reactiva, el hierro en el organismo nunca se halla libre, sino unido a otras moléculas y ubicado en cuatro *compartimientos de distribución*.

1. Hierro funcionante (60-70%), es decir, 2.5 g, de los cuales 2 g forman parte de la hemoglobina y el resto en la mioglobina, citocromos, *oxidasas, peroxidasas y catalasas*
2. Hierro circulante (<1%), transportado por la transferrina
3. Hierro de los depósitos (25-30%). Se encuentra bajo la forma de ferritina (más abundante y lábil) o hemosiderina (más estable y es la que predomina en los casos de depósitos excesivos y patológicos de hierro como en la hemocromatosis)

4. Hierro en el *pool* intracelular (<1%), presente en las enzimas tisulares como la *ribonucléotido reductasa*, flavoproteínas o proteínas sulfuradas

La homeostasis sistémica del hierro implica una apropiada absorción intestinal, niveles séricos adecuados para la eritropoyesis, un reciclaje eficaz del hierro procedente de los eritrocitos envejecidos y unos depósitos adecuados en el SMF. La absorción de hierro es regulada por las células del epitelio intestinal y para el control de sus depósitos intervienen los compartimientos de distribución y tres proteínas de importancia funcional: la transferrina (Tf) para el transporte del hierro, la ferritina en los depósitos y los receptores de transferrina para su utilización por las células.

La absorción del hierro ocurre fundamentalmente en la mucosa intestinal del duodeno y yeyuno proximal. Aproximadamente el 30% se absorbe en forma rápida como hierro heme (ferroso), procedente sobre todo de las carnes y pescados, a través de una proteína transportadora denominada *proteína transportadora del hem-1 (HCP1)*; el hierro restante, bajo la forma de hierro férrico o no hemínico, procede de los vegetales y se absorbe con mayor dificultad. El heme ingresa al enterocito (borde apical) por medio de un *proteína transportadora de metales divalentes-1 (DMT-1)*. Ya en el interior del enterocito se escinde del anillo de protoporfirina mediante la *heme-oxigenasa*, que se encuentra en la fracción microsomal del enterocito duodenal y según a las necesidades del individuo se deposita como ferritina o pasa a la circulación a través de la membrana basolateral del enterocito mediante otro transportador denominado ferroportina, con la ayuda de dos *ferroxidasas*: la *ceruloplasmina* y la *hefaestina*. Estas ferroxidasas participan en la oxidación del hierro para su unión a la transferrina, que es la forma en que el hierro circula en la sangre hacia los lugares de depósitos, donde se almacena bajo la forma de ferritina o hemosiderina. Las pérdidas de hierro o el aumento en sus demandas, entonces favorecen la ferropenia. El hecho de que el hierro se encuentre en altas concentraciones en los eritrocitos, explica por qué el sangrado continuo y crónico es una causa frecuente de déficit de hierro. Sus cinco principales causas son las siguientes:

***Disminución de la ingesta.*** Es la causa más frecuente en los países subdesarrollados. En los desarrollados es secundaria a dietas inadecuadas: anorexia nerviosa, bulimia, dietas muy rigurosas (vegetarianos estrictos), bajas condiciones socioeconómicas y dietas a base de “comidas rápidas”.

**Disminución de la absorción.** La aquilia gástrica disminuye la absorción de la forma férrica del hierro proveniente de los vegetales, en cambio, no afecta la absorción del hierro hemínico ni de las sales ferrosas. La infección por *Helicobacter pylori* incluso en ausencia de sangrado, puede conducir a una anemia por déficit de hierro y una mala respuesta a la ferrotterapia oral. El *bypass* gástrico por obesidad mórbida genera una menor cantidad de ácido gástrico que lleva a una menor absorción de hierro en el duodeno. La enfermedad celíaca también causa malabsorción del hierro a tal punto que la anemia puede ser el primer signo clínico de la enfermedad. Otras causas son los parásitos (*Giardia lamblia*, *Necator americanus*) y fármacos (antiácidos e inhibidores de la bomba de protones).

**Aumento en los requerimientos del hierro.** Ocurre durante la infancia, adolescencia, embarazo y lactancia. Las reservas de hierro en el lactante se depletan a partir de los 6 meses de edad debido al aumento de los requerimientos por el crecimiento acelerado. Durante este período, el niño absorbe 0.4-0.6 mg de hierro de la dieta, por lo que se requiere una ingesta diaria mínima de 1 mg para lograr esa absorción, cantidad difícil de lograr sin los suplementos de hierro. En los adolescentes de 11 a 14 años de edad, igualmente por el crecimiento acelerado, se requiere un balance positivo de este metal, alrededor de 0,5 mg/día en niñas y 0.6 mg/día en niños; al final de esta etapa, los requerimientos de hierro en las niñas que inician la menarquia se incrementan a 2-3 mg/día. En el embarazo las necesidades en el segundo y tercer trimestre no son compensados con el hierro de la dieta, por lo que necesitan ser suplementados con sales ferrosas (3-7.5 mg/día), aunque exista una mayor biodisponibilidad de este.

**Aumento en las pérdidas de hierro.** El sangrado crónico, intermitente y en pequeñas cantidades constituye la causa principal de déficit de hierro en los adultos. Los principales sitios de sangrado son:

- **Gastrointestinal:** várices esofágicas, esofagitis por reflujo, úlcera péptica, AINES, neoplasias. Los parásitos intestinales pueden provocar sangrado por lesión de la mucosa intestinal, como *T. Trichiura* o ser hematófago como *Necator americanus*, que con una infección leve de 100 parásitos o 20 de *Ancylostoma duodenale* son capaces de producir una pérdida de 1.4 mg de hierro diario, cantidad que supera la aportada en la dieta diaria

- *Genital*. Los sangrados menstruales profusos constituyen la principal causa de déficit de hierro en las mujeres en edad fértil y la presencia de leiomiomas y neoplasias uterinas en mujeres de mayor edad

- *Renal*: hematuria microscópica, hemoglobinuria (hemoglobinuria paroxística nocturna), insuficiencia renal crónica (en tratamiento con eritropoyetina). En esta condición, la anemia se incrementa con cada estadio de la enfermedad y es patognomónica en su fase final. El déficit de EPO coexiste con la deficiencia de hierro, bien sea por una disminución en la absorción intestinal, por sangrado durante la hemodiálisis o por acción de la EPO, que produce una mayor incorporación de hierro a la hemoglobina

- *Pulmonar*: hemosiderosis pulmonar, telangiectasia hereditaria, hemoptisis, infecciones (abscesos, tuberculosis pulmonar), neoplasias

- *Iatrogénicos*: extracciones sanguíneas frecuentes en pacientes hospitalizados, sangrías terapéuticas en la policitemia vera o poliglobulias secundarias

**Defectos genéticos.** Se han descrito defectos genéticos como una causa de anemia ferropénica, observada en pacientes que cursan con anemia microcítica hipocrómica que no responden a la terapia instaurada. Entre ellas están las mutaciones en los genes que codifican DMT1 (SLC11A2) y la glutarredoxina (GLRX5), relacionadas con la anemia microcítica hipocrómica autosómica recesiva. El déficit de transferrina y ceruloplasmina son formas genéticas de anemia por déficit de hierro, que tienen una sobrecarga de hierro fuera del eritrón, y, finalmente, la anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) debida a un defecto en el gen de una proteasa que interviene en la regulación de la hepcidina (TMPRSS6).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica está supeditada al síndrome anémico, síndrome ferropénico y la que derivada de la causa primaria de la anemia. De igual modo siempre se debe considerar la edad del paciente, las comorbilidades y la velocidad de instauración del cuadro. Es frecuente que pacientes jóvenes, especialmente mujeres, se presenten con cifras bajas de hemoglobina (5g/dl) con una adecuada tolerancia. Los niños con anemia severa y de larga duración presentan alteraciones en el crecimiento pondo-estatural y trastornos en el esqueleto, similares a los observados en las anemias hemolíticas, debido a una expansión de la médula ósea que hace disminuir el espesor de las tablas óseas y aumento del tejido esponjoso.

**Síndrome anémico.** Los síntomas suelen ser insidiosos y progresivos, por lo que suelen ser bien tolerados, sobre todo en pacientes jóvenes y, con frecuencia es un hallazgo casual. *Síntomas generales:* cefalea, mareos, acúfenos, escotomas volantes, vértigo y labilidad emocional. *Síntomas cardiacos:* taquicardia, disnea, angina y soplos funcionales. *Síntomas musculares:* fatiga muscular (disminución de la *alfa-glicerol-fosfatasa* y aumento del ácido láctico). *Inmunidad e infección:* existe una mayor susceptibilidad a las infecciones en los pacientes con déficit de hierro, en especial a salmonellas y estreptococos. Se han descrito varias anomalías en la respuesta inmunitaria: disminución en la inmunidad celular y un déficit en la capacidad bactericida por el SMF (*mieloperoxidasa*), así como una disminución de los linfocitos T circulantes (CD4, CD8) e interleuquinas 1 y 2.

**Síndrome ferropénico.** Está dado por alteración de los epitelios y manifestaciones neurológicas.

*Alteración de los epitelios.* Piel y faneras: caída del cabello, puntas de cabellos abiertas y coiloniquia. Cavidad bucal: rágades, estomatitis angular y glositis. Ojos: escleróticas azules. Esófago: síndrome de Plummer-Vinson (disfagia asociada a membranas poscricoides y Paterson-Kelly (disfagia sin membranas poscricoides). Estómago: gastritis atrófica, con disminución en la producción de ácido clorhídrico y por ende disminución en la absorción de hierro.

*Alteraciones neurológicas.* Está representado por el síndrome de PICA, que consiste en el placer por ingerir cualquier tipo de sustancia, por ej., tierra (geofagia), arcilla (picofagia), hielo (pagofagia), carbón, cal, tiza, papel, heces. También un deseo anormal por alimentos crudos (harina, papas, almidón). Se presenta en todas las edades, su duración debe ser superior a un mes, por lo general está relacionado con alteraciones en el desarrollo mental, déficit cognoscitivo, intolerancia al frío y prevalece en países subdesarrollados y en mujeres embarazadas. Se debe a que el déficit de hierro está asociado a una hipomielinización neuronal durante el desarrollo cerebral, con alteraciones en la síntesis y depósito de neurotransmisores (serotonina, dopamina y GABA) esenciales en la mielinización cerebral (hipocampo y área de la memoria). La intolerancia al frío se debe a un aumento en la eliminación urinaria de catecolaminas, elevación de la norepinefrina sérica y disminución en la transformación de la tiroxina en triyodotironina.

## DIAGNÓSTICO

Una historia clínica completa, estudios hemoperiféricos, los índices eritrocitarios de Wintrobe y el examen del frotis de sangre periférica, normalmente proporcionan el diagnóstico presuntivo de una anemia ferropénica. Ninguna de las pruebas disponibles para la determinación del déficit de hierro es exacta en su totalidad, por lo que se sugiere practicar varios análisis de laboratorio con la finalidad de corregir los errores propios de los métodos empleados y las alteraciones de los resultados originados por otras causas patológicas. El diagnóstico en la anemia ferropénica tiene dos objetivos básicos: el diagnóstico de la ferropenia y el etiológico. Este último es esencial, ya que una anemia ferropénica puede ser la primera manifestación de una neoplasia gástrica. Para confirmar la anemia por déficit de hierro se dispone de varias pruebas de laboratorio:

*Estudios hemoperiféricos:* disminución del hematócrito, hemoglobina y reticulocitos, Coombs directo negativo; glóbulos blancos y recuento diferencial normales y las plaquetas normales o aumentadas por el sangrado.

*Frotis de sangre periférica.* La serie roja presenta anisocitosis, microcitosis, hipocromía, poiquilocitosis (punta de lápiz, dianacitos, eliptocitos, purocitos, anulocitos) y punteado basófilo. La serie blanca es normal en cantidad, morfología y distribución celular. La serie plaquetaria está normal o aumentada.

Índices eritrocitarios de Wintrobe. En especial, hay disminución del volumen corpuscular medio (VCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y aumento del índice de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE).

*Hierro sérico* (VN= 40-150 µg/dl) e *índice de saturación de transferrina* o IST (VN= 25-50%). El IST se obtiene con la siguiente fórmula: sideremia x 100/TIBC. Hierro sérico e IST están disminuidos en los pacientes con déficit de hierro

*Ferritina sérica* (VN= 40-200 ng/ml). Es la proteína que almacena el hierro en los tejidos, principalmente en el hepatocito. Constituye un excelente indicador de los depósitos de hierro sustituye el estudio de la MO como prueba estándar para el diagnóstico de su déficit. Una ferritina sérica inferior a 30 ng/ml indica déficit de hierro, con una sensibilidad del 92-98% y una especificidad del 98%. La ferritina se encuentra aumentada en la sobrecarga férrica; sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta molécula es un reactante de fase aguda, y puede aumentar en la infección, inflamación y cáncer. Por eso, en pacientes

con presencia concomitante de un estado inflamatorio y un déficit de hierro, la ferritina puede tener un valor “falsamente normal”, y puede haber ferropenia con cifras de ferritina hasta 100 ng/ml. De manera que un hierro sérico e índice de saturación de la transferrina (IST) disminuidos y una TIBC aumentada, orientan a un déficit de hierro.

*Capacidad total de fijación del hierro o TIBC* (VN= 300-360 µg/dl). La transferrina constituye la mayor proteína transportadora de hierro en el cuerpo. Por tanto, al medir la capacidad de fijación de hierro de una muestra sanguínea se mide principalmente la capacidad de fijación de la transferrina. Por tanto, la TIBC es una medida precisa, aunque indirecta, de la transferrina.

*Receptor soluble de la transferrina o sTfR* (VN=1.25-2.75 mg/L) Este proporciona una medida cuantitativa de la actividad eritropoyética, dado que su concentración sérica es directamente proporcional a la actividad eritropoyética e inversamente proporcional a la disponibilidad del hierro en el tejido. En los pacientes con déficit de hierro, sus valores aumentan a medida que disminuyen los valores séricos de hierro. Aumenta en la anemia hemolítica y disminuye en la aplasia medular y en la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica.

*Índice receptor soluble de la transferrina-ferritina* (VN= > de 2). El cálculo del cociente entre el sTfR (expresado en mg/L) y la ferritina (expresada enµg/L) es útil para evaluar los depósitos de hierro en estudios epidemiológicos y para distinguir entre una anemia por déficit de hierro y una enfermedad inflamatoria crónica; concretamente, un índice > de 2 sugiere ferropenia y < de 1 la segunda.

*Determinación de protoporfirina de zinc eritrocitaria* (VN= < 75 µg/dl). El último paso en la síntesis del heme es la unión del hierro a la protoporfirina IX; en ausencia de hierro, esta se une al zinc y se eleva en la sangre. Aparte de la anemia por déficit de hierro, niveles elevados protoporfirina zinc, se observan en la anemia de la enfermedad inflamatoria crónica y en la intoxicación por plomo.

*Contenido de hemoglobina en los reticulocitos o CHR* (VN= 27-30 pg). En los pacientes con anemia ferropénica, el contenido de hemoglobina en los reticulocitos circulantes disminuye por falta de incorporación del hierro. Es un parámetro sensible y precoz de ferropenia, pero inespecífico.

*Estudio de la médula ósea.* La evaluación de los depósitos de hierro mediante la tinción de Perls de la MO solo está indicada en casos excepcionales,

particularmente cuando los análisis de laboratorio previamente señalados no han sido concluyentes.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia por déficit de hierro incluye el etiológico (prioritario), el sustitutivo con sales ferrosas, y la anemia severa o con inestabilidad hemodinámica (por sangrado masivo y signos de isquemia), corregirla con transfusión de concentrado globular, más por la clínica del paciente que por la cifra de hemoglobina. Antes de iniciar el tratamiento debe definirse la causa del déficit de hierro para corregirla; si con un tratamiento adecuado no se obtiene la respuesta esperada, debe replantearse el diagnóstico.

La elección del tratamiento oral sustitutivo con sales ferrosas depende de la severidad de la anemia y la tolerancia del paciente; recordemos que las sales de hierro tienen diferentes concentraciones de hierro elemental. Todos los enfermos con déficit de hierro deben ser medicados inicialmente con fármacos orales por ser simple, barato y no tóxico; el parenteral es más complejo, costoso y está asociado a graves reacciones adversas.

***Sales ferrosas.*** La biodisponibilidad de las sales de hierro es una condición indispensable para que el hierro se absorba adecuadamente, es preferible la forma ferrosa a la férrica porque la absorción es mejor. El porcentaje de absorción disminuye en forma progresiva en relación con las dosis empleadas, de ahí la recomendación de fraccionar las dosis en tres tomas. En la anemia severa la absorción intestinal del hierro está aumentada en un 20%, y a medida que se normaliza la hemoglobina, la absorción disminuye al 5%. Cuando la hemoglobina es < de 10 g/dl, el 80-90% del hierro absorbido es utilizado por los eritroblastos en la MO para sintetizar la hemoglobina, mientras que con cifras superiores a 11 g/dl, el hierro absorbido se deposita en el SMF. La finalidad del tratamiento sustitutivo es corregir la anemia y restituir las reservas orgánicas de hierro. El tratamiento sustitutivo desde el punto de vista académico y práctico se enfoca por separado en la población pediátrica y adultos.

***Población pediátrica.*** Existen las modalidades de tratamiento preventivo y terapéutico. ***Preventivo.*** En este grupo etario, la causa más común de déficit de hierro es la nutricional (carencial), de manera que lo esencial es una dieta rica en hierro hemínico con alimentos atractivos para esa edad a base de carne, pollo, pescado y vísceras, aunado al tratamiento sustitutivo. En la etapa de lactante

está indicada la leche fortificada; en su ausencia se indica un tratamiento sustitutivo con sales ferrosas durante el primer año de vida. La dosis es de 3-4 mg de hierro elemental VO por Kg/día por 3-6 meses. *Terapéutico* Se usa hierro elemental a la dosis de 5-7 mg por Kg/día, fraccionada en 3 tomas diarias, alejadas de las comidas (preferible una hora previa a ellas), con agua o jugos cítricos. La duración del tratamiento depende de la mejoría clínica, la cifra de hemoglobina dentro del rango normal y la desaparición de la microcitosis, hipocromía y poiquilocitosis en el frotis de sangre periférica. Cuando se logran estos objetivos, el hierro se reduce a la mitad y se mantiene por 2-3 meses para reponer los depósitos.

*Adultos.* En los pacientes adultos, el aporte mínimo es de 100 a 200 mg de hierro elemental, vía oral/día, cantidad suficiente para corregir las cifras de hemoglobina y restaurar los depósitos. Si la absorción oral es adecuada y tolerable se prescriben 200 mg de hierro elemental diarios repartidos en tres tomas, y luego se aumenta la dosis en forma progresiva hasta llegar a 600 mg/día. Esta dosis aporta más de un 50% del hierro elemental necesario para una respuesta medular máxima y sostenida. Cuando las cifras de hemoglobina se normalizan, el tratamiento se mantiene por un lapso de 3-6 meses para restaurar los depósitos.

***Hierro-dextrano parenteral.*** EL hierro parenteral no corrige la anemia por déficit de hierro con mayor rapidez que la oral. El uso de fármacos intramusculares está en desuso actualmente debido a su mayor eficacia, tolerancia y menores efectos colaterales (anafilaxia) de los nuevos fármacos para uso intravenoso. Solamente existen cuatro indicaciones para la administración del hierro parenteral: intolerancia digestiva a los fármacos orales, síndrome de malabsorción, hemorragias severas y persistentes (gastritis erosiva, neoplasias) y enfermedades gastrointestinales que puedan exacerbarse por el efecto irritante del hierro (colitis ulcerosa, diverticulitis). La dosis sugerida es de 100 a 200 mg, 1 a 3 veces por semana, aunque la dosis total de hierro para reponer los depósitos se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

Dosis (mg): Peso corporal (Kg) x 2.4 x (Hb deseada 15 - Hb del paciente, g/dl) + 500 mg (para los depósitos)

## **ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

Es la anemia carencial más frecuente después de la ferropénica; el déficit de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> constituyen las principales causas de anemia macrocítica, tanto en niños como adultos. En esta anemia, los eritrocitos tienen un tamaño más grande de lo normal (macrocitosis) debido a un trastorno en la maduración de los precursores de los eritrocitos, explicados por una disminución en la síntesis del ADN, ya que el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> son necesarios para la correcta formación y duplicación del ADN. La deficiencia de estas vitaminas conduce a trastornos en la división celular en la MO y otros tejidos con rápida división celular, como células gástricas, germinales, eritrocitos, leucocitos y células de la piel.

Los precursores megaloblásticos de los glóbulos rojos son más grandes de lo normal y con una mayor cantidad de citoplasma con relación al tamaño del núcleo. Los promegaloblastos muestran un citoplasma azul libre de gránulos y una cromatina granular semejante a la textura del cristal esmerilado. A medida que se diferencia la célula, la cromatina se condensa más lento de lo normal en agregados oscuros confiriendo al núcleo un aspecto fenestrado característico, y a medida que el citoplasma se hemoglobinizaba, su progresiva maduración contrasta con el aspecto inmaduro del núcleo, hallazgo denominado asincronía núcleo-citoplasma. Los precursores granulocíticos megaloblásticos también son mayores de lo normal y muestran una asincronía núcleo-citoplasma (citoplasma menos maduro). Una célula característica es el metamielocito gigante, con un núcleo grande en forma de herradura, irregular y una cromatina heterogénea. Los megacariocitos megaloblásticos son anormalmente grandes y agranulares, y según su severidad, los núcleos pueden no estar interconectados entre sí.

Muchos pacientes con déficit de vitamina B<sub>12</sub> no tienen anemia o esta es leve, y hemoperiféricamente, la macrocitosis puede ser enmascarada por un déficit de hierro o talasemia; sin embargo, la presencia de polisegmentación de los neutrófilos sugiere el diagnóstico de megaloblastosis, en especial en pacientes que cursan con síntomas neurológicos, inclusive sin anemia. En resumen, las alteraciones en la síntesis del ADN traen consigo tres consecuencias importantes para la hematopoyesis. 1) *Fisiopatológica*: eritropoyesis ineficaz (aborto intramedular) 2) *Morfológica*: asincronía de maduración núcleo-citoplasma en la fase de síntesis (fase S), y 3) *Bioquímica*: síntesis de ADN disminuido y síntesis de ARN normal. Existen tres causas de anemia megaloblástica: déficit de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), déficit de ácido fólico y alteraciones en la síntesis de ADN, que puede ser congénita (orótico-aciduria) o adquirida (quimioterapia).

**Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B<sub>12</sub>.** *Déficit nutricional*: dietas inadecuadas (vegetarianos). *Defectos en la absorción*: déficit de factor

intrínseco, anemia perniciosa, gastrectomía, gastritis atrófica, factor intrínseco anormal, anticuerpos anti-factor intrínseco. *Enfermedades intestinales*: síndrome de malabsorción, esprue no tropical, trastornos del íleo (inflamación, resección), malabsorción selectiva (síndrome de Imerslund), malabsorción secundaria de drogas, proliferación bacteriana en el intestino delgado (botriocéfalo), déficit de enzimas pancreáticas (pancreatitis crónica, síndrome de Zollinger-Ellison). *Requerimientos aumentados*. Fisiológicos: embarazo y lactancia; patológicos: anemias hemolíticas, hipertiroidismo y neoplasias.

**Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico.** *Déficit alimentario*: dietas insuficientes, alcoholismo crónico. *Defectos en la absorción*: síndrome de malabsorción (enfermedad celíaca), esprue tropical, enteritis regional, resecciones de intestino delgado. *Requerimientos aumentados*. Fisiológicos: embarazo, infancia y lactancia; patológicos: anemias hemolíticas, neoplasias, hipertiroidismo. *Pérdidas excesivas*: hemodiálisis, insuficiencia cardíaca crónica.

**METABOLISMO NORMAL DE LA VITAMINA B<sub>12</sub> (absorción y distribución).** La fuente principal de vitamina B<sub>12</sub> proviene de la síntesis por parte de las bacterias, hongos y algas; los vegetales carecen de ella. Los requerimientos diarios mínimos son de 1-2 µg, el aporte diario normal por alimentos es de 5-30 µg y el depósito corporal es de 2-4 mg, con lo cual se requieren alrededor de 1.000 días para que se depleten los depósitos. Los niveles séricos normales son de 200-1.000 pg/ml. La vitamina B<sub>12</sub> procedente de los alimentos, al llegar al estómago, se une a la proteína R o haptocorrina, de origen salival y gástrico. Este complejo pasa al duodeno, donde la vitamina B<sub>12</sub> se escinde de la proteína R, favorecida por las enzimas pancreáticas. Una vez libre, la vitamina B<sub>12</sub> se une al factor intrínseco de Castle (FI), sintetizado por las células parietales de la mucosa gástrica, y su secreción es estimulada por la gastrina, la histamina y la insulina; esta unión es favorecida por las proteasas pancreáticas y el pH alcalino del duodeno.

El factor intrínseco es una glicoproteína termolábil, estable en pH alcalino, que se destruye fácilmente por las enzimas proteolíticas del estómago. Esta molécula dimérica fija dos moléculas de vitamina B<sub>12</sub> y su complejo cobalamina-FI pasa al yeyuno y, finalmente, al íleon, donde se absorbe al unirse a un receptor específico en la mucosa denominado cubulina; ya dentro del enterocito se separa de nuevo la cobalamina, que pasa a la sangre portal, donde es transportada por la transcobalamina II. Esta es la principal proteína de transporte de la vitamina

B<sub>12</sub> hacia los tejidos y vías biliares para su posterior ingreso a la circulación enterohepática. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> produce: una alteración en la síntesis de ADN y degradación anormal de los ácidos grasos.

**Síntesis de ADN.** La vitamina B<sub>12</sub> es necesaria para la síntesis de la metionina y participa en una reacción intermedia para la síntesis del ADN. Para esta reacción, la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) sufre una metilación y se convierte en metilcobalamina. La metilcobalamina actúa como una coenzima en conjunto con la *metionina sintetasa* para convertir la homocisteína en metionina. La cobalamina acepta un grupo metilo del THFN<sup>5</sup>-metilo y lo transfiere a la homocisteína. Lo importante de esta reacción es que el THF se forma por la desmetilación del N<sup>5</sup>-THF. El THF se convierte luego en THF N<sup>5-10</sup>-metileno, forma necesaria para la síntesis del timidilato. Un déficit de cobalamina significa que el folato queda atrapado en la forma de THF N<sup>5</sup> metilo. Esto se conoce como “trampa del folato”, por tanto, el déficit de cobalamina conduce a un déficit funcional de la actividad del ácido fólico para la síntesis de ADN.

**Degradación anormal de los ácidos grasos.** La vitamina B<sub>12</sub> también interviene en una etapa del catabolismo del propionato, la isomerización de la metilcobalamina-CoA a Succinil-CoA. La desmielinización de las fibras nerviosas deriva de un defecto en la degradación del propionil-CoA a metilmalonil-CoA y por último a succinil-CoA. A medida que el propionil-CoA se acumula, las células lo utilizan para la síntesis de ácidos grasos supliendo al acetil-CoA habitual. De este modo se sintetizan ácidos grasos con un número impar de carbonos, los cuales se incorporan en las membranas neuronales, donde alteran sus funciones, ocasionan desmielinización y, por ende, las alteraciones neurológicas propias de esta enfermedad.

**METABOLISMO NORMAL DEL ÁCIDO FÓLICO (absorción y distribución).** La mayor parte de los alimentos contienen ácido fólico, entre ellos, la leche, los huevos, la levadura y el hígado, pero predomina en los vegetales de hojas verdes de donde toma su nombre; también es sintetizado por los microorganismos. Es termolábil, de ahí que cuando los alimentos se cocinan en exceso se destruya gran parte del folato. Los requerimientos diarios mínimos son de 50-100 µg, el aporte diario en la dieta normal es de 500-1000 µg y los depósitos corporales (hígado) son de 5-15 mg, cantidad suficiente para proporcionar el requerimiento diario durante 3 meses si se llega a omitir el ácido fólico de la dieta. Los niveles séricos normales son de 5-20 ng/ml y los eritrocitarios de 60-700 ng/ml. El ácido fólico, químicamente se

conoce como ácido pteroilglutámico. Estructuralmente está constituido por tres partes: 1) un anillo que contiene nitrógeno: la pteridina, 2) un anillo de ácido p-amino-benzoico, y 3) una cadena de residuos de ácido glutámico. Esta estructura constituye la forma inerte del folato. El tetrahidrofolato (THF) es la forma activa del folato, originado por la reducción de cuatro hidrógenos del anillo de pteridina

La mayor parte del ácido fólico en los alimentos está en forma de poliglutamato conjugado. En el intestino se desconjuga a la forma de monoglutamato por una enzima de desconjugación. La absorción se produce en toda la extensión del intestino delgado, especialmente en el yeyuno proximal. Una vez absorbido por las células epiteliales del intestino, el folato es reducido a THFN<sup>5</sup> metilo. Esta es la forma circulante del THF. El THFN<sup>5</sup> metilo se distribuye en todo el cuerpo a través de la sangre y se fija en las células por medio de receptores específicos. Una vez en el interior de las células, el THFN<sup>5</sup> metilo debe desmetilarse y conjugarse de nuevo para evitar su salida de la célula. La desmetilación es una reacción que requiere vitamina B<sub>12</sub>. Por tanto, en el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, el folato queda en su forma metilada (trampa del folato) e impide la formación del THF conjugado, en consecuencia las células son incapaces de retener su folato lo cual conduce a su disminución en los tejidos.

La función del THF es transferir unidades de carbono de donadores a receptores. Por esta propiedad, el folato desempeña un papel vital en el metabolismo de los nucleótidos y aminoácidos, pues interviene en dos funciones:

1. La principal reacción de transferencia de átomos carbono tiene lugar cuando la cadena lateral hidrocarbonada de serina se transfiere al THF para formar N<sup>5-10</sup>-metileno THF. Después, el carbono N<sup>5-10</sup>-metileno THF se le transfiere al uracilo del desoxiuridilato (dUMP) para formar desoxitimidilato (dTMP), pirimidina del ADN. Además, en esta reacción se produce dihidrofolato (DHF), una forma inactiva de folato. El DHF se reduce de nuevo a la forma activa, es decir, THF por la enzima dihidrofolato reductasa. En forma alterna, el N<sup>5-10</sup>-metileno THF se puede oxidar a THF para la biosíntesis de las purinas.
2. EL metabolismo de la histidina a ácido glutámico requiere también THF. El metabolismo intermediario de esta reacción es el ácido formiminoglutámico (FIGLU), que utiliza THF para convertirse en ácido glutámico. El déficit de folato bloquea esta reacción con un aumento de la excreción del FIGLU.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos generales de la anemia megaloblástica son los mismos de toda anemia y van a depender del grado de reducción del transporte de oxígeno hacia los tejidos. Existen sin embargo otros síntomas y signos específicos de la anemia megaloblástica, en particular si el déficit es de vitamina B<sub>12</sub> (neuroológico).

*Hematológicos:* Anemia, pancitopenia. *Digestivos:* pérdida del sentido del gusto, faringitis, glositis de Hunter, úlceras mucocutáneas, diarrea, absorción intestinal deficiente, atrofia de la mucosa lingual. *Neurológicos* (solo vitamina B<sub>12</sub>): parestesias de manos y pies, pérdida de la memoria, alteración de la sensibilidad vibratoria y de posición (marcha inestable), neuropatía periférica, desmielinización de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, síntomas cerebelosos y afectación de los pares craneales. *Psiquiátricos:* irritabilidad, cambios de la personalidad, alteración en la memoria, demencia, depresión, psicosis (psicoanemia de Weil). *Otros:* vitiligo y canas en forma prematura (anemia perniciosa)

## DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de un paciente con anemia megaloblástica es clínico y de laboratorio (estudio hemoperiférico, aspirado de MO, bioquímicos pertinentes), pruebas de déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico y autoanticuerpos.

**Diagnóstico clínico.** La evaluación debe iniciarse con una adecuada historia clínica (síntomas y signos descritos previamente) y una minuciosa exploración clínica de las áreas hematológica, neurológica, digestiva y psiquiátrica. Se debe prestar atención a los hábitos tóxicos, la exposición a fármacos, el estado nutricional y los antecedentes personales. Hay que observar si hay presencia de palidez cutáneo-mucosa y tinte subictérico por eritropoyesis ineficaz (coloración cutánea amarillo-limón), pérdida del sentido del gusto, faringitis, glositis de Hunter (lengua enrojecida, lisa, brillante y ardor lingual), atrofia de la mucosa gástrica, diarrea y absorción intestinal inadecuada. Las manifestaciones neurológicas típicas del déficit de vitamina B<sub>12</sub> están dadas por la neuropatía periférica (parestesias) y la degeneración subaguda combinada de la médula; la desmielinización de los cordones posteriores ocasiona pérdida precoz de la sensibilidad posicional y vibratoria, así como trastornos de la marcha con Romberg positivo. La alteración de los cordones laterales ocasiona espasticidad e hiperreflexia. Con menos frecuencia se observa

demencia. Aunque el déficit de ácido fólico no produce alteraciones neurológicas, en las mujeres embarazadas puede ocasionar defectos del tubo neural en el feto.

**Diagnóstico de laboratorio.** *Hemoperiférico:* hematocrito, hemoglobina y reticulocitos disminuidos; Coombs directo negativo, VCM > 110 fL con CHCM normal y el ADE aumentado. *Frotis de sangre periférica.* Serie roja: anisocitosis: macrocitosis oval, normocromía, poiquilocitosis: cuerpos de Howell-Holly, anillos de Cabot, ovalocitos, megaloblastos. Serie blanca: normal o disminuida, neutrófilos hipersegmentados, desviación a la izquierda, cayados y metamielocitos gigantes; plaquetas: normales o disminuidas. *Médula ósea.* Serie eritroide: hiperplasia de la serie roja, relación mieloeritroide 1:1 (VN. 3:1), cambios megaloblásticos (asincronía núcleo-citoplasma). Serie mieloide: metamielocitos y cayados gigantes, mitosis aumentada. Serie megacariocítica: megacariocitos poliploides, hipogranulares. *Bioquímico.* Bilirrubina indirecta aumentada por la eritropoyesis ineficaz y, elevación de la LDH, hierro sérico, ácido metilmalónico y homocisteína sérica.

**Pruebas de déficit de vitamina B<sub>12</sub>.** *Concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub>* (VN=200 a 500 pg/ml). Existe una variación normal en la concentración sérica de la vitamina B<sub>12</sub>, por lo que se ha puesto en duda su límite inferior normal. Un déficit subclínico de cobalamina se asocia a un aumento de los niveles séricos de homocisteína y ácido metilmalónico. *Niveles séricos de holotranscobalamina II (refleja la cantidad de vitamina B<sub>12</sub> ligada a la TC II);* es la prueba más específica y precoz para el déficit de la vitamina B<sub>12</sub>. En ciertas entidades clínicas como neoplasias mieloproliferativas crónicas, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, hepatopatías o deficiencia congénita de TC II los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> están aumentados con una fracción biológica activa baja, que es el verdadero marcador sérico del déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

*Niveles séricos de homocisteína y niveles séricos o urinarios de ácido metilmalónico.* Estos metabolitos son útiles cuando los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico no son concluyentes o en circunstancias como el embarazo, donde los niveles séricos de esta vitamina están bajos, pero con depósitos adecuados. Los niveles séricos de estos metabolitos son más sensibles que los de vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico. En el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, tanto el ácido metilmalónico como la homocisteína, se incrementan, y en el de ácido fólico solo la homocisteína, excepto si coexiste una lesión renal crónica (aumenta el ácido metilmalónico). Los niveles séricos retornan a la normalidad una vez resuelta la anemia. Sin embargo, la determinación de los niveles séricos del ácido

metilmalónico y homocisteína es limitada debido a las fluctuaciones séricas de estos metabolitos, lo cuales los hacen poco confiables para monitorizar la respuesta al tratamiento.

*Autoanticuerpos.* En la anemia perniciosa, los anticuerpos anti-FI están en el suero y en el jugo gástrico en alrededor del 70% de los pacientes, con una especificidad del 100%; son de dos tipos: Tipo I (bloqueadores) que son los más frecuentes y bloquean la unión cobalamina-FI, y Tipo II (precipitantes), menos frecuentes, que bloquean la unión del complejo cobalamina-FI a la cubulina.

*Otros.* El 90-92% de los pacientes con anemia perniciosa presentan niveles elevados de gastrina sérica, niveles bajos de pepsinógeno I y una proporción de pepsinógeno I-II bajo; estos son poco específicos pero pueden ser de ayuda cuando no se puedan determinar anticuerpos contra FI. En estos pacientes, los anticuerpos anticélulas parietales están presentes en el 90%, pero son poco específicos. En los pacientes con una anemia megaloblástica inexplicable deben hacerse los análisis pertinentes para descartar o una enfermedad celíaca.

**Pruebas de déficit de ácido fólico.** *Concentraciones séricas y eritrocitarias de ácido fólico.* Los niveles séricos superiores a 4 ng/ml excluyen el déficit de ácido fólico, y los inferiores a 2 ng/ml con valores séricos normales de vitamina B<sub>12</sub> indican su déficit, a sabiendas de que los niveles séricos de ácido fólico están sujetos a variaciones súbitas, en vista de que una sola comida rica en folatos puede normalizarlos. Recordemos que el embarazo, el alcoholismo, los fármacos anticonvulsivantes y un aporte insuficiente de folatos, pueden dar lugar a niveles séricos aunque existan unos depósitos adecuados. En el caso de sospechar un déficit de ácido fólico con niveles séricos en el límite (3-5 ng/ml) o en caso de duda, debe determinarse el ácido fólico intraeritrocitario, que refleja los depósitos celulares y no es modificado por la ingesta. *Ácido formiminoglutámico (FIGLU).* La excreción urinaria del FIGLU es otro método diagnóstico del déficit de ácido fólico; se cuantifica tras una sobrecarga oral de histidina; si existe déficit de folatos aumenta la excreción urinaria del FIGLU. Este es un metabolito de la histidina que se acumula al no transferirse el grupo formimino al tetrahidrofolato (THF). Esta prueba, actualmente está en desuso, ya que sus resultados pueden ser modificados por trastornos en la absorción de la histidina o de la función renal.

## TRATAMIENTO

El tratamiento incluye tres aspectos básicos: etiológico, de soporte (transfusiones) y sustitutivo si se demuestra el déficit. Es conveniente recordar que los pacientes con anemia megaloblástica suelen tolerarla incluso con niveles de hemoglobina de hasta 5 g/dl y ancianos. Cuando la anemia es severa o sintomática o hay otras comorbilidades (cardiopatía o isquemia asociada), puede ser necesaria la transfusión de concentrado globular, lentamente y asociando un diurético después, en especial pacientes ancianos por la sobrecarga de volumen.

El tratamiento sustitutivo inicial de los pacientes con anemia megaloblástica, mientras se obtienen los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, es administrar ambos elementos. No debe administrarse solo ácido fólico sin tener certeza de una ausencia de déficit de vitamina B<sub>12</sub>, ya que eso puede precipitar las manifestaciones neurológicas, irreversibles una vez establecidas. En las primeras 24-48 horas de iniciado el tratamiento, los niveles séricos de bilirrubina indirecta y LDH se normalizan. El conteo de reticulocitos aumenta a partir del 4º día del tratamiento, alcanza el acmé a los 8 días y después de dos semanas retorna a valores normales. Los valores de hematocrito y hemoglobina se incrementan 2-3 g/dl cada dos semanas.

Los cambios en la médula ósea responden con rapidez al tratamiento, es decir, la maduración megaloblástica comienza a hacerse normoblástica a partir de las 4 horas de iniciado, con una recuperación completa que se produce en un lapso de dos a cuatro días. La polisegmenatción de los neutrófilos son los primeros cambios morfológicos en aparecer y los últimos en resolverse; persisten 12-14 días después de iniciado el tratamiento con tendencia a la resolución *ad integrum*. A los 3 meses de iniciar el tratamiento se evidencia recuperación del déficit neurológico y a los 6 meses una respuesta clínica y hemoperiférica completa. En ocasiones, al inicio del tratamiento, los pacientes pueden presentar fiebre por aumento del metabolismo e hipokalemia por consumo medular de potasio, por lo que es necesario (en anemias severas) monitorizar los niveles de potasio y aportar los suplementos necesarios.

Los pacientes con déficit de ácido fólico requieren 5 mg VO/día, aun en presencia de malabsorción. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se puede tratar por VO o parenteral; sin embargo, cuando hay trastornos en la absorción (anemia perniciosa) o alteraciones neurológicas deben recibir preferentemente hidroxibalamina, 1.000 µg IM en días alternos la primera semana, luego, una dosis semanal por tres semanas y después una mensual hasta resolver la anemia

y las alteraciones neurológicas. Si el paciente tiene una gastrectomía total deberá recibir una ampolla mensual de por vida.

Una alternativa a la vía IM son las dosis elevadas (2000 µg) por vía oral, que se justifican debido a la presencia de un sistema de transporte poco eficaz y una absorción que es independiente del FI. Aunque la vía oral parece ser tan efectiva como la parenteral, siempre los expertos recomiendan la vía parenteral en las fases iniciales del tratamiento y la oral en mantenimiento, ya que esta vía de administración requiere mayor adhesión. El objetivo de este tratamiento es maximizar la probabilidad de recuperación tanto hemoperiférica como neurológica.

## REFERENCIAS

- BATLE A, MONTES C, GAISÁN S, GONZÁLEZ V, INSUNZA. A. Macrocitosis y anemias macrocíticas. *Medicine*. 2012; 11(20):1193-1201.
- BARTNIKAS TB. & FLEMING, MD. (2012) Hemojuvelin is essential for transferrin-dependent and transferrin-independent hepcidin expression in mice. *Haematologica*. 2012; 97: 189-192.
- BOCHYNSKA A, LIPCZYNSKA-LOJKOWSKA W, GUGALA-IWANIUK M, LECHOWICZ W, RESTEL M, GRABAN A, ET AL. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid. *Seizure*. 2012; 21(4):276-81.
- CAU, M. GALANELLO, R. GIAGU, N. & MELIS, M.A. Responsiveness to oral iron and ascorbic acid in a patient with IRIDA. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2012; 48: 121-123.
- CAMASCHELLA C. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *British J Haematology*. 2012; 160: 12–24.
- GANZ T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011; 117(17):4425-33.
- LEE JE, WEI EK, FUCHS CS, HUNTER DJ, LEE IM, SELHUB J, ET AL. Plasma folate, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and colorectal cancer risk in three large nested case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2012; 23(4):537-45.

- STANLEY L, SCHRIER. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. Uptodate in Hematology and Oncology. 2008; 18:1-20.
- ZHANG L, LIU W, HAO Q, BAO L, WANG K. Folate intake and methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms as predictive and Prognostic biomarkers for ovarian cancer risk. Int J Mol Sci. 2012; 13(4):4009-20

# ANEMIA HEMOLÍTICA

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica resulta de un acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos, normalmente de 90 a 120 días, acompañada de una respuesta insuficiente de la médula ósea. Durante el “proceso hemolítico”, la médula puede aumentar la eritropoyesis 6 a 8 veces en un intento de impedir el descenso de la hemoglobina; sin embargo, cuando la hemólisis es muy intensa y prolongada, la médula claudica y sobreviene la anemia. Los eritrocitos pueden ser eliminados prematuramente de la circulación por los macrófagos del bazo e hígado (hemólisis extravascular) o, con menos frecuencia, al romperse su membrana dentro de la luz del vaso (hemólisis intravascular).

Desde el punto de vista académico, las anemias hemolíticas se clasifican en hereditarias o intracorpúsculares, y adquiridas o extracorpúsculares. Se exceptúa de esta clasificación la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la cual, siendo intracorpúscular, es adquirida.

## ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA

Se debe a diversos factores:

1. Trastornos de la membrana del eritrocito: esferocitosis, eliptocitosis y estomatocitosis
2. Déficit o ausencia en la producción de alguna de las cadenas de la hemoglobina: síndromes talasémicos
3. Hemoglobinopatías resultantes de la sustitución de aminoácidos por otros en cualquiera de las cadenas: las hemoglobinopatías S y C

4. Déficit de enzimas eritrocitarias: deficiencia de *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y piruvatoquinasa*.

La anemia hemolítica hereditaria puede presentarse en el neonato y ser tan intensa que se confunde con una “enfermedad hemolítica del recién nacido”; sin embargo, algunos pacientes pasan inadvertidos y solo se detectan en la edad adulta. Pueden presentar esplenomegalia, tendencia a la coleditiasis, úlceras de los miembros inferiores y anomalías óseas. Las alteraciones óseas se observan en la drepanocitosis y en la  $\beta$  talasemia. Cuando la enfermedad es severa y se presenta durante la edad de crecimiento rápido, la actividad de la médula hace que los huesos se expandan y lleven a la deformación del cráneo en forma de torre (turricéfalia), estriaciones de los huesos frontal y parietal y anomalías de los maxilares. La anemia hemolítica hereditaria cursa con largos períodos asintomáticos, aunque son interrumpidos por episodios o crisis de anemia aguda (moderada a severa) e ictericia, generalmente desencadenados por infecciones de las vías respiratorias superiores. Las crisis en las anemias hemolíticas se explican por diferentes mecanismos:

*Crisis aplásica*. Se debe a un descenso en la producción de eritrocitos, que puede durar de 5 a 12 días

*Crisis hemolítica*. Se produce por un aumento en la destrucción de los glóbulos rojos, con reticulocitosis e hiperbilirrubinemia

*Crisis megaloblástica*. La hemólisis crónica aumenta los requerimientos de ácido fólico, lo que conduce a una anemia megaloblástica

## ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

Por lo general se presenta en forma insidiosa y es bien tolerada por el paciente; muchas veces dominan las manifestaciones de la enfermedad subyacente (LES, linfomas, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple). Se produce por múltiples factores:

1. Anticuerpos: anemia hemolítica autoinmune y enfermedad hemolítica del recién nacido
2. Infecciones: sepsis
3. Traumatismos físicos: CID, hiperesplenismo, hemoglobinuria de la marcha y prótesis valvulares
4. Agentes físicos: quemaduras y por el uso de agua destilada, por ejemplo, irrigación vesical después de una prostatectomía

5. Alteraciones bioquímicas. Hipofosfatemia
6. Enfermedades hepáticas
7. Medicamentos: metildopa, penicilina, cefalosporinas, isoniacida y clorpromacina.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las anemias hemolíticas se basa en gran parte en una excelente historia clínica. Sugieren la enfermedad hechos como antecedentes familiares de la enfermedad, ausencia de pérdida sanguínea, uso de medicamentos (metildopa, penicilina a altas dosis y oxidantes) y presencia de otras enfermedades, p.ej., tejido conectivo, linfomas y neoplasias.

Los exámenes de laboratorio son de gran importancia para definir la hemólisis y el tipo específico de patología. Los más empleados son los siguientes:

1. Índice reticulocitario ( $VN = < \text{de } 3$ ). El recuento de los reticulocitos es una medida fiable de la respuesta de producción de los eritrocitos frente a la anemia; refleja que el paciente tiene una respuesta adecuada a la eritropoyetina (EPO), una médula normal y una cantidad suficiente de hierro, ácido fólico y vitamina  $B_{12}$  para afrontar la situación patológica. Se obtiene de la siguiente manera: si un paciente tiene 15% de reticulocitos con un hematócrito de 28 Vol%, se calcula así:  $15 \times 28/45 = 9.4\%$ . (45 representa el hematócrito ideal). Luego se divide por un factor que depende del hematocrito; para un hematócrito de 28 Vol% es 1.7 ( $9.4 / 1.7 = 5$ ) (5 es el índice reticulocitario corregido, según el hematócrito). A continuación, entre paréntesis los factores según el hematocrito:

$$(45 = 1) \quad (35 = 1.5) \quad (28 = 1.7) \quad (25 = 2) \quad (15 = 2.5)$$

2. Hemoglobina y hematócrito disminuidos

3. Hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria; particularmente en la hemólisis intravascular. La hemoglobinuria da una reacción positiva a la bendicina

4. Hiperbilirrubinemia moderada a expensas de la indirecta, generalmente por debajo de 5 mg%

5. Frotis de la sangre periférica: aumento de reticulocitos o macrocitosis policromatófilos (los primeros se demuestran con el azul cresil brillante

y los segundos con la coloración de Wright), normoblastos, anisocitosis, poiquilocitosis (esquistocitos, células falciformes, esferocitos, microsferocitos y glóbulos rojos contraídos), y finalmente, leucocitosis con neutrofilia

6. La relación mieloide/eritroide disminuye alrededor de 1:1

7. Sobrevida de los eritrocitos marcados con Cr<sup>51</sup>. Evalúa cualquier tipo de anemia hemolítica (vn = 27 a 29 días)

8. Pruebas específicas. Se hacen según la entidad sospechada; he aquí algunos ejemplos:

- a. Esferocitosis hereditaria: prueba de la fragilidad osmótica
- b. Hemoglobinopatías: electroforesis de la hemoglobina y prueba del metabisulfito
- c. Anemia hemolítica adquirida: prueba de Coombs directa positiva, esta se debe a la presencia de autoanticuerpos unidos a la membrana del eritrocito
- d. Hemólisis intravascular. Se demuestra por una disminución de la haptoglobina y hemopexina plasmática; aumento de la hemoglobina libre y presencia de metemalbúmina plasmática, hemoglobinuria y hemosiderinuria. La haptoglobina es una  $\alpha$  globulina que se fija específicamente a la proteína de la hemoglobina (globulina); el complejo *hemoglobina  $\alpha$  haptoglobina* es depurado en minutos por el SMF; de ahí que un descenso de la haptoglobina (VN = 50-220 mg%), sea altamente sugestivo de hemólisis
- e. Hemoglobinuria paroxística nocturna: prueba de Ham y sacarosa, inmunofenotipo (CD55, CD59).
- f. Hemoglobina fetal: prueba de resistencia a los álcalis
- g. Hemoglobina inestable: análisis para demostrar cuerpos de Heinz y la prueba de la inestabilidad de la hemoglobina al calor
- h. Deficiencia de *glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa* y piruvatoquinasa: pruebas cualitativas y cuantitativas de estas enzimas.

## ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Denominada también “ictericia hemolítica congénita”, es un trastorno hereditario autosómico dominante con una incidencia entre hermanos del 50%, aunque puede haber también formas recesivas. La alteración molecular de la hemólisis consiste en una disminución de la espectrina (< de 300.000 moléculas)

y la anquirina, responsables de anclar la doble capa de lípidos de la red del citoesqueleto del eritrocito, de tal manera que la capa lipídica no está bien sujeta, se vesiculiza, se reduce la superficie de la membrana y la célula se hace redonda y menos deformable. La forma esferoidal que adopta el eritrocito hace que sean atrapados y destruidos en el bazo. Puede aparecer por primera vez en el recién nacido o en el adulto y se puede expresar por una crisis hemolítica, aplásica o megaloblástica, desencadenada por procesos infecciosos o deficiencia de folato. Cursa con anemia, ictericia, esplenomegalia, úlceras en los miembros inferiores y tendencia a la colelitiasis (85%).

El diagnóstico se establece mediante la presencia de microsferocitos en la sangre periférica; autohemólisis entre 10 y 50% (vn = < de 4%), que disminuye al agregar glucosa; además, una prueba de fragilidad osmótica aumentada cuando se exponen a una solución hipotónica. En la actualidad disponemos de una serie de pruebas de laboratorio de mayor especificidad y sensibilidad, por ej., ektacytometría (gradiente osmótico), lisis de glicerol acidificado, prueba de criohemólisis hipertónica, análisis de la eosina-5-maleimide (EMA) mediante citometría de flujo y la SDS-PAGE (sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis). El tratamiento consiste en ácido fólico (2.5 a 5 mg VO diarios) y cuando la anemia es severa se recomienda la esplenectomía (aplicar previamente la vacuna antineumocócica); y la colecistectomía, si existe litiasis vesicular sintomática.

## ELIPTOCITOSIS

Es una anemia hemolítica hereditaria transmitida con carácter autosómico dominante. Se debe a una alteración estructural de la espectrina eritrocitaria, que da lugar a un ensamblaje deficiente del citoesqueleto; también hay déficit de la proteína 4.1 de la membrana, importante para estabilizar la unión de la espectrina con la anquirina del citoesqueleto, de manera que el eritrocito toma una forma oval o elíptica. La mayoría de los pacientes presenta una ligera hemólisis con cifras de hemoglobina mayor de 12 g/dl y reticulocitos menor de 4%; sin embargo, alrededor de un 12% de los pacientes puede presentar una hemólisis severa, aunque la hemoglobina rara vez desciende de 9 g%. Cursa con ictericia y esplenomegalia.

El frotis de la sangre periférica revela eliptocitosis por encima del 25% (vn = hasta un 15%), aunque otras enfermedades pueden cursar con grados variables de eliptocitos, como las talasemias, el déficit de hierro y las anemias

mieloptísicas. La prueba de fragilidad osmótica es normal. El tratamiento es semejante al de la esferocitosis.

## TALASEMIAS

Normalmente hay un balance en la síntesis de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  que resulta en una hemoglobina A normal ( $\alpha_2\beta_2$ ). La disminución de la síntesis de cualquiera de las cadenas conduce a una falla del apareamiento de estas cadenas y, por consiguiente, a un defecto en la hemoglobinización dentro del eritrocito y muerte del glóbulo rojo en la médula ósea (eritropoyesis inefectiva) o su destrucción periférica (hemólisis). El síndrome talasémico se caracteriza por ausencia o déficit hereditario en la producción de algunas de las cadenas de la globina, bien sea la  $\alpha$  o la  $\beta$ . En la talasemia  $\alpha$  se sintetizan deficientemente las cadenas  $\alpha$  debido a que no hay RNAm, lo que conduce a una síntesis excesiva de cadenas  $\beta$ . La talasemia  $\beta$  se distingue por la presencia de hemoglobina fetal después del período neonatal; en ausencia de cadenas  $\beta$  se sintetizan cadenas  $\delta$ , aunque no lo suficiente como para compensar el déficit de las cadenas  $\beta$ ; cuando el déficit en la producción de cadenas  $\beta$  es total se denomina talasemia B<sup>0</sup>, y cuando es parcial, B<sup>+</sup>. Todas las talasemias tienen en común las siguientes características:

1. *Disminución en la síntesis de la hemoglobina.* Los glóbulos rojos son hipocrómicos y microcíticos. El VCM está disminuido pero, a diferencia de la anemia por déficit de hierro, la cantidad de glóbulos rojos está aumentada en relación a las cifras de la hemoglobina
2. *Desequilibrio de las cadenas  $\alpha/\beta$ .* Este desequilibrio ocasiona que las cadenas de la globina acumuladas se precipiten y se formen agregados insolubles (en especial la  $\beta$  talasemia) lo cual produce una eritropoyesis ineficaz en la MO y por consiguiente hemólisis y anemia)
3. *Eritropoyesis compensadora en la MO.* Alteraciones óseas, esplenomegalia y hepatomegalia.

**$\alpha$  TALASEMIA.** Como existen cuatro genes para la cadena  $\alpha$ , según cuantos de ellos estén afectados, se distinguen cuatro tipos.

*Hidropesía fetal por  $\alpha$  talasemia.* La delección afecta los cuatro genes y es incompatible con la vida. Solo se produce en el feto la Hb Bart ( $\gamma_4$ ); recordemos que el feto normal solo sintetiza cadenas  $\alpha$  y  $\gamma$ . *Enfermedad por hemoglobina*

*H.* La delección afecta solo a tres genes. Un cromosoma no es adecuado para la síntesis de las cadenas  $\alpha$ , y el otro sí, pero de forma parcial. El 70% de la hemoglobina es Hb A, y el 30% es HbH ( $\beta_4$ ). La Hb H es menos soluble y posee mayor afinidad por el oxígeno. La enfermedad se caracteriza por ser una anemia hemolítica, hipocrómica microcítica y esplenomegalia. El tratamiento es la transfusión de concentrado globular (SOS) y ácido fólico. En raras ocasiones en necesaria la esplenectomía.

*Rasgo  $\alpha$  talasémico.* La delección afecta solo a dos genes. Existe una discreta disminución de las cifras de hemoglobina. La anemia es microcítica e hipocrómica con un aumento compensador en la cantidad de los glóbulos rojos. La electroforesis de la hemoglobina revela valores de Hb A<sub>2</sub> y Hb F dentro del rango normal.

*$\alpha$  talasemia silente.* Solo hay un gen afectado y representa al individuo portador (silente) de la enfermedad. El paciente es asintomático y sin anemia (la cantidad de glóbulos rojos está en el nivel normal-alto y, el VCM está normal o ligeramente disminuido).

**$\beta$  TALASEMIA.** Existe un déficit en la síntesis de la hemoglobina por mutaciones puntuales en las cadenas  $\beta$ : el déficit puede ser parcial ( $\beta^+$  talasemia) o total ( $\beta^0$  talasemia). Por lo tanto, hay una disminución o ausencia de la HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) con aumento de la Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) y Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Al quedar un exceso de cadenas  $\alpha$  libres se precipitan en los eritroblastos y provocan eritropoyesis ineficaz (aborto intramedular). Por otro lado, en los órganos hematopoyéticos existe un intento de compensar el déficit con aumento de la actividad eritropoyética, lo que se manifiesta por hepatoesplenomegalia y alteraciones óseas (cráneo en capillo). Se distinguen los siguientes tipos de  $\beta$  talasemia.

**$\beta$  talasemia menor o rasgo  $\beta$  talasémico.** Es el estado heterocigoto para una mutación del gen  $\beta$ . Es la forma más frecuente de talasemia en el mundo. Hay una ligera hepatoesplenomegalia, ictericia y anemia. Las cifras de hemoglobina están alrededor de 11-13 g/dl, VCM disminuido, el ADE suele estar normal, el número de glóbulos rojos es normal o aumentado, y en la electroforesis de hemoglobina (prueba básica para el diagnóstico) se aprecian niveles aumentados de HbA<sub>2</sub> y en ocasiones también de HbF, dado que estos dos tipos de hemoglobina no precisan cadenas  $\beta$  para su formación.

**$\beta$  talasemia intermedia.** Es producida por una mutación genética con expresividad clínica intermedia entre los estados hetero y homocigótico puro. Con respecto a la talasemia menor, la anemia es más intensa, así como las alteraciones óseas. Las cifras de hemoglobina oscilan entre 7-10 g/dl y valores aumentados de HbF. El tratamiento consiste en la transfusión de concentrado globular (SOS) y ácido fólico.

**$\beta$  talasemia mayor o anemia de Cooley.** Es el estado homocigoto para una mutación del gen  $\beta$  y la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Se caracteriza por presentar una anemia severa con ictericia que aparece a partir del cuarto mes de vida (cuando cambia la cadena  $\gamma$  por la  $\beta$ ). De no tratarse en forma precoz, el paciente desarrolla hepatoesplenomegalia gigante, facie mongoloide, alteraciones óseas (cráneo en cepillo) y compromiso cardiaco por la hipoxia crónica. La cifra de hemoglobina es inferior a 7 g/dl, microcitosis, hipocromía acentuada y aumento de la Hb F. Es usual observar en estos pacientes compromiso hepático, cardiaco y endocrino secundario a la sobrecarga de hierro (hemocromatosis), lo cual empeora el daño previo de estos órganos. El tratamiento consiste en programas de transfusión durante el período de crecimiento y desarrollo del niño para mantener cifras de hemoglobina en 10 g/dl y evitar las complicaciones secundarias a la hipoxia tisular. Estos pacientes se hacen dependientes de la transfusión, lo cual implica una sobrecarga de hierro que se deben evitar con los quelantes del hierro. En casos de hiperesplenismo o si los requerimientos transfusionales superan los 200 ml/Kg/año, está indicada la esplenectomía para reducir los requerimientos transfusionales. El único tratamiento en la actualidad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

## ANEMIA DREPANOCÍTICA

La drepanocitosis se caracteriza por la presencia de la hemoglobina S (HbS) que resulta de la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena  $\beta$ ; con una fuerte tendencia a agregarse cuando está en la forma de desoxihemoglobina. Se observa con mayor frecuencia en África tropical, donde el número de heterocigotos llega hasta un 40%. La frecuencia en América oscila alrededor del 9%. En Venezuela, la mayor incidencia ocurre donde predomina la población negra, es decir, en la costa centrooriental y en el estado Zulia (Bobures). En las zonas palúdicas se observa un incremento de la HbS, en parte porque el *Plasmodium* aumenta las mutaciones de la hemoglobina normal a Hb S (mecanismo de selección natural).

La hemoglobina del adulto posee dos cadenas  $\alpha$  y dos  $\beta$ , con 141 y 146 aminoácidos respectivamente, para un total de 574 aminoácidos. La hemoglobina, normalmente se presenta en dos formas denominadas oxi y desoxihemoglobina; la poca oxigenación de la hemoglobina la desplaza hacia la desoxihemoglobina. Se ha determinado que en el proceso drepanocítico se pierde potasio rápidamente, se altera la fosforilación de la membrana y aumenta el contenido del calcio en la membrana de los drepanocitos. Los pacientes con drepanocitosis en la infancia son de talla más baja y presentan retraso de la pubertad, pero en la adolescencia, su desarrollo es mayor que una persona normal. La severidad de la enfermedad depende de muchos factores: hereditarios y adquiridos.

#### *Factores hereditarios*

- a. Cantidad de Hb S en el glóbulo rojo. Cuando son portadores asintomáticos contienen menos del 50% de Hb S y el resto normal, y cuando son sintomáticos, la Hb S puede llegar al 90%
- b. Asociación a otras hemoglobinopatías C o D, que aumentan la formación falciforme
- c. Presencia de hemoglobina fetal (Hb F). Esta evita o previene la formación de polímeros de Hb S y la deformidad del glóbulo rojo; a mayor cantidad de Hb fetal, mayor protección. Por otra parte, cuando la talasemia  $\alpha$  se asocia a la Hb S, se protege el eritrocito de la deformación
- d. Glucosa  $\alpha$ -6-fosfato deshidrogenasa. Su déficit protege al glóbulo rojo drepanocítico.

#### Factores adquiridos

- a. Desoxigenación. La Hb S forma polímeros cuando es desoxigenada, lo cual lleva a la deformación alargada del glóbulo rojo denominada *drepanocitos*, responsables de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad como las lesiones vasooclusivas y tisulares. Cuando la  $\text{PaO}_2$  desciende por debajo de 15 mm de Hg, un portador de Hb S hace crisis falciforme, mientras que un enfermo drepanocítico hace la crisis con una  $\text{PaO}_2$  de 40 mm Hg. La hipoxemia puede presentarse en neumonías, uso de anestesia, cirugía, temperaturas extremas, estrés físico o psíquico y ascensos a grandes alturas

- b. Otros factores que aumentan la formación de drepanocitos son las bajas temperaturas, estasis vascular mayor de 2 a 4 minutos (vn=15 segundos), acidosis y estados hipertónicos intravasculares, como ocurre en la deshidratación.

Las manifestaciones clínicas de las drepanocitosis son casi siempre desencadenadas por procesos infecciosos y se caracterizan por infartos y crisis que pueden ser aplásicas (con fallo medular transitorio), megaloblásticas, de secuestro y hemolíticas. Los infartos resultan de la obstrucción de los vasos por hematíes falciformes, y ocurren frecuentemente en los huesos de las extremidades, tórax y abdomen, caracterizados por crisis de dolor severo. El “*síndrome torácico agudo*” cursa con fiebre, dolor pleurítico, dolor abdominal referido, tos, infiltrados pulmonares e hipoxemia. Los episodios de secuestro ocurren en lactantes y niños en la primera y segunda infancia; se caracterizan por acúmulo de hematíes en el bazo. Las crisis hemolíticas suelen ser crónicas y producen ictericia con anemia, que oscila entre 5 y 10 g de hemoglobina.

Otras manifestaciones de la drepanocitosis consisten en alteraciones óseas y del sistema nervioso, hematuria, hepatoesplenomegalia en la infancia, hepatomegalia en el adulto, úlceras en los miembros inferiores, osteomielitis por *Salmonellas* y priapismo.

1. Alteraciones óseas. Los huesos presentan adelgazamiento de la cortical y ampliación de los canales medulares; los cuerpos vertebrales pueden ser bicóncavos, como “vértebras de pescado”. Se presenta osteoesclerosis y zonas de infartos óseos que simulan osteomielitis y artritis aguda; por otra parte, la necrosis medular puede provocar infecciones por *Salmonellas*. Se describe en niños el síndrome de manos y pies o dactilitis, caracterizado por tumefacción de los dedos, en particular la articulación interfalángica proximal de los metacarpianos y metatarsianos
2. Alteraciones del sistema nervioso central: soñolencia, cefalea, ceguera temporal o permanente, afasias, parestesias, hemiplejía, parálisis de nervios craneanos, convulsiones y coma
3. Hematuria. Se debe a la estasis sanguínea, la hipoxia, la hiposmolalidad y el pH bajo, que favorece la falciformación con lesiones de la médula renal
4. Esplenomegalia. Está presente en la primera infancia; no se observa en el adulto debido a la autoesplenectomía que se produce por múltiples infartos

5. Hepatomegalia. Es frecuente y puede llegar hasta la cresta ilíaca
6. Úlceras de los miembros inferiores. Se deben a la estasis vascular y a la hipoxia; son frecuentes alrededor de los tobillos.

El diagnóstico de la anemia drepanocítica se confirma mediante los siguientes procedimientos:

1. En el frotis de la sangre periférica se observan eritrocitos en forma de hoz y leucocitosis con desviación a la izquierda (en ausencia de infección)
2. Prueba de metabisulfito positiva, tanto en el portador como en el enfermo
3. Electroforesis de hemoglobina a pH alcalino, que muestra la migración característica de la Hb S.

El tratamiento de la anemia drepanocítica consiste en medidas generales y las específicas, para las crisis.

**MEDIDAS GENERALES.** Se basan en ciertas precauciones que previenen la aparición de las crisis: ubicar al paciente en una profesión sedentaria y apropiada, evitar su exposición al frío, tratar oportunamente los procesos infecciosos, evitar su deshidratación (como estos pacientes son incapaces de concentrar la orina (hipostenuria), tienden a la deshidratación), y finalmente, el uso permanente del ácido fólico, 1 mg VO diario. Inmunizaciones para el *S. pneumoniae* y penicilina profilaxis, porque en los niños es frecuente la sepsis por este microorganismo.

## TRATAMIENTO PARA LAS CRISIS DE INFARTO

- a. Cubrir al paciente para mantener temperaturas adecuadas y evitar el enfriamiento
- b. Hidratación suficiente (de 3 a 4 litros diarios)
- c. Oxigenoterapia en caso de procesos infecciosos o hipoxemia
- d. Transfusiones de concentrado globular para reducir el porcentaje de Hb S a menos de 30% en anemias severas; además, disminuyen las crisis aplásicas ocasionadas por el *Parvovirus B19*. En algunas oportunidades ayudan al alivio del dolor, junto al acetaminofen; AINES u opiáceos, si son necesarios. También se ha usado la eritropoyetina para recuperar la anemia
- e. Bicarbonato de sodio: hasta 20 g EV diarios en dosis divididas
- f. Exanguinotransfusión con recambios hasta de 10 a 20 unidades; se emplea para pacientes graves que no respondan a las medidas anteriores

- g. Hidroxiurea. Reduce la crisis drepanocítica al aumentar la concentración de Hb F y reduce el conteo de neutrófilos, reticulocitos y monocitos. Se indica en casos de crisis a repetición y anemia severa, a la dosis de 500 mg VO OD por dos meses; aumentar 500 mg cada 2 meses hasta un total de 2.500 mg diarios (dosis máxima 35 mg/Kg diarios). Son necesarios controles hematológicos frecuentes
- h. Quelantes del hierro. El deferasirox a la dosis de 20 mg x Kg/peso VO OD.

#### **Tratamiento de las úlceras de los miembros inferiores**

- a. Vendajes con sulfato de zinc e higiene local para evitar infecciones sobreagregadas
- b. Injertos de piel para úlceras extensas y rebeldes al tratamiento
- c. Corregir la anemia a base de concentrados globulares que favorezcan la cicatrización.

**Tratamiento de las alteraciones retinianas.** Las hemorragias y ceguera son el resultado de la neovascularización. La fotocoagulación intraocular de nuevos vasos cumple un papel importante en la prevención de este proceso.

### HEMOGLOBINOPATÍA C

Es una hemoglobinopatía de curso benigno por la que el ácido glutámico es sustituido por la lisina en posición 6 de la cadena beta de la globina. Se hereda con carácter autosómico recesivo; está presente en un 28% de los negros africanos y un 3% de los negros del Nuevo Mundo. En estos pacientes, los glóbulos rojos son más rígidos que los normales. Los pacientes heterocigotos (A/C) son asintomáticos, pero los homocigotos (C/C) pueden cursar con dolores abdominales intermitentes, esplenomegalia, de moderada a gigante, litiasis biliar e ictericia leve. Los exámenes de laboratorio en la forma (C/C) revelan:

1. Anemia leve (8 a 12 g% de Hb)
2. Frotis de la sangre periférica: glóbulos rojos normocíticos normocrómicos, microsferocitos escasos, cristales intracitoplasmáticos y dianacitos aumentados (85 a 100% del total de las células)
3. Fragilidad osmótica disminuida
4. Electroforesis de la hemoglobina muestra la migración característica de la Hb C.

El tratamiento de la hemoglobinopatía C consiste en ácido fólico cuando los requerimientos están aumentados, como en el embarazo, lactancia o durante las crisis hemolíticas.

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Se caracteriza por el acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos *in vivo* debido a un proceso autoinmune dirigido contra los eritrocitos del paciente como consecuencia se producen manifestaciones clínicas resultantes de la destrucción acelerada de los glóbulos rojos. Predomina en la mujer en más de un 60%, generalmente por encima de los 40 años, y ocurre en cualquier grupo étnico. Los autoanticuerpos suelen ser IgG o IgM específicos para los antígenos de los hematíes. Puede ser producida por “autoanticuerpos calientes” (IgG), que actúan a 37°C, o en “frío” (IgM), que reaccionan a la temperatura ambiente. Se clasifican en primarias, o idiopáticas, y secundarias (enfermedades del tejido conectivo, procesos linfoproliferativos, linfomas, cáncer del ovario, infecciones, enfermedades granulomatosas y, finalmente, con el uso de medicamentos como la metildopa por tiempo prolongado o quinidina y la penicilina a altas dosis. Las anemias hemolíticas adquiridas primarias tienen mejor pronóstico que las secundarias.

Las manifestaciones clínicas, muchas veces están dadas por la enfermedad primaria, con un curso de remisiones y recaídas. Se puede encontrar anemia, fiebre, ictericia y hepatoesplenomegalia; este último hallazgo es notable en la anemia hemolítica autoinmune secundaria. Son frecuentes las tromboflebitis e infecciones durante el tratamiento a base de inmunosupresores y esplenectomía. Los hallazgos de laboratorio de las anemias hemolíticas adquiridas son semejantes a las otras anemias hemolíticas, pero el diagnóstico se comprueba con el Coombs directo positivo, que detecta IgG unidas al glóbulo rojo.

El tratamiento consiste en medidas generales y farmacológicas (corticoesteroides, azatioprina, inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y ciclofosfamida). La transfusión se usa solo cuando peligró la vida del paciente, se hace con los concentrados globulares que menos aglutinen los eritrocitos y deben administrarse lentamente (prueba modificada *in vivo*), con vigilancia estricta para detectar cualquier aumento de hemólisis.

**Corticoesteroides.** Son el medicamento de elección para la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, con un 65% de respuesta. Cuando la hemólisis es muy acelerada se inicia con metilprednisolona, 1 g EV OD, por 3

días; simultáneamente se administra prednisona, 1 mg/Kg diario. Estas dosis se mantienen hasta estabilizar la Hb y el hematócrito. Una vez controlada la Hb y cuando desciendan los reticulocitos, se reducen 5 mg semanales hasta llegar a 15 mg VO diarios. Esta dosis se mantiene por dos a tres meses hasta negativizar el Coombs directo, y se elimina en uno o dos meses. Si no hay respuesta al tratamiento anterior en uno o dos meses, y si para mantener la remisión son necesarios más de 15 mg diarios de prednisona, se plantea la esplenectomía.

**Azatioprina.** Se emplea cuando la esplenectomía y un nuevo intento con corticoesteroides (hasta 200 mg diarios) han fallado; produce remisión en el 55% de los pacientes sin causar depresión medular. La dosis es de 2 a 2.5 mg/Kg VO diarios.

**Ciclofosfamida.** Tiene un gran poder citostático y alquilante, por lo que se debe limitar su uso. La dosis es de 100 mg VO diarios o de 500 a 1000 mg EV en bolo mensual, bajo control estricto hematológico.

**Rituximab.** Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, antígeno expresado por las células B linfoides mas no por las células plasmáticas. La unión rituximab y las células que expresan CD20 resultan en muerte celular por citotoxicidad, activación del complemento o apoptosis. Es una alternativa para pacientes con anemia hemolítica autoinmune refractaria a los esteroides y /o esplenectomía, con un 50% de respuesta y menos toxicidad que otros agentes inmunosupresores.

**Inmunoglobulina.** El empleo de la dosis convencional (0.4g x Kg/peso) es ineficaz debido a que estos pacientes presentan una gran hiperplasia del SMF, por lo cual requieren altas dosis de inmunoglobulina. (1g x Kg por 5 días).

## DÉFICIT DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA

Es una anemia hemolítica poco frecuente, ligada al sexo, que predomina en el hombre y es frecuente en descendientes africanos y del mediterráneo. La *glucosa  $\alpha$  6-fosfato deshidrogenasa* es necesaria en la vía de las pentosas, ligada a la destoxicación de los peróxidos formados. Como consecuencia de eso, los grupos sulfidrilos de la Hb se oxidan y la Hb tiende a precipitarse dentro del hematíe, formando los cuerpos de Heinz. Los pacientes presentan los episodios hemolíticos cuando ingieren medicamentos oxidantes o sufren infecciones. Pueden cursar con una sintomatología que pasa inadvertida y autolimitada. Los pacientes gravemente afectados consultan por dolor abdominal, ictericia, anemia, hemoglobinuria y no presentan esplenomegalia. Los exámenes de laboratorio

son comunes a las anemias hemolíticas, y lo que confirma la enfermedad es una disminución cuantitativa y cualitativa de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos. El tratamiento consiste en evitar los medicamentos oxidantes (aspirina, quinidina, cloranfenicol, sulfas, dapsona, primaquina, nitrofurantoína, furazolidona y naftalina), terapia oportuna de las infecciones, ácido fólico durante las crisis y concentrado globular si es necesario.

## DÉFICIT DE PIRUVATOQUINASA

Se le ha llamado “anemia hemolítica congénita no esferocítica” y consiste en un déficit enzimático heredado autosómico recesivo. La *piruvatoquinasa* forma parte de la vía anaeróbica. Las manifestaciones clínicas pueden ir de leves a severas, y son desencadenadas por procesos infecciosos. Cursan con anemia, ictericia, esplenomegalia variable, colelitiasis y úlceras en los miembros inferiores. El diagnóstico se basa en el hallazgo de glóbulos rojos anormalmente abigarrados y especulados, contraídos, y las alteraciones generales de las anemias hemolíticas. Para el diagnóstico se requieren los análisis enzimáticos específicos (*piruvatoquinasa*), que cualitativa y cuantitativamente están disminuidas. El tratamiento consiste en el manejo adecuado de las infecciones; la anemia marcada hace necesarias las transfusiones; el ácido fólico, la vacuna contra el neumococo y la esplenectomía si es necesaria.

## REFERENCIAS

- FERNÁNDEZ J.J, BALLESTER E, GONZÁLEZ M, SERRANO J, TAMAYO A.T, MARTÍN C, BURGALETA A. Inmunoglobulinas intravenosas en los episodios graves de anemia hemolítica autoinmune: resultados comparativos en 21 episodios de un único centro. *Med Clin (Bare)*. 2013; 141: 201-4.
- FRANÇOIS MULLIER, ELODIE LAINEY, ODILE FENNETEAU, LYDIE DA COSTA AND FRANÇOISE SCHILLINGER, ET AL. Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Annals of hematology*. 2011; 90(7):759-768.
- GONZÁLEZ MESONES A, GONZÁLEZ DE VILLAMBROSIA A, BATLLE A, INSUNZ A. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine*. 2012; 11: 1246-9.

- INATI A, KHORIATY E, MUSALLAM KM. Iron in sickle-cell disease: what have we learned over the years? *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56:182-90.
- KLAUS LECHNER AND ULRICH YEGER. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116(11):1831-1838.
- PERROTTA S, GALLAGHER G, MOHANDAS N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008; 372: 1411-26.
- RAMOS-MEDINA R, CORBÍ AL, SÁNCHEZ-RAMÓN S. Inmunoglobulinas intravenosas: llave inmunomoduladora del sistema inmunológico. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139:112-7.
- VIVES CORRONS JL. Últimos avances en el diagnóstico de las enzimopatías hereditarias. *Rev Esp Pediatr*. 2012 ; 68 Supl3: 226-30.
- YOUNGTERS I, ARCAVI L, SCHECHMASTER R, AKAIZEN Y, POPLISH H, SHIMONOV J ET AL. medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Safety*, 2010; 33 (9):713-26.
- ZEERLEDER S. Autoimmune haemolytic anaemia: a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med*. 2011; 69:177-84.

## APLASIA MEDULAR

*Hildebrando Romero Sandoval*

### INTRODUCCIÓN

Con el término de aplasia medular se define a un grupo de alteraciones no neoplásicas de la hematopoyesis, de etiología y fisiopatología heterogénea, que cursa con citopenias. Por lo general afecta las tres series hematopoyéticas (pancitopenia) y hay un grado variable de hipocelularidad en la MO en ausencia de enfermedad proliferativa o infiltrativa. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años y la relación hombre mujer es de 1:1. En USA, la incidencia por año es de alrededor de 2 a 5 casos por millón de habitantes. En Japón y Corea, la frecuencia es cinco veces superior a la de USA y Europa y con una incidencia alta, entre los 10 y 40 años. La prevalencia en Venezuela, así como otros países latinoamericanos, oscila alrededor de 0.12-0.56 por cada 1.000 egresos hospitalarios. Existen varios mecanismos incriminados en la fisiopatología de la hipoplasia medular:

1. Originalmente, la lesión ocurre en el *stem cell* o célula madre de la MO, con alteración fisiológica y morfológica de las tres líneas celulares mayores de la MO
2. Alteración del microambiente de la MO
3. Mecanismos de tipo inmune (humoral y celular) y anormalidades en la población de linfocitos supresores no específicos (linfocitos *killer*)
4. Sobreproducción de linfoquinas, que suprimen el *stem cell*.

La aplasia medular puede tener un curso fatal, con una sobrevida media de 3 a 6 meses, o ser de evolución crónica por varios años. La mortalidad de esta entidad clínica en el adulto es del 65 a 75% y, en los niños, cuando es adquirida,

se acerca al 50%. Los pacientes que desarrollan la enfermedad como consecuencia de un agente conocido tienen mejor pronóstico que los de causa idiopática. En aproximadamente un 50% de los pacientes se desconoce la etiología, y muchas veces es difícil identificar un agente causal debido al excesivo contacto con productos como medicamentos, nebulizadores, insecticidas, tintes para el cabello, contaminación atmosférica y radiaciones. La aplasia medular se clasifican en:

### PRIMARIAS

- Constitucional (anemia de Fanconi)
- Adquirida idiopática

### SECUNDARIAS

1. Medicamentos y sustancias: *dependientes de la dosis* (agentes quimioterápicos, benceno, alcohol, arsénico). *Por idiosincrasia* (cloramfenicol, fenilbutazona, inhibidores de la anhidrasa carbónica, sales de oro)
2. Radiaciones
3. Infecciones: tuberculosis miliar, hepatitis viral B y C, mononucleosis infecciosa (virus *Epstein-Barr*, citomegalovirus) y parvovirus
4. Inmunes: celular y humoral.

**Aplasia eritrocitaria pura:** adquirida y hereditaria

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la hipoplasia medular es insidioso; el paciente acude por lo general a la consulta cuando la enfermedad está avanzada. Se caracteriza por debilidad, fatiga, sangrados (epistaxis, metrorragias, hemorragias retinianas y gingivorragias) y procesos infecciosos. Los signos resaltantes son palidez cutáneo-mucosa, equimosis y petequias en sitios de mayor presión. Las hemorragias más severas y fatales son las intracraneanas, sobre todo cuando el recuento plaquetario es inferior a  $10 \times 10^9/L$ , aunque algunos pacientes con cifras menores a  $20 \times 10^9/L$  no presenta fenómenos de sangrado. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de pancitopenia periférica, como:

1. Procesos infiltrativos medulares: mielofibrosis, leucemias y linfomas
2. Procesos infecciosos: tuberculosis miliar y micosis sistémica
3. Hiperesplenismo
4. Enfermedades carenciales, como la anemia megaloblástica

5. Hemoglobinuria paroxística nocturna
6. Síndrome mielodisplásico hipoplásico.

La mayoría de los pacientes con aplasia medular, después del tratamiento inmunosupresor recobran la función de la MO; algunos recuperan completamente las cifras hematológicas y un porcentaje de ellos desarrolla hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemias agudas no linfoides y anormalidades cromosómicas.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipoplasia medular se logra con los siguientes exámenes:

1. *Sangre periférica.* Anemia (con índice reticulocitario menor de 1%); neutrófilos < de  $0.5 \times 10^9/L$  y plaquetas < de  $20 \times 10^9/L$
2. *Trastornos de la coagulación.* Puede haber un tiempo de sangría prolongado y una retracción del coágulo anormal, debido a la trombocitopenia
3. *Médula ósea.* La médula ósea puede presentar: hipocelularidad severa (25% de tejido hematopoyético), hipocelularidad moderada (25-50% de lo normal, pero menos del 30% debe corresponder a células hematopoyéticas).

Además, en la MO se pueden observar eritrocitos maduros, linfocitos en un 60 a 100%, grasa abundante, células (linfomonocitarias, reticulares, plasmáticas y cebadas), algunos promielocitos y mielocitos y casi desaparición de los megacariocitos. La tinción con azul de Prusia para hierro revela abundantes gránulos sideróticos en el interior de las células reticulares. A veces se encuentran pequeños focos de MO hiperplásica con abundantes células linfoides; sin embargo, a pesar de indicar una médula en su última fase, también puede ser signo de una médula en fase de recuperación (Tabla 2).

TABLA 2. DIFERENCIAS ENTRE APLASIA MEDULAR MODERADA Y SEVERA

	<b>Moderada</b>	<b>Severa</b>
Neutrófilos	$0.5 - 3.5 \times 10^9/L$	$< 0.5 \times 10^9/L$
Plaquetas	$25 - 75 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$
Reticulocitos	$0.5 - 1.5\% *$	$< 1\% *$
MO	Hipocelularidad (25-50%)	$< 25\%$ de tejido hematopoyético

\* Corregido por la anemia

## TRATAMIENTO

1. Identificar la posible causa y evitar futuras exposiciones a sustancias, drogas y tóxicos
2. Terapia de soporte:
  - a. Controlar la anemia con transfusiones de concentrado globular, pobre en leucocitos, para mantener la hemoglobina alrededor de 8 g/dl. Las transfusiones se deben restringir al máximo para disminuir la posibilidad del rechazo en caso de ameritarse el trasplante de MO
  - b. Evitar el sangrado por medio de plasma rico en plaquetas o concentrados plaquetarios. No se deben indicar salicilatos u otros antiagregantes plaquetarios. Para controlar las metrorragias se pueden usar los anticonceptivos orales a la dosis habitual
  - c. Prevenir las infecciones con medidas de aislamiento estricto. En caso de leucopenia por debajo de  $1.5 \times 10^9/L$  se debe iniciar el uso profiláctico empírico y racional de antibióticos para cubrir infecciones por *Pseudomonas spp* y otros gérmenes gramnegativos. De hecho, se deben tomar muestras de sangre, orina, esputos y otras secreciones para cultivo y antibiograma. En caso de leucopenias severas se puede intentar la transfusión de concentrado de leucocitos HLA compatibles o factores estimulantes de monocitos y/o neutrófilos (Neupogén® y Granocyte®).
3. Estimular la hematopoyesis y regeneración de la MO. Para pacientes no candidatos al trasplante de MO se usan varios medicamentos: prednisona, andrógenos (oximetazona, 3 ethiocholanolona o nandrolona decanoato), inmunosupresores (globulina antilinfocítica del conducto torácico, globulina antitímocítica y ciclosporina).
4. Trasplante de MO

**Oximetazona.** Es un andrógeno anabólico sintético que al parecer produce un aumento moderado de la masa globular roja a través de la eritropoyetina que estimula la eritropoyesis, la granulopoyesis y la megacariopoyesis. La dosis es de 2 a 3 mg/Kg al día o 250 mg diarios por 3 meses. De no haber respuesta se puede continuar con 150 mg diarios por 3 a 5 meses adicionales, particularmente si no aparecen efectos colaterales, como cefalea, calambres musculares, disfonía, amenorrea, virilización, ictericia, edemas, acné y aumento

de las aminotransferasas. La sobrevida es de 58% a los 2 a 5 años después del tratamiento inmunosupresor.

**Globulina antilinfocítica del conducto torácico y globulina antitimocítica.**

Inducen recuperación hematológica en cerca del 50% de los pacientes. La adición de ciclosporina a uno u otro inmunosupresor incrementa la respuesta hasta en un 70%, particularmente en niños y en pacientes neutropénicos severos. La mejoría del conteo de granulocitos aparece a los dos meses de iniciado el tratamiento. Las recaídas son frecuentes (pancitopenia recurrente) y generalmente se asocian a la suspensión de la ciclosporina. La dosis de globulina antilinfocítica es de 10-20mg/kg diluida en 500 ml de solución salina al 9% EV en 8 a 12 horas, días 1 al 5. Globulina antitimocítica; se han obtenido resultados semejantes con 3 a 6 meses de tratamiento; la dosis es de 10-30 mg/kg/día diluida en 250-500 ml de cloruro de sodio al 0,9% EV en infusión de 4 horas.

**Ciclosporina.** Tiene un mecanismo inmunosupresor sin ser mielosupresor; inhibe la producción de *interleuquinas-2* y otras citoquinas; esta inhibición suprime la proliferación de linfocitos T ("helper" y citotóxicos). La dosis es de 150 mg VO BID por un mes; luego, 120 mg VO BID hasta que las cifras hematológicas mejoren, y finalmente se indican 100 mg VO diarios asociados o no a los corticoesteroides.

**Trasplante de MO.** Se debe usar precozmente en pacientes muy seleccionados, menores de 40 años, de mal pronóstico, con hipoplasia medular severa o insuficiencia medular posthepatítica, y cuando se disponga de un hermano HLA compatible (preferiblemente gemelo). Son altas la mortalidad por enfermedad injerto contra huésped, la inmunosupresión y las infecciones. Para el acondicionamiento del paciente se utiliza la ciclofosfamida, 50 mg/Kg por 4 días; cuando hay alta posibilidad de rechazo se ha empleado la irradiación linfóide total, inmunoglobulina antitimocítica y procarbazona. La incidencia del rechazo depende en parte de las transfusiones previas; en 10% de los no transfundidos y hasta en el 60% de los multitransfundidos. La sobrevida entre los 2 y 5 años, después del tratamiento, es hasta del 80%. Las causas incriminadas en el rechazo son:

1. Reemplazo brusco de las células hematopoyéticas y linfocitos del donante por células linfoides derivadas del huésped
2. Resistencia de los linfocitos del huésped a la ciclofosfamida por haber sido sensibilizados previamente con transfusiones, con grupos antigénicos de compatibilidad menor

### 3. Anormalidades del microambiente de la MO del huésped.

Con objeto de disminuir el rechazo del trasplante se han ideado algunas técnicas como:

1. *Buffy-coat*. Consiste en la infusión diaria de la capa de glóbulos blancos de la sangre periférica del donante durante la primera semana del trasplante. Con este procedimiento se ha observado una sobrevida de hasta el 70%, pero se incrementa la enfermedad “injerto contra huésped” crónica
2. Globulina antilinfocítica del conducto torácico. Mejora la sobrevida de pacientes trasplantados, sobre todo cuando se asocia con los andrógenos.

En resumen, los factores determinantes en el tratamiento de la aplasia medular son la edad y severidad de la aplasia. En líneas generales se deben considerar los siguientes lineamientos:

1. Pacientes menores de 30 años con anemia aplásica severa. Si hay donante histocompatible se usa el trasplante de MO con 75% de respuesta, y sin donante histocompatible, el tratamiento es inmunosupresor
2. Pacientes mayores de 30 años con anemia aplásica severa. Tratamiento inmunosupresor con 50% de respuesta
3. Pacientes con anemia aplásica moderada: esteroides anabolizantes o tratamiento inmunosupresor.

## REFERENCIAS

- ALJURF M, AL-ZAHRANI H, VAN LINT MT, PASSWEG JR. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 178-179.
- EAPEN M, LE RADEMACHER J, ANTIN JH ET AL. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 2011; 118: 2618–2621.

- HOCHSMANN B, MOICEAN A, RISITANO A ET AL. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:168–173.
- KORTHOF ET, BEKASSY AN, HUSSEIN AA. Management of acquired aplastic anemia in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 191-195.
- LJUNGMAN P, BREGNI M, BRUNE M, ET AL. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 219–23.
- MAURY S, BALÈRE-APPERT ML, POLLICHIENI S, ONETO R, YAKOUB-AGHA I, LOCATELLI F, DALLE JH ET AL. Outcome of patients activating an unrelated donor search for severe acquired aplastic anemia. *American Journal of hematology.* 2013; 88 (10): 868-73.
- SAMARASINGHE S, STEWARD C, HIWARKAR P. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: A United Kingdom multicentre retrospective experience. *Br J Haematol.* 2012; 157:339-346.
- XU LP, LIU KY, LIU DH . A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:1507–1512.
- YOUNG NS, BACIGALUPO A, MARSH JC. Aplastic anemia: Pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:S119-S125.
- YAGASAKI H, KOJIMA S, YABE H. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2011; 118: 3186-3190.



# LEUCEMIAS AGUDAS

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas (LA) comprenden un grupo de enfermedades neoplásicas que se originan en la médula ósea (MO) y se caracterizan por la proliferación y acumulación de las células hematopoyéticas inmaduras (blastos) en la MO y en la sangre, lo que ocasiona pancitopenia: anemia, neutropenia y trombocitopenia, por eso sus manifestaciones clínicas son palidez cutáneo-mucosa generalizada, astenia y disnea por la anemia, sangrado por la trombocitopenia e infecciones por la neutropenia.

Las leucemias agudas cursan con la proliferación de células hematopoyéticas inmaduras mientras que las crónicas lo hacen con células más diferenciadas. Estas células son incapaces de diferenciarse a células sanguíneas funcionales normales, por lo que se detienen en una etapa de maduración específica y escapan a la muerte celular programada (apoptosis) debido a un bloqueo en la clona maligna. Desde el punto de vista citomorfológico, las leucemias agudas se dividen según el análogo morfológico de los blastos en granulocitos inmaduros o mieloblastos (leucemia mieloide aguda o LMA) o en linfocitos inmaduros o linfoblastos (leucemia linfoide aguda o LLA). En sí, las leucemias agudas incluyen a un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren con respecto a su agresividad, células de origen, características clínicas y respuesta al tratamiento.

La etiología no está bien clara, pero se sabe que existen factores predisponentes multifactoriales: herencia, factores ambientales (radiaciones, pesticidas), agentes alquilantes (ciclofosfamida y melfalán), virus (Epstein-Barr, HTLV-1), enfermedades hematológicas (leucemia mieloide crónica y síndrome mielodisplásico) y factores genéticos (síndromes de Down, Bloom y Fanconi).

En el mundo se diagnostican alrededor de 240.000 casos nuevos de leucemias agudas de la infancia cada año, de los cuales un 75% se registra en países en vías desarrollo. En los Estados Unidos, la incidencia de LLA en menores de 15 años es de un 3.3 por cada 100.000 habitantes/año. En Venezuela, en el 2006 se inició el Protocolo 2005 denominado *DFCI 05-01*, en el cual están incluidas 27 instituciones tanto públicas como privadas, y se cerró en julio del 2013. Se incluyeron un total de 254 pacientes con diagnóstico de LLA, y Mérida-Venezuela ocupó el tercer lugar en incidencia. A pesar de los avances obtenidos últimamente en el tratamiento de las LA, hay diferencias significativas en las curvas de supervivencia global entre la población pediátrica, los adolescentes y los adultos jóvenes (AYA), según el centro de información del US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). La data del 200-2004 demostró una supervivencia global de 83.8% para el grupo etáreo de 1-14.99 años; 60.4% y 30.8% para edades comprendidas entre 15-19.99 y 20-29.9 años respectivamente.

Con respecto a la LMA, la incidencia en cuanto al grupo etáreo difiere de la LLA; hay un primer pico en el primer año de vida, seguido de una disminución hasta llegar a un nadir a los 9 años de edad, y posteriormente, un incremento paulatino hasta alcanzar un segundo pico a los 75 años de edad; involucra un peor pronóstico una LLA en el adulto o una LMA en el niño.

Al acumularse las células anormales en la MO se producen alteraciones cualitativas y cuantitativas de las líneas celulares hematopoyéticas normales (descenso de la hemoglobina, neutropenia o trombocitopenia) con un recuento leucocitario alto o normal. Estos hechos llevan finalmente a las manifestaciones clínicas propias de esta enfermedad: anemia, generalmente normocítica normocrómica, infecciones por la neutropenia y sangrado por la trombocitopenia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los síntomas de las leucemias agudas son constitucionales e inespecíficos: debilidad, fiebre, fatiga, anorexia y adelgazamiento. Existen manifestaciones relacionadas con la infiltración de la MO, como dolor óseo persistente, sensibilidad a la presión del esternón (signo de Wintrobe) y otros huesos, así como, en ocasiones, tumefacción alrededor de las grandes articulaciones. Además, se observan signos de sangrado como epistaxis, gingivorragia, equimosis y petequias. La infiltración de las encías se ve en la leucemia monocítica aguda. La leucemia promielocítica cursa frecuentemente con CID y una gran tendencia hemorrágica.

En la LMA es frecuente la esplenomegalia (50% de los casos) y son raras las linfadenopatías. Se pueden encontrar manifestaciones extramedulares como infiltración cutánea (leucemia cutis o leucémides) en 10% de los casos (más común en M4 y M5); hiperplasia gingival en M5; tumores constituidos por agregados de blastos (cloroma o sarcoma granulocítico) en M2 y es de mal pronóstico; CID por liberación de gránulos citoplasmáticos con actividad procoagulante en M3 y enfermedades mediadas inmunológicamente, como el síndrome de Sweet, la gangrena pioderma y la poliarteritis nudosa.

Un 50% de los pacientes con LLA cursa con linfadenopatías generalizadas, simétricas y pequeñas, hepatomegalia y esplenomegalia. Un 85% de las LLA T presenta ensanchamiento del mediastino. Puede haber afectación extramedular del SNC, pleura, hueso, pericardio, retina, piel, pulmón, riñón y testículos (santuarios), sobre todo aquellas con inmunofenotipo T y con una gran cantidad de leucocitos ( $> 100.000 \text{ mm}^3$ ), que son las llamadas leucemias hiperleucocíticas. Estas producen un síndrome de hiperviscosidad por la leucostasis, que conduce a agregados de células leucémicas que ocluyen la microcirculación cerebral, pulmonar y renal.

Existen ciertas afecciones benignas que se parecen a la leucemia aguda. Los pacientes que se recuperan de una neutropenia o de una anemia aplásica pueden tener una MO en la que predominan los promielocitos y parece leucemia promielocítica. La sepsis tuberculosa o las infecciones severas pueden presentar una “reacción leucemoide” indistinguible de una LMA. Las células tumorales del neuroblastoma pueden semejar linfoblastos, solo que estas células forman rosetas no observadas en la LLA. Igualmente, la mononucleosis infecciosa en niños presenta células que se confunden con linfocitos anormales. Otros son los síndromes mielodisplásicos, la mielofibrosis, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide juvenil, la púrpura trombocitopénica autoinmune, los linfomas y el mieloma múltiple.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las leucemias agudas es clínico y de laboratorio. El diagnóstico clínico por los síntomas y signos ya mencionados, y el de laboratorio toma como base criterios morfológicos, citoquímicos, según el inmunofenotipo, citogenéticos y moleculares. El examen hematológico de entrada es necesario e indispensable para el diagnóstico y clasificación de las leucemias. Además, el estudio de la MO con coloraciones de Wright-Giemsa y citoquímica especial para demostrar la infiltración de la médula por blastos mayor del 20%.

La leucemia aguda se clasifica según criterios morfológicos (examen hematológico), citoquímicos (para determinar el tipo de blasto que infiltra la médula), inmunofenotipo (por citometría de flujo para determinar linaje de la célula involucrada), citogenéticos (mediante el cariotipo) y oncogenes (por técnicas de biología molecular). Los tres primeros nos aseguran el diagnóstico de la enfermedad, y las determinaciones citogenéticas y moleculares el pronóstico y tratamiento.

**CRITERIO MORFOLÓGICO (FAB, OMS).** El examen hematológico es indispensable para el diagnóstico y clasificación de las leucemias; este incluye el frotis de la sangre periférica y el estudio de la MO con coloraciones de Wright y Giemsa. La morfología M2, M3 y M4 es más frecuente en la LMA; mientras que la morfología L1 (niños) y L2 (adultos) es más frecuente en la LLA. La presencia de cuerpos de Auer en los blastos es patognomónica de LMA. En la LMA, mediante los criterios morfológicos es factible apreciar linaje (neutrófilo, eosinófilo, monocito, megacariocito) y grado de maduración (blasto), en la LLA solo es factible apreciar lo grueso de la maduración, es decir, un linfocito o linfoblasto, de allí que el linaje y el grado de maduración se obtenga mediante la citometría de flujo (Tablas 3 y 4)

## CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS SEGÚN FAB (FRENCH-AMERICAN-BRITISH)

TABLA 3. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MO: Leucemia mieloide aguda indiferenciada		
M1: Leucemia mieloide aguda sin diferenciación		
M2: Leucemia mieloide aguda con diferenciación (formación de gránulos)		
M3: Leucemia promielocítica aguda		
M3v: Leucemia promielocítica aguda, variante tipo hipogranular		
M4: Leucemia mielomonocítica aguda		
M4Eo: Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia		
M5: Leucemia monocítica aguda		
M5a: > 80% monoblastos		
M5b: < 80% monoblastos		
M6: Eritroleucemia		
Megacariocítica	CD34, CD41, CD42, CD61	CD10, CD20
Factor de vW		

TABLA 4. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B

L1*. Blastos pequeños, escaso citoplasma y sin vacuolas
L2*. Blastos grandes y pequeños, mayor cantidad de citoplasma pero sin vacuolas
L3*. Blastos grandes, abundante citoplasma y vacuolas presentes

\*Se distingue por su tamaño, cantidad de citoplasma y presencia de vacuolas citoplasmáticas

**CLASIFICACIÓN DE LA OMS.** Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo una nueva clasificación de la LMA unificando los criterios morfológicos, citogenéticos y moleculares, e introdujo nuevos criterios para diferenciarla de la FAB en los siguientes aspectos:

1. La cantidad de blastos en la MO para el diagnóstico de la LMA se reduce al 20%, antes era mayor de 30%.
2. La categorización de los diferentes subgrupos de LMA dentro de un único grupo clínico y biológico, es decir, pacientes con anormalidades citogenéticas recurrentes como inv (16); (p13 q22), t (8:21); (q22 q22); t (15:17) (q22:q12); t (16:16); (p13:q22), deben ser considerados LMA, así presenten menor porcentaje de blastos.
3. Se establecen criterios para diferenciar una LMA *de novo* de una LMA secundaria a un síndrome mielodisplásico. La clasifica en cuatro grupos aparte.
  - a. LMA con anormalidades citogenéticas recurrentes
  - b. LMA con displasia multilineal
  - c. LMA secundaria al síndrome mielodisplásico (relacionado con la terapia)
  - d. LMA, otras categorías.

**CRITERIO CITOQUÍMICO.** La citoquímica más importante para las LMA es la positividad de la *mieloperoxidasa* y Sudán negro, con excepción de las M0, M1, M5 y M7 y; el PAS negativo excepto la M6. Por el contrario, la LLA-T son negativas la *mieloperoxidasa* y Sudan negro y; el PAS NEGATIVO y la *fosfatasa ácida* son positivos. La prueba de *esterasas inespecíficas* confirma la presencia de M4 y M5 (Tabla 5)

TABLA 5. CITOQUÍMICA EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS

Tinción	Precursor LLA-B	LAL-T	LAM
<i>Mieloperoxidasa</i>	NEG	NEG	POS
Sudán negro	NEG	NEG	POS
<i>Estearasa</i>			
Inespecífica	NEG	NEG	POS (M4 y M5)
<i>Fosfatasa</i>			
ácida	NEG	POS	NEG
<i>PAS</i>	<i>POS</i>	<i>NEG</i>	<i>NEG</i>

**CRITERIO SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO.** Dado que los linfoblastos carecen de especificidad morfológica e histoquímica, el estudio del inmunofenotipo es una parte esencial del diagnóstico. Los anticuerpos que distinguen los *cluster* de diferenciación (CD) reconocen el mismo antígeno celular pero no necesariamente el mismo epitope. La mayoría de los antígenos leucocitarios carecen de especificidad, por tanto, se requiere un panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases de células leucémicas. El panel empleado por el *St Jude Childrens Research Hospital* incluye al menos uno de los marcadores de alta sensibilidad (CD 19 para la estirpe B, CD 7 para la estirpe T y CD 13 o CD33 para las células mieloides) y un marcador altamente específico (como el CD79a citoplasmático para las células B, CD3 citoplasmático para las células T y la *mieloperoxidasa* para las células mieloides). Al usar este método de análisis se puede esperar un diagnóstico preciso en el 99% de los casos.

Los mieloblastos no expresan marcadores de superficie linfoides ni inmunoglobulinas de membrana o citoplasmática. No se aprecia reordenación del gen de la inmunoglobulina ni del gen del receptor del linfocito T con sondas moleculares, solamente expresan antígenos de superficie granulocíticos o monocíticos (Tablas 6, 7 y 8)

TABLA 6. INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

	Positivo	Negativo
Mieloblástica	CD11, CD13, CD15, CD33 CD117, HLA-DR	CD14, CD10, CD20
Mielomonocítica	CD 11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR	CD10, CD20
Eritoblástica	Glucosforina, espectrina, Antígenos ABH, HLA-DR	CD10, CD20
Promielocítica	CD11, CD13, CD15, CD33	CD14, HLA-DR, CD10
Monocítica	CD11, CD13, CD14, CD33 HLA-DR	CD10, CD20
Megacariocítica	CD34, CD41, CD42, CD61 Factor de vW	CD10, CD20

TABLA 7. INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B

SUBTIPO	MARCADORES TÍPICOS
Precursor-B	CD19, CD22, CD79a, CIg, SIg $\mu$ , CD10, HLA-DR
Pre-B temprana	CD10
Pre-B	CD10, CIg
Célula B	CD19, 22, CD79a, CIg, SIg $\mu$ , SIg $\kappa$ o SIg $\lambda$

TABLA 8. INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA T

LLA-T
LLA pre. TdT+, CD3 citoplasmático+, CD7 membrana+, CD1+ y/o CD2+
LLA T madura. TdT+, CD3 citoplasmático+, CD2+, CD3+

LLA tímica. Fenotipo t precoz. CD2+

Fenotipo cortical común. CD4+ y CD8+, CD1+

Fenotipo medular maduro .TdT+, CD3 citoplasmático+, CD4+ o CD8+ (no ambos); CD2+, ausencia de CD1

**CRITERIO CITOGÉNÉTICO.** Una anomalía de buen pronóstico en la LMA es t(8;21), t(15;17 e inv (16); que comprenden las anomalías moleculares AML1-ETO, PML-RAR $\alpha$  y CBFb-MYH11, que corresponde según FAB a LMA M2, M3 y M4Eo respectivamente. La presencia de la anomalía molecular FTL3 confiere mal pronóstico en la LMA. La anomalía molecular Bcr/Abl es frecuente en la LLA (40%) y es de muy mal pronóstico en la tercera edad. El cromosoma Philadelphia T (9:22) con fusión Bcr-Abl incrementa su frecuencia con la edad, de un 3% en niños a un 20% en adultos menores de 50 años y un 50% en mayores de 50 años. (Tabla 9).

TABLA 9. ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS EN LA LLA B Y T

Precursor LLA-B	LAL-B
t(9;22) (q34;q11)	t(8;14) (q24;q32)
t(4;11) (q21;q11)	t(8;22)(q24;q11)
t(1;19)(q23;p13)	t(2;8)(p11;q24)
del(6q)	
	LLA-T
t(1;14)(q13;q32)	t o del 14 q11
t o del 12p12	t(11;14)(p13;q11)
9p-	t(10;14)(q24;q11)
+21	t(1;14)(p34;q11)

Las alteraciones citogenéticas en la LLA, también la podemos agrupar en dos grandes grupos dependiendo de si son favorables o desfavorables con valor pronóstico y, por ende, terapéutico (Tabla 10).

TABLA 10. CRITERIOS FAVORABLES Y DESFAVORABLES DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Favorables	Desfavorables
t(12;21) TEL/AML	t(9;22) BCR/ABL
Hiperdiploidía	MLL (11q23)
Trisomía del 4, 10,17	hipodiploidía

**Alteraciones citogenéticas en la LMA.** Según las alteraciones cromosómicas, la LMA se puede clasificar por su riesgo en favorable, intermedio y adverso. Es favorable el que interfiere con la diferenciación celular (transcripción), intermedio el que promueve la proliferación celular y adverso el que inhibe la apoptosis. Esta clasificación tiene importancia tanto pronóstica como terapéutica, y de no determinarlas podría tratarse a un paciente de forma inadecuada, es decir, hacer un trasplante de MO en un paciente con LMA con alteraciones citogenéticas favorables o de no exponer un paciente con una t (15; 17) críptica a los beneficios del ácido transretinoico (ATRA) (Tabla 11).

TABLA 11. CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Favorable.	t(8:21); inv(16)/t(16;16);t(15;17)
Intermedio.	Cariotipo normal; -Y, del (17); del(9q);t(9;11);del(11q); +8,+11,+13 ,+21, del (20q)
Adverso.	Cariotipo complejo; inv(3)/t(3;3);-7;t(6;9);t(6;11); T(11;19)(q23;p13.1);-5; del(5q)

Alrededor de 20 a 25% de los pacientes con LMA menores de 60 años pertenece al grupo favorable y en igual proporción al grupo desfavorable; el resto, 50%, al grupo intermedio. El porcentaje de respuesta completa en el grupo favorable es 5-10% más alto que en el grupo intermedio (87% vs 81%); este, a su vez, es 15-20% más alto que en el grupo desfavorable (81% vs 59%). En cuanto a la sobrevida a los 5 años es 20-25% más alto en el grupo favorable con respecto al grupo intermedio (62% vs 38%), mientras que este, a su vez, es 10-25% más alto que el grupo desfavorable (38% vs 15%).

**CRITERIO MOLECULAR.** El diagnóstico molecular de la leucemia comienza con el reconocimiento y análisis de las translocaciones cromosómicas recurrentes. El estudio de los genes determinó los puntos de ruptura de la translocación, en especial las vías reguladoras en las células hematopoyéticas que ocasionan neoplasias cuando sufren disregulación. En la mayoría de las leucemias agudas, las translocaciones residen en dos cromosomas, lo que crea un gen quimérico con propiedades oncogénicas.

Las translocaciones cromosómicas se han usado para identificar pacientes que se benefician de dosis intensiva de quimioterapia. El análisis molecular de las alteraciones genéticas en las células leucémicas ha contribuido al entendimiento de la patogénesis y el pronóstico de las leucemias agudas. Cuando no se pueden detectar las alteraciones cromosómicas por los estudios de citogenética convencional se pueden determinar por el empleo de otras pruebas, por ej., el FISH, ya que existen regiones afectadas con patrones de bandas similares llamadas “translocaciones crípticas”, que se ponen de manifiesto cuando se utilizan este tipo de pruebas (RT-PCR, RT-PCR multiplex y FISH).

El método PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es capaz de detectar una célula leucémica en  $10^3$  a  $10^5$  células normales si un marcador ADN leucemia específico está disponible (Tablas 12 y 13).

TABLA 12. ALTERACIONES MOLECULARES EN LA LMA

Mutaciones FLT3/ITD. Niños (12%), jóvenes (20%), ancianos (35%)
Mutaciones FLT3/ALM (7%)
Mutaciones c-Kit. (2-5%) asociados con CBFLMA mal pronóstico (40%)
Mutaciones nucleofosmina. NPM. Niños (10%), adultos (50%)

TABLA 13. ALTERACIONES MOLECULARES EN LA LLA

LLA-B	BCR/ABL, TEL/AML1
LLA- Pre-B.	EZA/PBX1
LLA-T.	TAL1(SCL)/TCR

**HALLAZGOS PARACLÍNICOS.** El aumento de los niveles séricos de ácido úrico está relacionado con la carga tumoral (leucocitosis importante, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia). La hiperuricemia se corrige con una adecuada y vigorosa hidratación, uso de bicarbonato y administración de alopurinol (inhibidor de la *xantina oxidasa*). Cuando se instala el síndrome de lisis tumoral se produce falla renal, retención de líquidos, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipocalcemia y azoemia, que en muchos casos amerita el uso de diálisis. Actualmente disponemos del fármaco Rasburicase, que cataliza rápidamente el ácido úrico a alantoina, es 10 veces más soluble y facilita su excreción por vía renal. La elevación de LDH es común y también está relacionada con la carga tumoral por el gran recambio celular.

**FACTORES PRONÓSTICOS.** La clave de la terapia moderna frente las leucemias ha sido la clarificación del riesgo de recaída, por lo que se ha creado lo que se conoce como factores pronósticos, que son parámetros clínicos, hemoperiféricos, inmunofenotipos, citogenéticos y moleculares que han permitido estratificar a los pacientes en diferentes subgrupos de riesgo con implicación terapéutica; por ej., en la LLA se habla de subgrupos de riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo y en la LMA de “*riesgo de estratificación*” y “*riesgo adaptado a la terapia*”. El *riesgo de estratificación* en los pacientes con LMA dependen de dos características fundamentales: la probabilidad de la mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y la resistencia a la terapia estándar no relacionada con TRM, ambas dependientes de las alteraciones moleculares encontradas.

*El riesgo adaptado a la terapia* es dependiente de las alteraciones citogenéticas presentes, lo cual agrupa a los pacientes en dos subgrupos de riesgo: favorable o desfavorable. Todo lo anterior implica en la práctica la aplicación de esquemas de tratamiento más agresivos e intensos a los de mayor riesgo de recidiva, es decir, alto riesgo y muy alto riesgo en las LLA y desfavorable en las LMA, y esquemas de tratamientos menos tóxicos para los subgrupos de buen pronóstico: riesgo estándar y favorable en las LLA y LMA respectivamente (Tablas 14, 15, 16,17).

TABLA 14. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA LLA

## Riesgo Estándar

Edad > 1a- <9a, 11 meses
Leucocitos. < 50.000 mm <sup>3</sup>
Ausencia de marcadores de células T
Ausencia de masa mediastinal
No infiltración al SNC
Ausencia de infiltración de un par craneal

## Alto Riesgo

Edad > 10 años
Leucocitos > 50.000 mm <sup>3</sup>
Presencia de masa mediastinal, células T
Infiltración del SNC
Pacientes con la t(8;14) y células B

## Muy Alto Riesgo

Translocación 9;22, t(4;11)
-----------------------------

TABLA 15. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LMA DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Presentación clínica. Edad, raza, síndrome afectación general y estado funcional
Antecedentes. Hemopatía previa, radioterapia o quimioterapia, enfermedades congénitas previas
Otras condiciones: inflamatorias, alteraciones de la inmunidad innata o adquirida, alteraciones en la angiogénesis

TABLA 16. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LMA-DEPENDIENTES DE LA LEUCEMIA

Morfología de la leucemia. La clasificación morfológica de la FAB no influye sobre tratamiento o duración de la remisión clínica, salvo la M3 B la presencia de bastones de Auer pronóstico favorable
Fenotipo. Desfavorable ( +CD34, +HLA-DR ), expresión MDR-1, GLP-P
Genética. Cariotipo, anomalías moleculares, perfil génico y expresión microRNAe

TABLA 17. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LMA DEPENDIENTES. TRATAMIENTO (RESPUESTA)

Velocidad de desaparición de los blastos en la sangre periférica en la fase de la inducción hasta alcanzar la remisión completa. Pacientes con < 3 días, 4-5 días y > 6 días, poseen una supervivencia global a los 5 años de 83%, 45% y 5% respectivamente
Enfermedad mínima residual (EMR). Citometría de flujo <0.01% y >0.01%, sobrevida global a los 5 años de 65% y 35% respectivamente
Expresión de WT1 (Gen supresor del tumor de Wilms) en sangre periférica cuantificado por PCR cuantitativa post-remisión en pacientes en remisión completa Si WT1 aumenta. Recaída en un 100% Si WT1 normal pero reaparece. Recaída 100% Si WT1 normal persistente. No recaída

## TRATAMIENTO

El tratamiento consta de dos partes. Las medidas generales y la quimioterapia. Las medidas generales son importantes para mejorar las condiciones del paciente y prepararlo para la quimioterapia, con lo que se minimizan las complicaciones. Estas medidas generales son:

1. Ubicar el paciente en un ambiente adecuado, en lo posible con aislamiento inverso
2. Higiene diaria: cepillado de los dientes con cepillo suave y baños diarios
3. Usar laxantes suaves para evitar el estreñimiento ocasionado por la hospitalización prolongada o el estrés

4. Evitar el consumo de alimentos crudos o derivados lácteos como yogurt o queso. Indicar una dieta bien balanceada
5. Asegurar una buena hidratación y administrar bicarbonato para garantizar una adecuada diuresis, con lo cual se evita la nefropatía por ácido úrico y el síndrome de lisis tumoral
6. Usar antibioticoterapia de amplio espectro. Las infecciones en el paciente leucémico se presentan en el 80% de los casos, muchos de ellos por superinfección, y el 50% son por microorganismos adquiridos durante la hospitalización. Es esta la razón del empleo del flujo laminar y la esterilización estricta de todo material en contacto con el paciente. El empleo de los antibióticos se hace en muchos casos empíricamente debido a la agresividad de las infecciones y a la tardanza en obtener resultados de los cultivos. En todo caso, es necesario insistir en la toma de especímenes para los cultivos: sangre, orina, esputo, heces, exudado faríngeo u otras secreciones.

Los antibióticos más empleados son los aminoglucósidos combinados con cefalosporinas o penicilinas antipseudomónicas (piperacilina, ticarcilina o carbenicilina). Estas combinaciones tienen una amplia aceptación debido a la alta incidencia de infecciones por gramnegativos en este tipo de paciente, particularmente *Pseudomonas*. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* son muy frecuentes hoy día, sobre todo si el paciente tiene catéteres endovenosos; en estos casos, los medicamentos de elección son las penicilinas penicilinasasa resistente o isoxazolil penicilinas (oxacilina, cloxacilina o dicloxacilina) o vancomicina. Otros antimicrobianos usados en la actualidad son las quinolonas y carbapenemes (imipenem, meropenem). Ante la sospecha de una infección micótica (candidiasis, aspergilosis, criptococosis o histoplasmosis) es recomendable el uso de la anfotericina B, fluconazol o la caspofungina (capítulo de paciente neutropénico febril). Para favorecer la recuperación de la caída de los glóbulos blancos se usan los factores estimulantes de colonias (granulocitos y macrófagos).

7. Terapia transfusional: concentrado globular pobre en leucocitos cuando el hematocrito sea menor de 28% (esto asegura una adecuada oxigenación a los tejidos); concentrado plaquetario cuando el conteo plaquetario es menor de  $10 \times 10^9/L$  y/o sangrado activo; una unidad por 10 Kg de peso eleva las plaquetas en  $5-6 \times 10^9/L$ . Plasma fresco congelado o crioprecipitado en

caso de CID en LMA M3. El nivel de hematocrito para la transfusión de concentrado globular es controversial, muchos autores indican transfusión cuando la Hb es menor de 7 g/dL o cuando haya síntomas de anemia clínica; lo ideal es mantener un hematocrito en 30 Vol%.

8. Tratamiento antihelmíntico. Evita la migración de helmintos a los pulmones o diarrea aguda por los estrogiloides o migración de sus larvas al sistema nervioso central.
9. Uso precoz de dexametasona. 8 mg EV cada 12 horas en LMA M3 para prevenir el síndrome de ATRA que se caracteriza por retención de líquidos, aumento de peso, SDRA, cefalea, fiebre, hipotensión, insuficiencia renal y derrame pleural o pericárdico.

Los eventos considerados adversos posteriores al tratamiento de la leucemia aguda son las recaídas y el desarrollo de segundas neoplasias. El tratamiento específico de la leucemia aguda varía según el diagnóstico y los factores pronósticos ya previamente discutidos. El objetivo es lograr la remisión completa que se define por la ausencia de blastos en la sangre periférica, menos de 5% de blastos en la MO en el día 14 y 32 de la inducción, y una EMR <0.01 en el caso de la LLA, y por la ausencia de blastos en la MO y una EMR <0.01 en el día 14 de tratarse de una LMA.

## TRATAMIENTO PARA LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Los pacientes con LLA en adultos se consideran de mal pronóstico por la presencia de alteraciones cromosómicas adversas como el oncogén BCR/ABL, hecho que últimamente ha cambiado debido a varios factores: determinación de factores pronósticos y estratificación en grupos de riesgo; aplicación de esquemas de tratamiento pediátricos a los adultos jóvenes; modificaciones de las drogas estándar como primera línea de tratamiento; uso de terapias blanco (imatinib); intensificación de drogas no mieloablativas (esteroides, vincristina y asparaginasa); evaluación de resistencia a drogas y adaptar protocolos de modelos de resistencia y uso de trasplante de MO con mejores esquemas de acondicionamiento.

La ausencia de blastos en la sangre periférica en el día 8 y en la MO en el día 14 de la inducción, confiere una mejoría en su pronóstico. Estos pacientes necesitan de una quimioterapia intensiva, que se basa en la inducción con una combinación de 4 drogas: prednisona, daunoblastina, vincristina y asparaginasa. No existe un protocolo estándar para LLA como en LMA. En Venezuela, en

el 2006 se inicia el Protocolo 2005 denominado DFCI 05-01, el cual continúa activo. El principal objetivo de este protocolo fue disminuir la morbimortalidad en la fase de inducción y mejorar la sobrevida libre de eventos, por lo que en inducción se omitieron las altas dosis de metotrexate (AD-MTX). Para el 2011 se hace un primer análisis del protocolo con 161 pacientes y para julio 2013 se presentaron los análisis de 254 pacientes.

El tratamiento de los pacientes con LLA en recaída depende si esta es única (extramedular o medular) o mixta (extramedular y medular). Si es única puede conseguirse una segunda remisión completa con el uso de protocolos de quimioterapia asociado a clofarabine (LLA-B) o nelarabine (LLA-T), por el contrario, los pacientes con recaídas mixtas presentan un pobre pronóstico, lo cual requiere como alternativa terapéutica un trasplante alogénico de médula ósea para lograr la total erradicación de la enfermedad. En sí, independientemente de la presentación, los pacientes en quienes se evidencie enfermedad persistente posterior a terapias agresiva son candidatos a trasplante de MO.

### TRATAMIENTO PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (EXCEPTO M3)

El régimen estándar de inducción consiste en daunorrubicina a  $45 \text{ mg/m}^2 \text{ EV}$  por 3 días y citarabina a  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ EV}$  en infusión continua por 7 días, conocido como esquema 7+3, con una remisión completa de un 50-60% y una sobrevida a largo plazo de un 10-20%. El uso de otros antracíclicos como mitoxantrone o idarubicina puede mejorar los resultados con mayores porcentajes de remisión y sobrevida global (SG). Lo anterior es válido para señalar que el objetivo del tratamiento de la LMA es alcanzar la remisión completa, lo cual es una condición terminante para lograr un larga sobrevida libre de enfermedad.

Las altas dosis de citarabina pueden ser superiores a las estándar para inducir la remisión medular; sin embargo se relaciona con mayor mortalidad y neurotoxicidad. Entre el 60-80% de los pacientes menores de 60 años o más jóvenes y la mitad de los adultos mayores, la intensificación de dosis de daunorrubicina ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) y citarabina ( $2-3 \text{ g/m}^2$ ) mejora la RC, pero con igual SG y mayor disponibilidad de estos fármacos en los santuarios leucémicos, motivo por el cual la intensificación de dosis escalada de daunorrubicina y citarabina es tomada como la primera línea de tratamiento en los pacientes afectados con LMA con riesgo

favorable en contraste con pacientes en riesgo intermedio cuando el paciente va precedido de un trasplante de médula ósea (mayor SG).

La adición de etopósido no influye en la tasa de remisión completa. La combinación de citarabina y fludarabina con o sin G-CSF es ampliamente usada por la habilidad de la fludarabina para incrementar las concentraciones intracelulares de citarabina-CTP, metabolito activo de la citarabina. Esta combinación se usa en caso de LMA refractaria o en recaídas.

La decisión para iniciar la terapia de inducción o la posterior a la remisión se basa en los factores determinantes genéticos y moleculares pero no los morfológicos (FAB) o el hecho que la remisión se haya logrado después de dos ciclos de inducción, por lo cual, si el paciente no cuenta con un donante alogénico haploidéntico se inician dos ciclos de consolidación con intensificación de dosis escalada de citarabina y daunorrubicina seguido de trasplante autólogo. Por otro lado, lo que predice la respuesta a un tratamiento determinado en la fase de consolidación en la LMA, aparte de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares, es la presencia o no de blastos en la MO. Si persisten los blastos en el día 14 se puede indicar una segunda inducción, lo cual no afecta la terapia posterior a la remisión (consolidación), pero sí adquiere un valor pronóstico adverso en cuanto a la duración de la RC y SG.

El tratamiento de LMA no M3 en mayores de 65 años es controversial y difícil pues conduce a falla por la resistencia a la quimioterapia con una remisión completa corta o no remisión, debido a la presencia de cariotipo anormal, LMA secundaria o expresión de MDR (gen de resistencia multidroga) y comorbilidades asociadas.

El tratamiento de LMA no M3 en recaída ha mejorado en la última década, con remisión entre 60-80% y sobrevida a los 5 años > 40%. Más del 90% de la recaída involucra la MO; la recaída en el SNC es muy rara. La mayoría de las recaídas ocurren en forma temprana, el 60% en el primer año, después de la remisión completa y muy poco después de los 4 años. Las causas de recaída no están bien definidas, aunque se describe resistencia multidroga, expresión de proteína de pulmón resistente, bajos niveles de la enzima topoisomerasa II, niveles aumentados de la enzima *glutación sintetasa* e inhibición de apoptosis debido a la excesiva expresión de Bcl-2. Existen muchos regímenes de reinducción, que pueden ser antracíclicos con citarabina a dosis estándar con o sin otros agentes; alta dosis de citarabina sola o combinada con un antracíclico, asparaginasa o etopósido; fludarabina o 2 CDA (clorodeoxyadenosina) combinada con dosis altas

de citarabina con o sin antracíclicos y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF); el uso de este es controversial, reduce el tiempo de neutropenia posterior a la quimioterapia intensiva pero no se acompaña de mejor sobrevida.

### TRATAMIENTO PARA LA LMA M3

Actualmente es la variedad de LMA más curable debido a la sensibilidad de los promielocitos leucémicos a los efectos de la diferenciación del ácido transretinoico (ATRA). Los blastos M3 tienen altos niveles de factor tisular y de un procoagulante de cáncer; esta actividad procoagulante es atribuida al factor tisular. El factor tisular es una glicoproteína de membrana que funciona como un receptor para el factor VII. Es una proteinasa cisterna que puede activar directamente el factor X. Después de 4 cursos de quimioterapia seguidos de un mantenimiento, la remisión medular es de 93% y la sobrevida libre de enfermedad del 92%. El ATRA conduce a una sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad del 70%. El síndrome de ATRA ocurre en 15% de los pacientes, pero con uso precoz de dexametasona, la mortalidad es del 1.2%. Más del 90% de los pacientes con LMA M3 presentan complicaciones hemorrágicas secundarias a CID y fibrinólisis excesiva; más del 30% de ellos mueren tempranamente por hemorragias fatales. EL ATRA es un derivado de la vitamina A que trabaja a través de la diferenciación de los blastos M3 y depende de la expresión de la fusión PML/RAR $\alpha$ . Para los pacientes con recaída se usa el trióxido de arsénico (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) EV.

Actualmente se están desarrollando nuevas terapéuticas dirigidas hacia el gen y otras vías moleculares causantes de la leucemia aguda:

1. Modificadores de resistencia a droga: expresión de MDR por blastos leucémicos que están asociados con recaída y refractariedad.
2. Inhibidores de proteosomas
3. Promotores proapoptóticos
4. Inhibidores de señales de transducción: RAS, FLT3 (quizartinib y cr nolanib)
5. Inmunoterapia. AntiCD33 (gemtuzumab), ozogamicin, antirreceptor GM-CSF
6. Fármacos como el plerixafor y el suberoylanide, que incrementan la quimiosensibilidad a los protocolos ya establecidos
7. Fármacos inhibidores de la vía Hedgehog (Hn), los cuales reducen la resistencia de las células CD34 positivas

8. Inhibidores del SAHA. Vorinostat
9. Inhibidores de la PLK1 (polo-like Kinasa 1). Volasertib
10. Análogos de las purinas; clofarabine, nelarabine.

**Trasplante de médula ósea.** Los pacientes con leucemia linfóide aguda tienen indicación de trasplante de MO en una segunda remisión, ya que con el uso de los nuevos fármacos (Imatinib), estas alteraciones del pasado, de mal pronóstico, ya no lo ensombrecen, mientras que los pacientes con LMA pueden ser diferidos hasta que se presente una recaída medular o presenten factores citogenéticos y moleculares adversos al momento del diagnóstico. El trasplante autólogo se caracteriza por una alta incidencia de recaída y el alogénico con un menor porcentaje, pero una mayor mortalidad no relacionada a la recaída y una prolongada sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

## REFERENCIAS

- CARMELO R, CONTER V, STARY J, COLOMBINI, A, MOERICKE A, SCHRAPPE M ET AL. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25 (Suppl 1):S1-S9.
- ELIHU H. ESTEY. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2013; 88: 318-327.
- GANDEMER V, SYLVIE C, PETIT A, VERMYLEN C, LEBLANC T, MICHEL G, SCHMITT C, LEJARS O, SCHNEIDER P ET AL. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica* 2012; 97: 1743-1750.
- GOUMAKOU E, PAPADHIMITRIOU S, KRITIKOU-GRIVA E, MARINAKIS T, PATERAKIS G, DAVEA A, LEIVADA A, GALANOPOULOS A, AGAGNOSTOPOULOS N. I. The FAB and WHO classification in AML: an analysis from the application in 150 cases. *Haematologica.* 2005; 8(3):465-72.
- LEUNG W, PAUL C.H, COUSTAN . E, YANG J, PEL D, HARTTORD C ET AL. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood.* 2012; 120: 468-472.

- LOCATELLI F, SCHAPPAM M, BERNARDO M.E., RUTELLA S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012; 120: 2807-2816.
- TONG W. H. INGE M, VAN DER S, CATHELIJNE J.M, RAPHAËLE R.L, VAN L, GERTJAN J. L. KASPERS, ROB P, CARIN A. Uyl-de Groot. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. *Haematological*. 2013: 98:753-759.
- VARDLMAN, JW, THLELE J, ARBER D.A, BUNNING R.D, BOROWITZ M.J, PORWIT A, HARRIS N.L,. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114:937-951.
- VORA A, GOULDEN N, HOUGH R, ROWNTREE C. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* .2013; 14:199-299.
- VROOMAN LM, KRISTEN E.S, JEFFREY G.S, JANE O'BRIEN, SUZANNEE D, BARBARA L.A, UMA H.A, ET AL. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1202- 1208.

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo crónico que tiene su origen en la transformación maligna del *stem cell* hematopoyético, cuya consecuencia es una proliferación incontrolada de las células mieloides en la MO y su respectivo aumento en la sangre periférica. La LMC pertenece al grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, que se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas y paraclínicas bastante similares. Aparte de la LMC, las otras enfermedades que se incluyen en este grupo son la policitemia vera, trombocitemia esencial y la metaplasia mieloide agnógena.

La edad promedio de presentación de la LMC es entre 55 y 60 años y solo un 10% de los casos ocurre por debajo de los 20 años de edad. Su prevalencia es de 1-2 casos por 100.000 habitantes y aumenta de forma exponencial con la edad. Predomina en el sexo masculino en una relación de 1.4- 2.2: 1, pero con una evolución clínica similar en ambos sexos. Las radiaciones ionizantes son el único factor de riesgo conocido para la LMC; sin embargo, la predisposición genética o la exposición a sustancias químicas también se asocian a la LMC. La mayoría de los pacientes presenta trombocitosis debido al *stem cell* pluripotencial defectuoso. En Venezuela en el 2010 fallecieron 90 pacientes con LMC, de los cuales, cerca del 73% eran mayores de 60 años (Anuario Estadístico MPPS. 2010).

El diagnóstico de LMC se basa en la detección del cromosoma Philadelphia (CrPh) u oncogen Bcr/Abl, presente en el 95% de los pacientes (Fig.1); el otro 5% tiene translocaciones complejas o variantes que se demuestran por técnicas de bandedo (FISH o PCR) y se denomina cromosoma Philadelphia negativo o silencioso. Esta anomalía fue descrita en el año de 1960 como un cromosoma 22 más corto y, luego en el 1973 como una translocación balanceada entre

los brazos largos de los cromosomas 9,22 t(9;22) y (q34;q11). La LMC fue la primera neoplasia humana en ser asociada a una lesión genética específica. La alteración resulta de la fusión del gen Bcr (región de ruptura) del cromosoma 22 con el gen Abl (virus leucemia Ableson) del cromosoma 9. El cromosoma Ph se encuentra en todas las células (mieloide, eritroide, megacariocítica y linfocitos B). Durante la evolución a una crisis blástica se han descrito cambios cromosómicos tanto transitorios (doble cromosoma Ph y trisomía 8) como definitivos (trisomía 19), sugestivos de una fase blástica. La mutación o delección de los genes supresores de tumores como p16 y p53, es frecuente y favorece el fenotipo maligno.

La consecuencia molecular de la t (9; 22) es una proteína de fusión Bcr/Abl que es una *tirosina kinasa* citoplasmática activa (Fig. 2). Según el tipo de ruptura en el gen Bcr, la proteína de fusión puede variar de tamaño desde 185 kd a 230 kd (185,190, 210 y 230 kd). Cada gen de fusión codifica la misma porción de *tirosina kinasa* Abl, pero difiere en la longitud de la secuencia Bcr, de ahí que se pueden producir tres tipos de proteína de fusión: mayor (M-bcr) de 210 Kd, menor (M-190) de 190 Kd y la micro ( $\mu$ -bcr) de 230 Kd. La LMC típica en la fase crónica expresa la proteína Bcr/Abl 210 kd. La proteína de fusión Bcr/Abl 230 kd fue encontrada en un subgrupo de pacientes con un menor conteo de glóbulos blancos y una baja progresión a crisis blástica. La proteína Bcr/Abl 190 kd tiene mayor actividad como *tirosina kinasa* y es un oncogén más potente que la proteína 210 kd. La micro ( $\mu$ -bcr) está presente en los pacientes con leucemia neutrofilica crónica. La *tirosina kinasa* se encuentra normalmente en pequeñas cantidades en el ser humano y se encarga de la proliferación de las células del sistema hematopoyético.

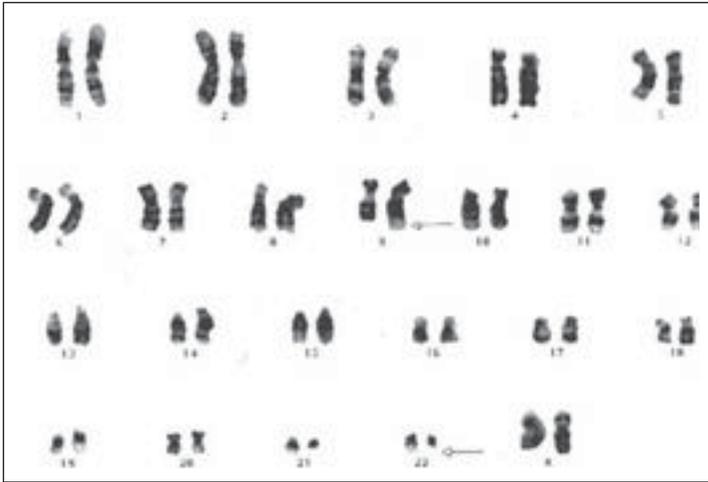


FIGURA 1. CROMOSOMAS DE LAS CÉLULAS DE LA MÉDULA ÓSEA  
Cortesía del Dr. Romero Hildebrando. Unidad de Hematología IHULA. Mérida. Venezuela.

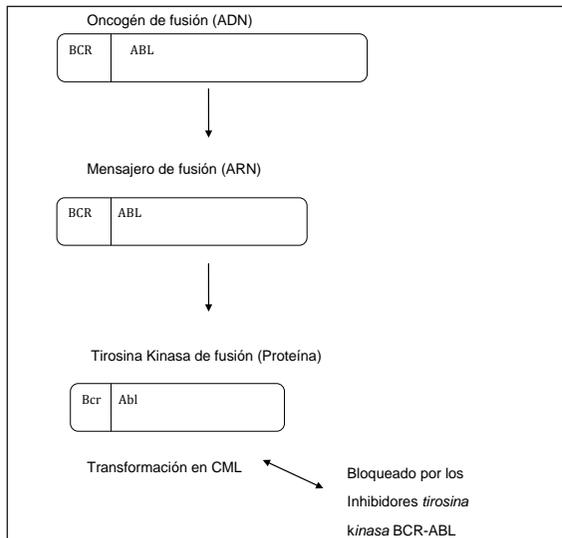


FIGURA 2 ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN BCR/ABL

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LMC es una enfermedad de varias fases (crónica, acelerada y blástica). La fase crónica o estable tiene una duración media de 3-4 años; posteriormente progresa a una fase acelerada y enseguida a una blástica. La mayoría de los pacientes son asintomáticos (20-40%) y se descubren por análisis de laboratorio de rutina. Predominan los síntomas constitucionales como malestar general, fatiga, disnea, fiebre, anorexia, pérdida de peso, diaforesis, escalofríos, dolor óseo. Al examen físico, la esplenomegalia es lo característico, y de ser muy grande ocasiona dolor abdominal y plenitud postprandial (hiperesplenismo anatómico); en menor frecuencia se palpa una hepatomegalia y las linfadenopatías son raras. La anemia y los signos de púrpura están presentes cuando existe disminución las cifras de hemoglobina y plaquetas. En el hombre puede ocurrir priapismo como consecuencia de la hiperleucocitosis. A continuación se describen las fases de la leucemia mieloide crónica.

**Fase crónica.** La mayoría de los pacientes son diagnosticados en esta fase, que es tratable y se puede prolongar hasta por 4 años.

**Fase acelerada.** Ocurre 3 a 5 años posterior del comienzo de la enfermedad, con una duración de 3 a 6 meses. Se caracteriza por un arresto progresivo de la maduración mieloide, resistencia al tratamiento, aumento de blastos y basófilos en la MO y sangre periférica, trombocitosis o trombocitopenia, mielofibrosis y esplenomegalia progresiva, a pesar del tratamiento.

**Fase blástica.** Consiste en la transformación a una leucemia aguda; es de mal pronóstico, con una sobrevida de 3-6 meses. El criterio que la define es la presencia de blastos superior o igual al 20% tanto en sangre periférica como MO, en un paciente con diagnóstico previo de LMC. La crisis blástica puede ser mieloide, linfoide, eritroide o megacariocítica. El 65-75% son mieloblásticas y 25-35% linfoblásticas. Las localizaciones extramedulares se observan en ganglios, piel, hueso y sistema nervioso central (sarcoma granulocítico).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LMC es clínico y de laboratorio. Los criterios de laboratorio son hemoperiféricos, bioquímicos, citogenéticos y moleculares.

**CRITERIOS HEMOPERIFÉRICOS.** El hematocrito y la hemoglobina disminuyen en la fase acelerada y blástica de la enfermedad. Lo más característico en esta leucemia es la leucocitosis, que por lo general está por encima de  $25 \times 10^9$  L y pueden llegar hasta  $400 \times 10^9$  L. Suele existir trombocitosis en el 30-50% de los casos.

**Serie eritroide.** La anemia es normocítica normocrómica o ligeramente macrocítica; con frecuencia se observan normoblastos.

**Serie mieloide.** Se caracterizan por no presentar hiato. Existe neutrofilia, con neutrófilos en todas sus fases madurativas, desde el mieloblasto hasta el segmentado neutrófilo, es decir, una desviación a la izquierda no escalonada. Las células predominantes son los mielocitos y los neutrófilos segmentados. Los promielocitos y blastos no suelen exceder el 3 y 2% del total de leucocitos. Es característica una imagen leucoeritroblástica.

**Serie megacariocítica.** Normal o aumentada en cantidad, anisotrombía

**Médula ósea.** El aspirado es esencial para el diagnóstico de la LMC. La MO es hiper celular para la edad del paciente, con espacios grasos reducidos. La serie mieloide aumenta exageradamente, de manera que la relación de las células mieloides con respecto a las células eritroides (M/E) puede sobrepasar de 10/1 (relación M/E normal 3:1). Los blastos y los promielocitos constituyen menos del 10% de todas las células y los megacariocitos están aumentados en cantidad.

**Biopsia de MO.** Permite valorar el aumento de la celularidad, el grado de fibrosis y la presencia de células inmaduras.

**CRITERIOS BIOQUÍMICOS.** Se observa un aumento sérico de la LDH y el ácido úrico como consecuencia del aumento en la cantidad de los glóbulos blancos (masa tumoral); hiperkalemia y elevación sérica de vitamina B<sub>12</sub>. Disminución o ausencia de la fosfatasa alcalina leucocitaria (VN= 0-4 +).

**CRITERIOS CITOGENÉTICOS.** Establece la presencia del cromosoma Philadelphia en la MO, patognomónico en el diagnóstico definitivo de LMC; su presencia es esencial para el tratamiento y evolución de la enfermedad (respuesta completa, parcial, menor, mínima o nula). En los casos sin mitosis en el estudio citogenético convencional (metafase), translocaciones crípticas o delección del cromosoma 9, para su determinación es útil el empleo de la hibridación *in situ*

fluorescente (FISH). El análisis citogenético también se utiliza para identificar anomalías cromosómicas adicionales en la fases acelerada y blástica de la enfermedad: doble cromosoma Ph (14%); isocromosoma 17q (12%); trisomía 8 (8%); trisomía 8 e isocromosoma 17q (9%); trisomía 8 y doble cromosoma Ph (9%); trisomía 8, trisomía 19 y doble cromosoma Ph (7%); trisomía 8, doble cromosoma Ph e isocromosoma 17q (3%); trisomía 19 y doble cromosoma Ph (3%), trisomía 8, trisomía 19, isocromosoma 17q y doble cromosoma Ph (2%); trisomía 19 (1%); t (3;21)(q26;q22) (< 1%).

**CRITERIOS MOLECULARES.** Los frecuentes estudios citogenéticos se pueden reducir si los pacientes son controlados mediante métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa *transcriptasa reversa* (PCR-RT) o la PCR cuantitativa en tiempo real (PCR-RTQ). Básicamente, la PCR aumenta o “amplifica” pequeñas cantidades de fragmentos específicos de ARN o ADN para que sea más fácil detectarlos y cuantificarlos. De este modo, la anomalía BCR-ABL puede detectarse incluso cuando está presente en un número muy bajo de células. Con la prueba PCR se puede detectar hasta una célula anormal en un millón de células. Estos análisis moleculares se pueden hacer en muestras de sangre y por tanto, son más fáciles de utilizar que los análisis citogenéticos (metafases), que se obtienen de muestras de MO. La PCR-TRQ cuantitativa es el método de elección para controlar la evolución de la enfermedad (respuesta molecular mayor o completa).

Es importante tener en cuenta las patologías que pueden confundirse con la LMC. *Reacción leucemoide*, se debe diferenciar de la LMC en la fase crónica, se observa en las infecciones severas, inflamación o neoplasias; en ellos se eleva la fosfatasa alcalina leucocitaria. *Mielofibrosis con metaplasia agnógena*, esta se caracteriza por la presencia de dacriocitos (glóbulos rojos en lágrimas) en la sangre periférica. *Neoplasias mieloproliferativas crónicas*. En ellas se eleva la fosfatasa alcalina leucocitaria. *Leucemia mielomonocítica crónica*, se caracteriza por la presencia de monocitosis en la sangre periférica, displasia trilineal en la MO y ausencia del cromosoma Philadelphia. *Leucemia neutrofilica crónica*, síndrome mieloproliferativo muy raro y de curso indolente; se caracteriza por leucocitosis, neutrofilia marcada y fosfatasa alcalina leucocitaria aumentada; presenta esplenomegalia de leve a moderada.

**PRONÓSTICO.** Se han creado varios sistemas pronósticos para poder evaluar el pronóstico individual y el esquema terapéutico que debe ser

empleado en cada paciente con LMC, estos son los índices de Sokal, Hasford y EUTOS.

**Índice de Sokal.** El sistema pronóstico de Sokal es útil en los pacientes tratados con imatinib, ya que se ha comprobado que el riesgo de Sokal tiene valor pronóstico para la obtención de la respuesta citogenética completa, la respuesta molecular mayor y la supervivencia. Para calcular el índice de Sokal, las variables que lo definen son edad, tamaño del bazo, plaquetas y porcentaje de blastos en sangre periférica. Los grupos de riesgo se estratifican en tres categorías: bajo  $< 0,8$ , intermedio:  $0,8-1,2$  y alto  $> 1$ .

**Índice de Hasford.** El sistema pronóstico de Hasford, que demostró su utilidad en la era del interferón (IFN), no ha podido ser aprobado en los pacientes *de novo* tratados con imatinib. No obstante, en los pacientes tratados con ITKS (Inhibidores de *tirosina-kinasas*) en segunda línea, el sistema de Hasford tiene valor pronóstico en la respuesta citogenética y supervivencia global. Para calcular el índice de Hasford, las variables que lo definen son edad, tamaño del bazo, plaquetas, porcentaje de eosinófilos y basófilos, porcentaje de blastos en sangre periférica. Los grupos de riesgo se estratifican en tres categorías: bajo:  $\leq 780$ , medio:  $> 780, \leq 1.480$  y alto:  $> 1.480$ .

**Índice EUTOS.** Se estableció un registro europeo de pacientes diagnosticados con LMC Ph positivo en fase crónica tratados con imatinib, registro cuyos datos han sido utilizados para desarrollar un nuevo y sencillo índice pronóstico capaz de predecir la probabilidad de alcanzar RCC en el mes 18 de tratamiento, considerado el marcador más sólido y válido de supervivencia. Las variables que lo definen son el tamaño del bazo (esplenomegalia) y el porcentaje de basófilos en sangre periférica (7%). Los grupos de riesgo se estratifican en las siguientes categorías: EUTOS score  $> 87$ , pacientes con un alto riesgo de no alcanzar respuesta citogenética completa a los 18 meses de tratamiento, y EUTOS score  $< 87$ , pacientes con bajo riesgo de no alcanzar respuesta citogenética completa a los 18 meses de tratamiento.

## TRATAMIENTO

**Fase crónica.** Durante la fase crónica de la LMC, la terapia citorreductiva es necesaria en la mayoría de los pacientes para evitar las complicaciones trombóticas que resultan de los niveles elevados de neutrófilos circulantes, el

complemento que se puede usar es la *leucocitaféresis*. Las células de la LMC son sensibles a la quimioterapia oral como hidroxurea, busulfán y, recientemente, a los ITKS (imatinib). Los pacientes con LMC tratados con hidroxurea y busulfán tiene remisiones hematológicas en un 19%.

**Hidroxurea.** Es la droga de elección y se prefiere más que el busulfán por la mayor toxicidad de este último. La finalidad es reducir el alto contejo de glóbulos blancos e incluso la trombocitosis. La dosis de hidroxurea se ajusta hasta que el contejo de glóbulos blancos sea menor de  $15.000 \times 10^9/L$ . Se emplean 0.5 a 3 g VO diarios.

**Imatinib.** Es un inhibidor de la oncoproteína BCR-ABL, derivado de 2 fenilamina pirimidina, potente inhibidor de la actividad *tirosina kinasa* de la proteína Abl, c-Abl y Bcr/Abl. También inhibe la actividad *tirosina kinasa* de KIT, ARG (gen relacionado con Abl) y receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R). El imatinib inhibe a la vez competitivamente la interacción de adenosina trifosfato (ATP) con la proteína de fusión; de ese modo se inhibe la capacidad de fosforilarlo y activarlo. Por lo general es bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes son edema, náuseas, calambres, dolor muscular, erupción cutánea, fatiga, diarrea, cefalea, dolor articular, dolor abdominal y mialgias. Uno de los inconvenientes del uso de imatinib es su resistencia en el 80% de los casos, en especial en la fase blástica de la enfermedad, 40-50% en la fase acelerada y un 10% en la crónica. El mecanismo de resistencia al imatinib comprende sobreexpresión de BCR-ABL, amplificación del oncogen, mutación dentro del sitio de activación de Abl y evolución citogenética clonal.

En la actualidad, el imatinib es el tratamiento de primera línea para estos pacientes, incluso aquellos que hasta hace unos años eran candidatos para un trasplante alogénico de MO en la fase crónica de la enfermedad. Tras 7 años de seguimiento del estudio IRIS, ha demostrado una supervivencia global de 86%, supervivencia libre de eventos 81% y respuesta citogenética completa 82%. Además, el imatinib ha sido capaz, por primera vez, de modificar la historia natural de la enfermedad, de tal forma que cuanto más tiempo pasa el paciente bajo tratamiento, mayor es la profundidad de la respuesta obtenida y menor la posibilidad de desarrollar una crisis blástica. Estos resultados son superiores, en términos de supervivencia (5 años), a los obtenidos con otros tratamientos clásicos, como el interferón  $\alpha$ , el trasplante alogénico de MO. La dosis de

imatinib es de 400 mg VO OD; cuando se observa resistencia, se debe aumentar a 600-800 mg VO diarios.

**ITKS de segunda generación.** Los ITKS de segunda generación ofrecen a los pacientes otras opciones terapéuticas para lograr remisiones mantenidas y mayor supervivencia, por lo que son drogas de segunda línea aprobadas en pacientes con resistencia o intolerancia al imatinib. Dos de este grupo son el nilotinib y el dasatinib; cada uno de ellos posee un espectro propio de inhibición de *tirosina kinasa*, que probablemente lleve aparejado un diferente perfil de seguridad y un distinto patrón de actividad frente las mutaciones de BCR-ABL, lo que puede repercutir en la eficacia del fármaco.

**Nilotinib.** Se trata de una 2-aminofenilpirimidina, análogo de imatinib, que inhibe BCR-ABL, c-kit y PDGFR, pero, a diferencia de este último, su acción es más selectiva frente a BCR-ABL y 30 veces más potente *in vitro*. Se une a la conformación inactiva de Abl y es capaz de inhibir *in vitro* 32 de las 33 mutaciones descritas de BCR-ABL en líneas celulares, excepto la T315I. En los estudios sobre pacientes en fase crónica resistente o intolerantes a imatinib, con un seguimiento a dos años, se observó que nilotinib puede conseguir una remisión citogenética completa en un 59% de ellos, una RMM en un 28% y una supervivencia global de un 87%. Asimismo, los datos del estudio ENACT confirman una SLP a los 2 años del 81% y una supervivencia global del 98%. La dosis recomendada es de 400 mg VO BID.

**Dasatinib.** Químicamente está compuesto por un tiazol derivado de la 5-carboxamida. Posee por tanto una estructura diferente a la de imatinib y se caracteriza por su elevada potencia en la inhibición de BCR-ABL (aproximadamente 300 veces superior a la de imatinib *in vitro*) y por ser capaz de también de inhibir un número elevado de proteínas con actividad *tirosina kinasa*, entre las que se incluyen c-kit, PDGFR-B y la familia SRC. A diferencia de imatinib y nilotinib, inhibe tanto la conformación activa como inactiva de BCR-ABL y también es capaz de inhibir *in vitro* 32/33 mutaciones descritas de BCR-ABL, excepto la T315I. Atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que puede ser eficaz en compromiso del SNC; se metaboliza por la vía del CYP3A4, al igual que nilotinib. Los estudios de investigación diseñados para demostrar su eficacia en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en todas las fases de la LM, ponen de manifiesto que puede conseguirse una respuesta hematológica duradera con un alto porcentaje de respuestas citogenéticas completas que se

mantienen por 2 años. Los efectos secundarios, tanto hematológicos como extrahematológicos, fueron manejables y reversibles en general; el más característico es la aparición de derrame pleural en el 30% de los pacientes, sobre todo durante el primer año de tratamiento. La dosis recomendada para los pacientes en fase crónica es de 100 mg VO día y de 140 mg/día para los que están en fase acelerada o crisis blástica.

**ITKS de tercera generación.** La Comisión Europea autorizó en el 2013 el uso de *bosutinib*, ITKS de tercera generación; el *ponatinib* está en fase de desarrollo clínico

**Bosutinib.** Se usa para el tratamiento de pacientes con LMC cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica intolerantes o resistentes a los inhibidores de la *tirosina kinasa* de primera y segunda generación. Posee un mecanismo de acción dual, ya que inhibe la autofosforilación de la *kinasa* anormal BCR-ABL y las *quinasas* de la familia Src, entre las cuales se encuentran: Lyn y Hck; el receptor de PDGF y c-Kit, los receptores de *tirosina-kinasa* c-Fms, EphA, Trk, Axl, Tec, ErbB, Csk, Ste20 y dos *quinasas* dependientes de la calmodulina. El fármaco se presenta en comprimidos de 100 mg y la dosis recomendada es de 500 mg VO OD.

**Ponatinib (AP24534).** Está en fase de desarrollo clínico, es un fármaco oral para la LMC con una prometedora actividad clínica contra numerosas mutaciones que causan resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib, particularmente la mutación T315I, que es una de las más comunes cuando falta o se pierde la respuesta a los ITKS de segunda generación. Ponatinib, por lo general es bien tolerado, los efectos secundarios incluyen fatiga, estreñimiento, erupción cutánea, cefalea, artralgias y náuseas. La dosis es de 45 mg VO OD.

**Leucocitaféresis.** Algunos pacientes presentan aumentos considerables de los glóbulos blancos al momento del diagnóstico, lo que puede crear problemas en la viscosidad y afectar el flujo sanguíneo hacia el cerebro, los pulmones, los ojos y causar además lesiones en los pequeños vasos sanguíneos (leucostasis). Estos pacientes se pueden tratar inicialmente con leucocitaféresis, procedimiento que elimina glóbulos blancos de la sangre mediante una máquina similar a la hemodiálisis.

## FASE ACELERADA Y FASE DE CRISIS BLÁSTICA

La meta del tratamiento para la LMC en la fase acelerada o en la fase de crisis blástica, al igual que en la fase crónica, es destruir todas las células que contienen el gen BCR-ABL para lograr la remisión. Si esto no es posible, el objetivo es hacer que la enfermedad retorne a la fase crónica. Imatinib se administra comúnmente como tratamiento inicial para las personas diagnosticadas durante la fase acelerada de la LMC. Dasatinib y nilotinib son opciones de tratamiento para pacientes con resistencia al imatinib, cuya LMC progresa a la fase acelerada o crisis blástica durante el transcurso del tratamiento con Imatinib. Antes de la disponibilidad de los ITKS de primera, segunda y tercera generación, el alotrasplante de las células madre fue la principal modalidad de tratamiento exitoso para pacientes < de 60 años, con un buen estado general y un donante disponible.

El trasplante de células madre sigue siendo una opción de tratamiento para algunos pacientes que se diagnostican por primera vez en una fase blástica o que progresan de una fase crónica a una fase blástica. Aunque no han sido aprobados para el tratamiento de pacientes recién diagnosticados con LMC en fase blástica, tanto dasatinib como nilotinib pueden ser eficaces en estos pacientes y alcanzar remisiones iniciales, hecho que puede facilitar el trasplante de MO. En este momento, el pronóstico para los pacientes con LMC en fase blástica que no reciben un trasplante durante la remisión es bastante desfavorable.

**Trasplante de MO.** El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos sigue siendo el único procedimiento curativo de la LMC. Sin embargo, su toxicidad y mortalidad lo han relegado a un papel secundario en el manejo actual de esta enfermedad. European Leukemia Net indica el trasplante de MO a pacientes que hayan desarrollado la fase acelerada o blástica de la enfermedad, enfermos con resistencia asociada a la mutación T315I y en aquellos que no han respondido a los inhibidores de segunda y tercera generación. No obstante, la decisión última sobre la indicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos debe basarse en la probabilidad de alcanzar una respuesta adecuada y duradera con los ITKS disponibles como en la probabilidad de supervivencia prolongada tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

**Infusión de linfocitos del donante.** Es una terapia eficaz, que consiste en transfundir linfocitos del donante inicial a un paciente con LMC que ya recibió

un alotrasplante de MO y hace una recaída de su enfermedad. Esta infusión de linfocitos induce una reacción inmunitaria contra las células cancerosas del paciente. Está en investigación la posibilidad de utilizar esta terapia en el síndrome mielodisplásico.

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.** La adherencia al tratamiento es un proceso complejo que implica la aceptación, por parte del paciente, de su enfermedad y tratamiento. En este proceso están implicados, además del paciente, otros factores, unos relacionados con la enfermedad y el régimen terapéutico, otros con el entorno del paciente (como son el médico, la familia o el sistema sanitario) y, finalmente, factores económicos y sociales. El cumplimiento terapéutico tiene especial interés en los tratamientos que se aplican indefinidamente y, sobre todo, los efectos secundarios de las drogas, ya que en el transcurso del tiempo, la adherencia puede disminuir. Los principales factores relacionados con una baja adherencia son los siguientes: la edad, pobre comunicación, creencias de los pacientes, el estatus social, falta de soporte y el tipo de cobertura sanitaria. Los estudios demuestran que al menos un tercio de los pacientes no es completamente adherente, por lo cual, las respuestas son subóptimas y se genera un mayor gasto sanitario.

**SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO.** Si bien muchos pacientes con LMC en fase crónica logran una profunda y duradera remisión con fármacos como imatinib, dasatinib, nilotinib, en líneas generales, la LMC no se considera curable con las terapias médicas actuales. Las pruebas de PCR muestran que la mayoría de los pacientes con remisiones profundas sigue presentando indicios de células leucémicas residuales. Cuando la PCR no detecta ningún indicio de BCR-ABL después de iniciado el tratamiento, los fármacos para la LMC se siguen usando para tratar la enfermedad que presuntamente sigue existiendo.

Trabajos sobre la suspensión del tratamiento en el pasado demostraron que las recaídas, además de ser comunes, se anticipan. Se hacen ensayos clínicos para ver si los pacientes que logran remisiones profundas mientras reciben los ITKS pueden mantener remisiones estables después de suspender el tratamiento; la recomendación actual de seguir con la terapia indefinidamente, es incierta. Existen pacientes con enfermedad indetectable que han suspendido el tratamiento y sin indicios de recidiva durante dos a tres años, aunque no se sabe si la LMC de estos pacientes se había curado. Se han observado pocos pacientes tratados con imatinib, que han seguido sin

enfermedad detectable durante varios años a pesar de la suspensión de este fármaco y en ausencia de otra terapia para LMC. Aunque existe el riesgo de que la suspensión del inhibidor de la *tirosina Kinasa* (TKI), incluso en pacientes con enfermedad no detectable, pueda aumentar la posibilidad de presentar una enfermedad resistente. Para los pacientes que responden al imatinib, el riesgo de perder la respuesta o pasar a una etapa más avanzada de la enfermedad parece ser más alto durante los primeros cuatro años que al inicio del tratamiento.

**CRITERIOS DE RESPUESTA.** En el paciente tratado con un ITKS se definen tres tipos de respuestas.

**- Respuesta hematológica**

1. Recuento de leucocitos  $< 10 \times 10^9/L$
2. Basófilos  $< 5\%$
3. Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario
4. Recuento de plaquetas  $< a 450 \times 10^9/L$
5. Bazo no palpable.

**- Respuesta citogenética**

1. Sin respuesta citogenética: metafases Ph+  $> 95\%$
2. Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%
3. Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%
4. Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%
5. Completa (RCC): metafases Ph+ 0%.

**- Respuesta molecular**

1. Mayor remisión citogenética completa: cociente de BCR-ABL respecto a Abl es  $\leq 0,1\%$  en la escala internacional.
2. Completa respuesta citogenética: transcritos de mRNA de BCR-ABL no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada, mediante PCR cuantitativa a tiempo real (PCR -TRQ).

Actualmente, se corresponde a la reducción logarítmica de 4.0 (RM4.0), 4.5 (RM4.5) o 5 log (RM 5.0), que correspondería a una tasa de BCR-ABL  $\leq 0,01\%$ ,  $\leq 0,0032\%$  o  $\leq 0,001\%$  respectivamente en la escala internacional.

Estos tres tipos de respuesta (hematológica, citogenética y molecular) condicionan dos tipos de respuesta en general. *Respuesta óptima*: es óptima

cuando la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser la adecuada. *Respuesta subóptima*. Significa que, si bien el paciente puede seguir beneficiándose del tratamiento con el ITKS a la dosis habitual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como el deseado. Se trata en realidad de una situación transitoria hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso. En la práctica implica cambio del tratamiento.

## REFERENCIAS

- AKWAA F, LIESVELD J. Surrogate end points for long-term outcomes in chronic myeloid leukemia. 2013. *Leukemia & Lymphoma*. 2013; 54 (10): 2011-2013.
- CERRANO M, CRISÀ E, PREGNO P, AGUZZI C, RICCOMAGNO P, BOCCADORO M, FERRERO D ET AL. Excellent therapeutic results achieved in chronic myeloid leukemia patients with front-line imatinib and early treatment modifications in suboptimal responders: A retrospective study on 91 unselected patients. *American Journal of Hematology*. 2013; 88 (10): 838-42.
- ELZING BM, NYHAN M.J, CROWLEY LC, O'DONOVAN TR, CAHILL MR, MCKENNA SL. Induction of autophagy by Imatinib sequesters BCR-ABL in autophagosomes and down-regulates BCR-ABL protein . *American Journal of Hematology*. 2013; 88 (6): 455-62.
- HOFFMAN VS, BACCARANI M, LINDOERFER D, CASTAGNETTI F, TURKINA A; ZARISKY A, PREJZNER W ET AL. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients With CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2013; 27 (10): 2016-2022.
- LEE SE, CHOI SY, BANG JH, KIM SH, JANG EJ, BYEUN JY, PARK JE ET AL. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *American Journal of Hematology*. 2013; 88 ( 6 ): 449-54.
- MARIN D, ROTOLO A, MILOJKOVIC D, GOLDMAN JL. The next questions in chronic myeloid leukaemia and their answers .*Current Opinion in Hematology*. 2013; 20(2):163-168.

- 
- PAVLÍK T, JANOUŠOVÁ E, MAYER J, INDRÁK K, JAROŠOVÁ M, KLAMOVA, H, ZÁČKOVÁ D ET AL. Current survival measures reliably reflect modern sequential treatment in CML: Correlation with prognostic stratifications. *American Journal of Hematology*. 2013; 88 (9):790 -7.
- ROSÉE P, MARTIAT P, LEITNER A, KLAG T, MULLER M.C, ERBEN P, SCHENKT ET AL. Improve tolerability by a modified intermiten treatment Schedule of dasatinib for patients with chronic myeloi leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Annals of Hematology*. 2013; .92 (10): 1345-1450.
- WARSCH W, WALZ C, SEXL V. JAK of all trades: JAK2-STAT5 as novel therapeutic targets in BCR-ABL1+ chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122 (13): 2167-75.



## LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

*Hildebrando Romero Sandoval*

### INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad linfoproliferativa crónica con expresión leucémica que aparece principalmente en la edad avanzada; más de dos tercios de los pacientes son mayores de 70 años, aunque 10% de los casos ocurre en menores de 40 años. Su prevalencia es de 3 casos por 100.000 habitantes. En Venezuela, para el 2010 fallecieron 57 pacientes con LLC, el 90% fueron mayores de 85 años (Anuario Estadístico. MPSPP.2010). Es la leucemia más frecuente en los países occidentales (Norteamérica y Europa occidental); es rara en Asia y África. La LLC es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos de aspecto maduro en la MO, la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo. La célula maligna clonal es un linfocito B, caracterizado por la expresión de los antígenos de superficie CD5, CD19, CD20 (baja densidad), CD23, restricción de cadenas ligeras Kappa o Lambda ( baja densidad) y la expresión de altos niveles de BCL-2 (proteína anti-apoptótica). Factores ambientales parecen jugar un papel en la patogénesis de LLC; sin embargo, no se ha observado aumento de casos de LLC en personas expuestas a radiaciones ionizantes o benceno.

La LLC es un modelo de falla de muerte celular programada o apoptosis. La familia de las proteínas BCL-2, reguladora clave de la apoptosis, está sobreexpresada en el 90% de las células de la LLC-B. Esto significa que la enfermedad se caracteriza por la acumulación gradual de células B predominantemente en la fase G0 del ciclo celular. Además de esta acumulación de células de crecimiento lento con supervivencia prolongada, el estado de detección confirma la resistencia a los efectos de los agentes cicloespecíficos. La presencia del marcador de células T CD5 confiere capacidad de producir anticuerpos contra autoantígenos, lo cual explica la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia que complica a estos pacientes.

Tradicionalmente, la LLC ha sido considerada una neoplasia maligna de centros pregerminales de células B; recientemente se ha demostrado que un gran número de pacientes son el resultado de mutaciones somáticas de genes de la región variable de las inmunoglobulinas V (IgV), lo que implica que estas células han sido transferidas a los centros germinales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con LLC presentan un amplio rango de síntomas y signos; aunque cerca de un 25% es asintomático; un 75% es diagnosticado a través de exámenes de laboratorio de rutina y un porcentaje muy bajo presenta síntomas B como pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre sin infección, aunque la presencia de los dos últimos amerita descartar una complicación infecciosa. De hecho, los pacientes con LLC tienen una mayor predisposición a las infecciones bacterianas o virales debido a trastornos de la inmunidad T, estados de hipogammaglobulinemia o al empleo de antineoplásicos (la fludarabina disminuye el conteo de linfocitos CD4). La infiltración de la MO contribuye a la anemia y trombocitopenia, frecuentes de los estadios tardíos de la enfermedad por suprimirse la producción de glóbulos rojos y plaquetas. Dado lo avanzado de la edad de la población afectada, los pacientes pueden descubrirse por la exacerbación de alguna comorbilidad (pulmonar, cerebrovascular o coronaria).

El hallazgo clínico más común de la enfermedad son las linfadenopatías, que se encuentran en el 50% de los pacientes con LLC *de novo*; generalmente son mayores de 2 cm de diámetro, indoloras, localizadas o generalizadas. A veces se presentan como un plastrón ganglionar en la axila o en la ingle. La esplenomegalia se encuentra en el 25% de los pacientes, por lo general de un tamaño moderado y, en menor frecuencia, hepatomegalia.

En los pacientes con LLC es frecuente la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y en menor proporción (2%) la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). La prueba de Coombs es positiva en un 15-35% de los casos, al inicio de la enfermedad o durante su evolución; muchas veces, su positividad no se acompaña de anemia hemolítica franca y en otras ocasiones el tratamiento antineoplásico (análogos de las purinas) puede precipitar una hemólisis autoinmune evidente. Se debe considerar como un síndrome paraneoplásico de una LLC, a todo paciente > de 70 años que presente una anemia hemolítica autoinmune o una PTI.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LLC se basa en el estudio hemoperiférico, médula ósea, citogenética y citometría de flujo.

## ESTUDIO HEMOPERIFÉRICO

1. Leucocitosis entre 10 y 15 x 10<sup>9</sup>/L, aunque puede llegar a 500 x 10<sup>9</sup>/L. El conteo absoluto de linfocitos en la sangre periférica es > 5 x 10<sup>9</sup>/L y el de prolinfocitos < del 10%. Los linfocitos son de aspecto maduro y es frecuente la presencia de las sombras de Grumprecht (restos nucleares)
2. Anemia normocítica normocrómica
3. Trombocitopenia en el 20% de los pacientes; al menos 2% tiene la forma autoinmune
4. Reticulocitosis, solo cuando hay una anemia hemolítica. El Coombs directo es positivo en el 15-35% de los pacientes, pero solo un 8% desarrolla anemia hemolítica autoinmune
5. Hipogammaglobulinemia en más del 50% de los pacientes y una gammapatía monoclonal en el 5% de ellos

El Grupo Internacional de Trabajo en LLC establece los siguientes criterios para el diagnóstico de LLC: linfocitosis absoluta mayor de 5 x 10<sup>9</sup>/L y aspirado de médula ósea que contenga > 40% de linfocitos de inmunofenotipo B con expresión débil de inmunoglobulinas de superficie, expresión de CD5 y formación de rosetas con eritrocitos de ratón. El recuento absoluto de linfocitos debe ser continuo para diferenciarlo de una linfocitosis B monoclonal y un linfoma no Hodgkin de linfocitos pequeños, en el cual el recuento de linfocitos es < 5 x 10<sup>9</sup>/L.

Se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial una linfocitosis reactiva por infecciones virales y otras como mononucleosis infecciosa (virus Epstein Bar y citomegalovirus), virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis, parotiditis, varicela, rubéola, Hantavirus, linfocitosis infecciosa aguda, toxoplasmosis, brucelosis y sífilis congénita.

**Médula ósea.** Presencia de linfocitos pequeños de aspecto maduro mayor del 40% y sombras de Grumprecht. Existen 4 patrones de infiltración de la MO por las células leucémicas, a saber: patrón intersticial, nodular, intersticial/nodular

y difuso. Los tres primeros están asociados a un buen pronóstico y el cuarto a enfermedad avanzada.

**Citogenética.** Consiste en el análisis de la metafase celular después de la estimulación de las células B con un mitógeno *in vitro* o técnicas moleculares con fluorescencia de la hibridación *in situ* de las células metafase o interfase; mediante esta técnica se logran detectar anomalías cromosómicas en las células leucémicas de la LLC.

Las alteraciones cromosómicas de la LLC más comunes son las deleciones o translocaciones del 13(q14). La deleción 11(q22- q23) y la deleción del 17(p13.1) asociadas a pronóstico adverso; además, se encuentran la trisomía (12), del 11(q22), del 6(q21), entre otras deleciones o mutaciones del gen supresor de tumores p53. Las deleciones del cromosoma 13 se presentan en edades más tempranas y son las formas más agresivas de la enfermedad. Las deleciones o mutaciones del gen p53 están asociadas con resistencia a la quimioterapia (análogos de las purinas) y en la transformación de una LLC a un linfoma no Hodgkin agresivo (síndrome de Richter's) por lo que representa un marcador independiente de una corta supervivencia. Recientemente se ha observado expresión de CD38+ en más del 30% de las células neoplásicas en ausencia de mutaciones somáticas y tienen un pronóstico desfavorable, por lo que sirve clínicamente como un sustituto del estado mutacional. Otro factor pronóstico es la expresión de la proteína Z asociada 70KDa (ZAP-70), familia de la *tirosin-kinasa*, normalmente expresada en las células T (*natural killer*); se ha demostrado que pacientes sin mutaciones en los genes de IgV tienen niveles de ZAP-70 similares a las células T normales, mientras que pacientes con mutaciones en genes IgV no expresan niveles detectables de ZAP-70 (Tabla 18).

TABLA 18. PREVALENCIA DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Anomalías	Prevalencia	Sobrevivencia (años)
Del o translocación (13q14)	54%	> 15
Del (11q23)	17%	6.6
Translocación (12)	15%	10.9
Del (17p13)	8%	3.6
Del (6q21)	7%	11

**Citometría de flujo.** El inmunofenotipo de las células B en la LLC es:

1. Inmunoglobulinas de superficie. Generalmente son IgM e IgD o la combinación de ambas y la presencia de cadenas ligeras Kappa y Lambda, que expresan un origen monoclonal de la LLC
2. Expresión de antígenos de células B (CD19, CD20, CD23)
3. Coexpresión de CD5, que la distingue de las siguientes patologías: leucemia prolinfocítica, leucemia de células peludas, linfoma folicular en fase leucémica, linfoma esplénico con linfocitos vellosos (fase leucémica) y linfoma linfoplasmocitoide. El linfoma del manto coexpresa CD5, pero es CD23 negativo (Tabla 19).

TABLA 19. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA

	Igs	Igc	CD5	CD10	CD23	CD43	IgVH
LLC *	+	-/+	+	+	+	+	50% mutados
LPL*	+	+	-	-	-	-/+	mutado
FL*	+	-	-	-/+	-/+	-	mutado
MCL*	+	-	+	-	-	+	no mutado
EMZL*	+	-/+	-	-/+	-/+	-/+	mutado
SMZL*	+	-/+	-	-	-	-	50% mutado

LLC leucemia linfoide crónica; LPL leucemia prolinfocítica crónica; LF linfoma folicular; MCL linfoma de células del manto; EZML linfoma de la zona marginal; SMZL linfoma de la zona marginal esplénico.

**FACTORES PRONÓSTICOS.** Los sistemas de estadificación Rai y Binet son útiles para decidir cuándo los pacientes deben recibir tratamiento. No determinan con precisión el curso clínico de un paciente y menos como indicador pronóstico de sobrevida. Muchos autores han propuesto decisiones terapéuticas hasta que los pacientes alcancen estadio Rai o Binet avanzados. Los sistemas Rai y Binet se basan en la clínica y paraclínica; Binet es usado en Europa y Rai en USA (Tablas 20 y 21).

TABLA 20. CLASIFICACIÓN RAI MODIFICADO

RAI	Estadio	Hallazgos clínicos	Sobrevida (años)
BR*	0	Linfocitos en sangre periférica $> 5 \times 10^9/L$	10
	I	y médula ósea $> 40\%$ del total de linfocitos	
IR*	II	Linfocitosis más linfadenopatías	7
	III	Linfocitosis, anemia (Hb $< 11$ g/dL, Hcto $< 33$ Vol%)	1.5
		Ganglios, bazo o hígado pueden estar aumentados	
AR *	IV	Linfocitosis y trombocitopenia ( $< 10 \times 10^9/L$ ) Pueden tener o no anemia y linfadenopatías	$< 1$

\*BR. Bajo riesgo. IR. Intermedio riesgo. AR. Alto riesgo

TABLA 21. CLASIFICACIÓN BINET

Estadio	Sangre periférica	Ganglios	sobrevida (años)
A	Hb 10 g/dL, plaquetas $< 100 \times 10^9/L$	$< 3$ áreas afectadas	$> 10$
B	Hb 10 g/dL plaquetas $< 100 \times 10^9/L$	$> 3$ áreas afectadas	7
C	Hb $< 10$ g/dL y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$	cualquier número de áreas afectadas	2

Pacientes con estadio A, hemoglobina  $> 13$  g/L, linfocitosis  $< 30 \times 10^9/L$  sin linfadenopatías, patrón no difuso de infiltración medular y tiempo de duplicación linfocitaria (TDL) superior a 12 meses, constituyen un subgrupo de muy buen pronóstico (riesgo de progresión  $< 15\%$  a los 10 años) por lo que su cuadro es etiquetado de *LLC quiescente*.

Los factores de mal pronóstico son duplicación del número de linfocitos  $< 6$  meses o incremento  $> 50\%$  de los linfocitos en dos meses, patrón de infiltración difusa de linfocitos en la MO, aumento de  $\beta 2$ -microglobulinas, aumento de CD23 soluble en suero, anomalías cromosómicas adversas como del 17(13.1p) y del (11q22-q23)), expresión ZAP-70 o mutación Ig VH. Estos factores adversos

asociados a la enfermedad determinan respuesta al tratamiento y supervivencia, de ahí su interés previo al inicio de cualquier esquema de tratamiento.

**Estado mutacional de los genes VH.** El estudio del estado mutacional de los genes VH ha permitido identificar dos variantes de enfermedad:

- *LLC pregerminal o no mutada.* Son LLC que no presenta mutaciones VH y se caracterizan por su mayor agresividad (supervivencia media de 8 años). Son más frecuentes en varones y se asocian a anomalías genéticas adversas y TDL corto, debutan en estadios avanzados y frecuente positividad a ZAP-70.
- *LLC postgerminal o mutada.* Son LLC con más de 2-5% de mutaciones y presentan supervivencia prolongadas (25 años). Se correlacionan con anomalías genéticas favorables (delección del 13q), negatividad para CD38 y ZAP-70 y suelen debutar en estadios iniciales de la enfermedad.

**Expresión de CD38 de membrana.** La presencia de CD38 > 30% se considera un indicador de mal pronóstico, si bien se trata de un marcador que puede variar durante el curso de la enfermedad en 5-25% de pacientes. Se ha intentado relacionar con el estado mutacional, pero su grado de correlación es inconsistente.

**Positividad a ZAP-70.** Es una proteína intracelular que promueve señales de activación, liberada por linfocitos T y *células natural killer* por sus receptores de superficie para antígenos; raramente se presenta en células B normales. La expresión de ZAP-70 es propia de LLC no mutada, por lo que puede funcionar como marcador reemplazado del estado mutacional y de ahí su valor pronóstico. Pacientes ZAP-70+ tienen sobrevida libre de progresión (SLP) de 2,5-3,3 años y sobrevida global (SG) en torno a 8,5-12 años; en cambio, los pacientes ZAP-70 presentan SG de 2-3 veces más prolongadas. No obstante, entre 5-25% de pacientes no presentan correlación entre la expresión de ZAP-70 y el estado mutacional, y esto se debe generalmente a la presencia de alteraciones de los genes ATM o TP53 (suelen ser ZAP-70 pero VH no mutadas) o al uso de V3-21 (son ZAP-70+ pero VH mutadas).

**Tiempo de duplicación linfocitaria.** Un tiempo de duplicación linfocitaria inferior o igual a 6 meses o incremento > 50% de los linfocitos en dos meses tiene valor pronóstico desfavorable. En realidad, más que un factor pronóstico es un signo de diferenciación entre LLC activa y estable.

**Patrón de infiltración medular.** Existen 4 patrones infiltrativos (nodular, intersticial, mixto y difuso), aunque solamente la diferenciación entre difuso

y no difuso tiene valor predictivo. En realidad es un reflejo de la cantidad de células tumorales y por tanto se correlaciona con la linfocitosis medular y el estadiaje clínico, aunque la presencia de patrón difuso en estadios iniciales empeora claramente el pronóstico.

**Cuantificación sérica de  $\beta 2$ -microglobulina.** Cuanto mayor es el nivel, peor es el pronóstico. Se trata de una variable de riesgo no cualitativa, aunque la mayoría de los autores dan valor adverso a partir de 3 mg/L.

De todos los marcadores de riesgo, los verdaderamente relacionados con la respuesta a tratamiento y SLP son la presencia o ausencia de la del (11q22) o del (17p13). Dado que estos son eventos secundarios, se considera que la presencia del resto de marcadores adversos (ZAP-70+, CD38+, no mutación VH) en realidad identifica pacientes con más inestabilidad génica y que tienen mayor riesgo de desarrollar alguna de estas deleciones asociadas a progresión de la enfermedad y evaluación de SG.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la LLC es obtener la respuesta completa (RC) y prolongar la SLE y la SG.

**Tratamiento de la enfermedad temprana.** La enfermedad temprana incluye los estadios A y B de Binet y los estadios 0, I y II de Rai, siempre que no presenten sintomatología asociada a la enfermedad. No se recomienda tratamiento, sino actitud conservadora de observación expectante (*watch & wait*). Los casos de progresión por TDL acortado (< 6 meses) deben tratarse como las formas avanzadas. La hiperlinfocitosis, por sí sola no es criterio de indicación de tratamiento, pero sí exige vigilancia más estrecha del paciente.

**Tratamiento de la enfermedad avanzada.** La enfermedad avanzada incluye los estadios A y B de Binet y los estadios 0, I y II de Rai con síntomas derivados de la enfermedad, así como los estadios C de Binet y III y IV de Rai. En los casos sin criterios de LLC activa no se recomienda tratamiento, sino actitud conservadora de observación expectante (*watch & wait*) y la presencia de al menos un criterio de LLC activa es indicación de tratamiento.

Solo hay indicación de tratamiento ante la presencia de enfermedad activa independientemente del estadio de la enfermedad, es decir, no se contempla la posibilidad de actitud conservadora (*watch & wait*). Los criterios de

*enfermedad activa* son los definidos por el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCCLL)*:

1. Fallo medular progresivo caracterizado por el desarrollo o empeoramiento de anemia y/o trombocitopenia (estadios C de Binet y III/IV de Rai).
2. Linfadenopatías > 10 cm o progresivas.
3. Esplenomegalia > 6 cm o progresiva.
4. Linfocitosis progresiva definida como un TDL < 6 meses o bien incremento del 50% en 2 meses
5. Síntomas B sistémicos. Pérdida de peso >10% en 6 meses, astenia (ECOG >2), fiebre < 38C (sin infección durante > 2 semanas) o sudoración nocturna (> 1mes),
6. ECOG/PS > 1
7. Citopenias autoinmunes (anemia, trombocitopenia) con escaso/nulo control a terapia con esteroides.

**ESCALA DE COMORBILIDAD.** Se establece que los objetivos del tratamiento en la LLC dependen solo de la comorbilidad (riesgo adverso) y secundariamente de la edad del paciente. Así, en pacientes sin comorbilidad limitante, el objetivo es alcanzar una respuesta de mayor calidad, es decir, remisión completa con erradicación de la enfermedad clonal en sangre periférica; por el contrario, en pacientes con comorbilidad importante el objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente independientemente del tipo de respuesta obtenida. Así se definen los siguientes grupos de riesgo:

*Tratamiento del paciente sin comorbilidad.* El objetivo del tratamiento es aumentar la SG. Antes de su inicio se deben considerar los siguientes parámetros: aclaramiento de creatinina (< 50 ml/min); anemia hemolítica autoinmune; en ambas situaciones debe evitarse el uso de análogos de las purinas; reactivación de una hepatitis.

*Tratamiento del paciente con comorbilidad.* Se subdivide en dos subgrupos: 1) *Paciente con comorbilidad grave* (paciente frágil). Se incluyen pacientes con una esperanza de vida corta, secundaria a afectación orgánica importante. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y proporcionar mejor calidad de vida. 2) *Paciente con comorbilidad moderada.* Se incluyen pacientes no candidatos recibir R-FC y cuya esperanza de vida los hace candidatos de recibir tratamientos de mayor intensidad para obtener respuestas clínica sostenidas. Estos pacientes no deben recibir tratamiento con análogos de las purinas.

Pacientes de muy alto riesgo. Son aquellos que presenten del (17 p13.1) o mutaciones del gen p53 y presentan bajos índices de respuesta, menor calidad de vida, menor tiempo libre de progresión y sobrevida. Las opciones de tratamiento de este grupo no están bien definidas y se basan en ensayos clínicos.

*Tratamiento del paciente refractario.* Según los criterios IWLLC se define como la ausencia de respuesta al tratamiento (fracaso para alcanzar al menos respuesta parcial) o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido.

*Tratamiento del paciente en recaída.* Es el tiempo que transcurre desde la culminación del último tratamiento hasta la reaparición de la enfermedad. Dos tipos de recaída. *Recaída precoz:* es aquella que ocurre durante los 24 meses siguientes al tratamiento con inmunoquimioterapia o trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (AutoTPH) o durante los 12 primeros meses posteriores a la quimioterapia. *Recaída tardía:* el tiempo transcurrido es superior a 24 meses ulterior a un AutoTPH o 12 meses siguientes a la quimioterapia. Los pacientes con recaídas precoces son de pronóstico adverso.

Las opciones terapéuticas actuales son agentes alquilantes (clorambucilo y ciclofosfamida); análogos de las purinas; análogos de purinas + antracíclicos ± esteroides; análogos de purinas + agentes alquilantes; alta dosis de esteroides; anticuerpos monoclonales: CAMPATH; rituximab; bendamustina; esplenectomía; trasplante de médula ósea (autólogo, alogénico, alogénico no mieloablativo).

**Corticoesteroides.** El uso de monoterapia con corticoesteroides para LLC fue introducido hace 40 años, pero su empleo ha disminuido por la baja efectividad y por sus efectos adversos como hipertensión arterial, diabetes, osteoporosis y cataratas. Sin embargo, los corticoesteroides cumplen actualmente un papel en el tratamiento de pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia. Para estas complicaciones autoinmunes, la dosis de la prednisona es de 40 mg por m<sup>2</sup> por 2 semanas y luego se lleva a cabo la reducción progresiva según el esquema piramidal. La administración intermitente puede ofrecer un mejor control de la enfermedad por muchos años, pero la resistencia a la droga es inevitable con el uso prolongado. La sobrevida a los 5 años es de 48%. Al usar los corticoesteroides con quimioterapia (COP o CHOP) no mejora la SG pero sí la RC.

**Clorambucilo.** Es una droga alquilante bifuncional de primera línea para el tratamiento de la LLC desde 1952; se usa en pacientes mayores de 65 años de primera línea. Existen varias esquemas: 0.1 mg por kg/día o 0.4 mg por kg cada

2 semanas o 4 semanas o, por 5 días mensual. En los pacientes con LLC de alto riesgo, el clorambucilo produce remisión global en 47-62% de los pacientes y 29-31% en enfermos previamente tratados. Sin embargo, las remisiones completas son raras (8-10%) y la duración de la remisión también fue corta (7-16 meses). La adición de prednisona es más efectiva que el clorambucilo solo (remisión global 87% vs 45%;  $p < 0.05$ ).

**Ciclofosfamida.** Su uso como monoterapia, a la dosis de 50-100 mg/día, está limitado para pacientes con resistencia o intolerantes al clorambucilo. Se usa comúnmente en combinación con otras drogas, como COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o CHOP (COP + doxorubicina). Como tratamiento de primera línea produce mayor respuesta que el clorambucilo a dosis estándar. En un metaanálisis sobre pacientes de alto riesgo, la comparación de un régimen de combinación con clorambucilo (con o sin prednisona) no produjo diferencia en la sobrevida global a los 5 años. En la actualidad se utiliza en combinación con rituximab + fludarabina como segunda línea de tratamiento.

**Análogos de las purinas.** Se han empleado la fludarabina, el cladribine o la pentostatina. La fludarabina es la más ampliamente usada; es un análogo fluorinado de nucleótido del agente antiviral vidarabina, relativamente resistente a la deaminación por la *diaminasa de adenosina*. Es rápidamente defosforilado en 2F-ara-ATP, el cual es tomado por las células y fosforilado intracelularmente por la *kinasa* de deoxicidina en el trifosfato activo: 2F-ara-ATP. Este metabolito inhibe la *reductasa de ribonucleótido*, la *DNA polimerasa* y la *DNA ligasa*; por tanto, inhibe la síntesis de DNA, lo cual reduce la síntesis de proteínas que lleva a la muerte celular. Actualmente es el tratamiento de segunda línea para la LLC, especialmente en pacientes menores de 65 años sin comorbilidades asociadas. En ensayos no comparativos, la fludarabina a 25 mg/m<sup>2</sup> EV, en 5 días cada 4 semanas por 6 ciclos produce respuesta global entre 12-100%. La efectividad de fludarabina depende de la extensión de la respuesta de la terapia previa. La mielosupresión e infección son las reacciones adversas más frecuentes. En pacientes menores de 65 años se usa la combinación de fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup> EV diario por 3 días) + ciclofosfamida (300 mg/m<sup>2</sup> EV diarios por 3 días) o mitoxantrone (10 mg/m<sup>2</sup> EV diarios por 3 días) con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> EV día 1) cada 4 semanas por 6-8 ciclos.

**Bendamustina.** El clorhidrato de bendamustina es un fármaco anticancerígeno químicamente relacionado con los agentes alquilantes, pero que incorpora un

anillo benzimidazólico que otorga a la molécula propiedades como análogo de las purinas. Se caracteriza por una “actividad bifuncional”. Induce a la apoptosis debido a su actividad alquilante dependiente de p53 con un efecto dañino para el ADN más pronunciado y de mayor duración comparado con otros agentes alquilantes. Además, promueve “la catástrofe mitótica” (alteración de la división celular) mediante la baja regulación de los puntos de control mitóticos, lo que ofrece potencialmente la razón de su actividad antitumoral en pacientes resistentes y recurrentes a la quimioterapia. Su mecanismo preciso de acción aún se desconoce. Bendamustina es activo contra células en división y en estado quiescente. Es el tratamiento de primera línea en los pacientes con LLC, en combinación con rituximab. La dosis es de 90 mg/m<sup>2</sup> EV, en 30 minutos, días 1 y 2 cada 28 días por 6 ciclos.

**Anticuerpos monoclonales.** Se han usado el rituximab y el alemtuzumab, que actúan por eliminación de clones de LLC; se pueden combinar con quimioterapia convencional. El rituximab es el tratamiento de primera línea en combinación con bendamustina (375 mg/m<sup>2</sup> el día 1 del primer ciclo, luego, 500 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos restantes). El alemtuzumab y el ofatumab son de elección en pacientes con presencia de del (17p) y resistencia a los análogos de las purinas (alto riesgo biológico).

**Trasplante de médula ósea.** El AutoTPH solo logra conseguir prolongar la SLP sin efecto en la SG. Su uso debe individualizarse; es de elección en pacientes con mal pronóstico, sin donante HLA idéntico no emparentado. Su indicación en primera línea incluye a pacientes con deleciones o mutaciones en p 53, en segunda línea en pacientes con refractariedad a la primera línea de inmunquimioterapia que incluya análogos de las purinas, mutación en p 53 o del 17p o recaída precoz. El límite de edad se sitúa en 65 años para pacientes con donantes no emparentados y en 70 años para aquellos con donantes emparentados.

**Inhibidores de las kinasas** La LLC es una enfermedad maligna de células B maduras que dependen de factores locales del microambiente tisular para su supervivencia y proliferación. *In vitro*, las células de la LLC son rápidamente sometidas a apoptosis, a menos que el microambiente proporcione los factores necesarios para su supervivencia. *In vivo*, en el microambiente tisular, la activación de las señales de transducción son dependientes de los receptores de células B (BCR) y de la vía del NF- $\kappa$ B. Así, la LLC es una enfermedad del microambiente tisular, que depende de las diferentes vías para promover el desarrollo, expansión

y sobrevida de las células B, en especial si la vía involucrada es el BCR. Pequeñas moléculas inhibitoras de las quinasas esenciales en la transducción del BCR son determinantes en suprimir el efecto estimulante de las células de la LLC en el microambiente. La administración oral de inhibidores *tirosina-kinasa* (fosfamatínib y ibrutinib) y los inhibidores de la vía *fosfatidilinositol 3 kinasa* (delalisib) han inducido respuestas favorables en pacientes con LLC refractarios y en recaída con escasos efectos colaterales. Desde el punto de vista clínico se evidencia reducción del tamaño de las linfadenopatías y la esplenomegalia a escasas semanas de haber recibido el fármaco, acompañados de un transitorio aumento del conteo absoluto de linfocitos sin repercusión clínica, secundario a la movilización de las células en la LLC.

**Otros.** Antagonista BCL2. Navitoclax (oral). Receptores quiméricos de antígenos: inmunosupresores (anti-CD19R).

## REFERENCIAS

- AGATHANGELIDIS A, DARZENTAS N, HADZIDIMITRIOU A, XAVIER B, FIONA M, XIAO J, Y, ZADIE D ET AL. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood*. 2012; 119(19):4467-4475.
- GARCÍA M.J, CASTELLANO P.G, JIMÉNEZ J, HERRANZ E, SASTRE J.L, CASTERÍA M.J ET AL. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leukemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2013; Vol 14 (4):175.e1-175.e8.
- DAVID M.S, BROWN J.R. Phosphoinositide 3' Kinase inhibition in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology-Oncology Clin N Am*. 2013; Vol 27(2): 329-339.
- DAVILLA M.L, BRENTJANS R. Chimeric Antigen Receptor Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: What are the changes? *Hematology-Oncology Clin N Am*. 2013; Vol 27 (2):341-353.
- HALLAK M. Chronic Lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2013; 88(9): 803-816.

- HARISNAN Y, KATZ B.R, LIPSKY A, WLASTNER A. Biology of chronic lymphocytic leukemia in different microenvironments: clinical and therapeutic implications. *Hematology-Oncology Clin N Am.* 2013; 27(2):173-206.
- IORIO M.V, CROCE C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med-* 2012; 4 (3):143-159-
- MALAVASI F, DEAGLIO S, DAMLE R, CUTRONA G, FERRARINI M, HIORAZZI N ET AL. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood.* 2011; 118 (13):3470-3478.
- LOGAN A.C, ZHANG B, NARASIMHAM B, CARITON V, ZHEN J, MOORHEAD M ET AL. Minimal residual disease quantification using consensus primers and High-Throughput IGH sequencing predicts post-transplant and relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2013; 27(8):1659-1665.
- PATERSON A, C. MOCKRIDGE I, JEMIMAH E. A , SERGEY K, POTTER, K N, ANDREW S, DUNCOMBE A.S ET AL. Mechanisms and clinical significance of BIM phosphorylation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012; 119(7):1726-1736.
- ROSENQUIST R, CORTESE D, BHOI S, MANSOURI L, CUNNARSSON R. Prognostic markers and their clinical applicability: where do we stand? *Leukemia & Lymphoma.* 2013; 54 (11): 2351-2364.

# MIELOMA MÚLTIPLE

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) constituye el paradigma de las denominadas gammopatías monoclonales (GM). Las GM son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células plasmáticas y la presencia en suero de una inmunoglobulina homogénea denominada componente monoclonal en la región  $\delta$  ó  $\beta$  en el 80% de los casos. Engloban un espectro de entidades clínicas que van desde benignas, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), hasta entidades malignas como el MM. El MM es una neoplasia clonal en el último estadio de maduración de las células linfoides B (células plasmáticas) que origina una proliferación de estas en la MO, las cuales producen inmunoglobulinas, generalmente IgG, IgA y, en menor frecuencia, IgE e IgM, denominadas paraproteínas o *proteína M (monoclonal)*, que funcionan anormalmente y son detectadas en el proteinograma del suero y orina (inmunolectroforesis sérica y urinaria).

Los tres criterios que definen el MM son:

1) Componente monoclonal en suero y orina, 2) Presencia de células plasmáticas clonales en MO o de plasmocitoma en la biopsia de MO, y 3) Sintomatología derivada de la afectación de órganos y tejidos por el mieloma (síntomas CRAB): Hipercalcemia: Calcio corregido  $>11.5$  mg/dl o 1 mg por encima del valor normal. Insuficiencia Renal: creatinina  $> 2$  mg/dl. Anemia. Hemoglobina  $< 2$  g/dl por debajo del límite inferior normal o Hb  $<10$ g/dl y alteraciones óseas (Bone abnormalities): lesiones líticas, osteoporosis y fracturas.

El MM es una enfermedad que predomina en la edad media y avanzada de la vida, por lo general en mayores de 60 años de edad y en un menor porcentaje menores de 40 años. En USA tiene una prevalencia de 4 por 100.000 habitantes/

año, predomina en la raza negra, sexo masculino y es poco frecuente en la raza asiática. Representa el 1% de todas las neoplasias malignas y el 10% de las enfermedades malignas hematológicas. Las células plasmáticas y las células del estroma medular se relacionan entre sí mediante una serie de citoquinas y factores de crecimiento que regulan la proliferación y diferenciación celular. Se ha identificado la interleuquina 6 (IL-6) como el factor crucial para la proliferación de las células del mieloma, tanto *in vitro* como *in vivo*, además de estimular la actividad osteoclástica. De hecho, los anticuerpos anti-IL-6 bloquean el crecimiento de las células plasmáticas *in vitro* y la proliferación tumoral. Otras citoquinas implicadas en la patogénesis del MM son el factor de necrosis tumoral alfa (TNT- $\alpha$ ), LA IL-10 y el factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1). El factor de crecimiento vascular (VEGF), potente factor angiogénico aumentado en el MM, es el responsable de la angiogénesis observada en el MM, el cual, además de ser un factor pronóstico adverso, constituye una diana terapéutica para nuevos agentes con propiedades antiangiogénicas, como la talidomida.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del MM dependen del estadio en que se encuentre la enfermedad. El estadio preclínico oscila generalmente entre 2 y 5 años, es progresivo y el tiempo de la duplicación de la población celular oscila entre 3 a 10 meses. La gran variabilidad proliferativa de las células plasmáticas y el componente monoclonal son los dos elementos que explican la fisiopatología y clínica de esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas de importancia en el MM son las siguientes:

**Síntomas generales.** Cursa con un síndrome de afectación del estado general (pérdida de peso, astenia y anorexia), fiebre, trastornos circulatorios por el síndrome de hiperviscosidad y edema.

**Anemia.** Se observa en el 60% de los pacientes, por lo general es secundaria a la supresión de la MO por las citoquinas (interleuquinas y el factor de necrosis tumoral) y a la sustitución medular por las células malignas. Otro factor implicado es la insuficiencia renal crónica, frecuente en estos pacientes, que origina anemia por enfermedad crónica. Cursa con debilidad, fatiga e intolerancia al ejercicio.

**Dolor óseo.** Se presenta en el 60 a 80% de los pacientes; por lo general es dorsolumbar, costal y menos frecuente en las extremidades inferiores. Es un dolor de tipo mecánico y de diferentes grados de intensidad. Es frecuente el

aplastamiento súbito de una vértebra o la fractura patológica de un hueso largo al menor movimiento.

**Insuficiencia renal.** Es frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada, su etiopatogenia es multifactorial; se puede desencadenar por la hipercalcemia, el síndrome de hiperviscosidad, infecciones, deshidratación y por el uso de contrastes yodados. También es causa de nefropatía el depósito de las inmunoglobulinas de cadenas ligeras monoclonales (proteína de Bence Jones), y la glicoproteína de Tamm-Horsfall en el túbulo contorneado distal, lo cual origina una reacción inflamatoria y, por ende, atrofia tubular (riñón del mieloma). También es factible la infiltración del parénquima renal por las células neoplásicas en estadios avanzados de la enfermedad.

**Otros.** Síntomas relacionados con la hipercalcemia (vómitos, náuseas, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión mental), diátesis hemorrágica (epistaxis, hematuria, equimosis) secundaria a la infiltración medular por las células malignas o una púrpura disproteínémica (las inmunoglobulinas monoclonales recubren las plaquetas, lo que origina una reacción de liberación plaquetaria anormal y una defectuosa polimerización de la fibrina), amiloidosis (hiperpigmentación cutánea y edema en la zona periorbitaria, macroglosia, síndrome del túnel del carpo), neurológicas (neuropatías periféricas, paraparesia espástica o un cuadro radicular), infecciones (secundaria a la disminución de las inmunoglobulinas policlonales) en particular neumonías (neumococos) y urinario ( bacterias gramnegativas).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MM es generalmente clínico y de laboratorio. *Clínico.* En la anamnesis hay que insistir sobre antecedentes de exposición a derivados del petróleo, DDT, fumigaciones, pesticidas, productos químicos, tóxicos y tintes, y en el examen físico, buscar la presencia de lesiones tipo plasmocitomas, posición antálgica, fracturas y hacer un minucioso examen neurológico. Los estudios de laboratorio que facilitan el diagnóstico son los siguientes:

**Hematología.** Se describe una anemia normocítica normocrómica, reticulocitos bajos, leucopenia, trombocitopenia (enfermedad avanzada) y VSG acelerada (>100 mm/h). Pueden observarse células plasmáticas en el frotis de la sangre periférica (Fig.3). En el caso de que el valor absoluto de las células plasmáticas sea mayor de  $2.000 \times 10^9/L$  se debe considerar el diagnóstico de

leucemia de células plasmáticas. Además, en el frotis de sangre periférica se observa apilamiento de los eritrocitos, semejante a pilas de monedas llamado *rouleaux* debido a la hipergammaglobulinemia circulante. Se debe solicitar un perfil de la coagulación: PT, PTT, TT, fibrinógeno, factor XIII, tiempo de sangría y retracción del coágulo en casos seleccionados y factor X en amiloidosis.

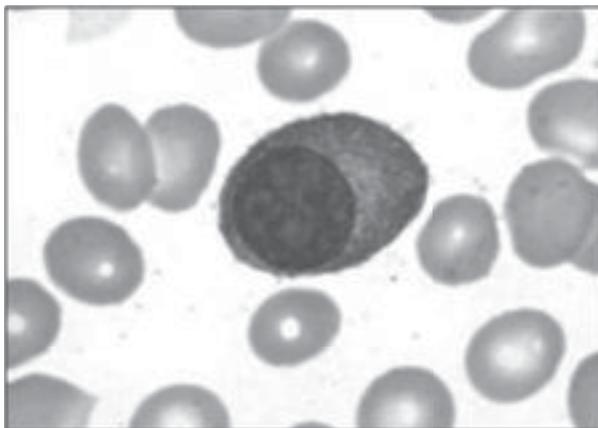


FIGURA. 3. CÉLULA PLASMÁTICA

Médula ósea. El aspirado de la MO corrobora el diagnóstico. En los pacientes con la enfermedad se observa un 10 a 95% de células plasmáticas maduras e inmaduras, así como algunas de sus variantes morfológicas (células en flama, células de Mott, cuerpos de Russell, cuerpos de Dutcher, cuerpos de inclusión). La biopsia de la MO es importante, ya que nos permite definir la presencia de un plasmocitoma y hacer estudios inmunohistoquímicos, los cuales son útiles para determinar células plasmáticas que expresen inmunoglobulinas en su citoplasma, pero no en la superficie de la célula (CD38+, CD138+, CD56+, CD19-, CD45-)

Electroforesis de las proteínas séricas. Se describe un patrón electroforético de gammaglobulina monoclonal o componente M. En la gráfica se aprecia una curva de altura importante con una base angosta en la región gamma (Fig. 4). La inmunoelectroforesis sérica determina las inmunoglobulinas del componente M y en la orina se pueden identificar las cadenas ligeras (kappa o lambda) denominada proteína de Bence Jones. El estudio cualitativo de las inmunoglobulinas (Ig) por

inmunofijación es importante para identificar la clase de inmunoglobulina que se produce en exceso, y confirmar su monoclonalidad. En orden de importancia son IgG (53%), IgA (25%) e IgD (1%). En un 15% de los casos, el componente monoclonal no está formado por Ig completas, sino solo por cadenas ligeras, que son filtradas por el riñón y por tanto se detectan en orina y no en suero; es el llamado *mieloma de Bence-Jones* (no hay que confundirlo con la proteinuria de Bence Jones).

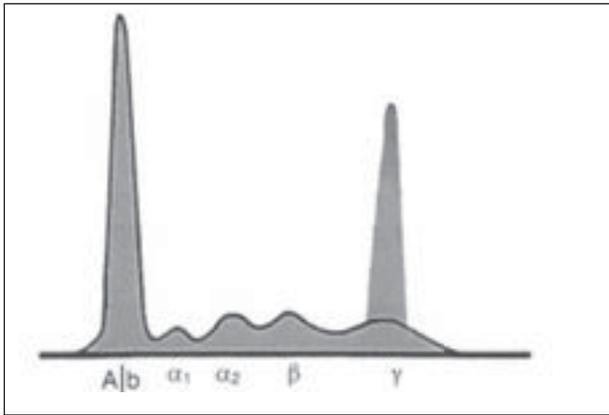


FIGURA 4. ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS SÉRICAS

**Química sanguínea.** La hipercalcemia está presente en un 30% de los pacientes como consecuencia de las citoquinas que tienen actividad osteoclástica, hiperuricemia (en ausencia de insuficiencia renal), hipoalbuminemia, hiperproteinemia a expensas de las globulinas, alteraciones en las pruebas renales y hepáticas (aumento de la LDH). El aumento de los valores séricos de la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida habla más a favor de una enfermedad metastásica (lesiones osteolíticas), es importante determinar la VSG, PCR (IL-6) y  $\beta_2$  microglobulina sérica.

**Estudios imagenológicos.** Las radiografías muestran imágenes osteolíticas o en sacabocado en los huesos del cráneo, costillas, pelvis, vértebras y huesos largos (Fig. 5). También puede observarse osteopenia, osteoporosis generalizada, fracturas espontáneas y aplastamiento vertebral. Se deben solicitar imágenes que incluyan una proyección frontal y lateral del cráneo, columna cervical, torácica, lumbar y frontal del esqueleto axial (húmero, pelvis, fémur). *El survey* óseo

es el único estudio de imágenes obligatorio para el diagnóstico. Las lesiones osteocleróticas se observan en 1% de los casos. Se dice que el *sourvey* óseo es positivo en un paciente con MM cuando existe compromiso de la masa trabecular > 30%, de ahí que lo haga menos sensible como seguimiento de la enfermedad. En estos casos se recomienda la RM (determina compromiso de la MO). La TC es más sensible que la radiografía para detectar lesiones líticas pequeñas y tiene la ventaja de poder demostrar plasmocitomas de partes blandas intratorácica e intraabdominal; sin embargo, actualmente no está considerada estudio obligatorio para el diagnóstico de MM. La gammagrafía ósea no es útil en el estudio de los pacientes con MM. Las lesiones osteolíticas del MM se deben diferenciar de las observadas en las metástasis óseas y en el hiperparatiroidismo.



FIGURA 5. LESIONES OSTEOLÍTICAS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Estudios citogenéticos. El empleo de la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y la hibridación genómica comparada (HGC) reportan alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales. Las alteraciones numéricas más frecuentes son la ganancia de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15 y 19, asociadas a cariotipos hiperdiploides y por lo general le confieren un buen

pronóstico. Por el contrario, la hipodiploidía y la delección total o parcial del cromosoma 13q le confieren un mal pronóstico. Las alteraciones estructurales reveladas en los pacientes con MM como las mutaciones del oncogén *ras*, pueden detectarse en el 30% de estos pacientes y están asociadas con estadios avanzados de la enfermedad. Las mutaciones de p53 se encuentran en el 3-20% de los casos. También se ha reportado hipermetilación de las proteínas reguladoras del ciclo celular como p15 y p16, que intervienen en la inactivación de los genes.

**Inmunofenotipo.** El MM es una proliferación clonal de células linfoides B maduras que han pasado por el centro germinal del folículo linfoide. La caracterización de marcadores en los clones tumorales mediante la citometría de flujo (CMF), ha permitido una mejor tipificación de las distintas gammopatías monoclonales, facilitando así su diagnóstico diferencial y la precisión del fenotipo de las células plasmáticas para su diagnóstico diferencial. El fenotipo de las células plasmáticas malignas se caracteriza por la expresión monoclonal de las cadenas livianas de las inmunoglobulinas citoplasmáticas, presencia aberrante de CD56, CD28, CD20, CD117, disminución en la expresión de CD27, CD38, CD138 y ausencia completa de CD19 y CD45. Estos patrones aberrantes de expresión pueden demostrarse en casi todos los casos de MM y en más del 90% de las gammopatías monoclonales de significado incierto. El análisis simultáneo por CMF de los antígenos CD38, CD138, CD56, CD19 y CD45 permite la discriminación entre células plasmáticas normales de las malignas en más del 90% de los casos de MM sin necesidad de investigar en las cadenas livianas citoplasmáticas de las inmunoglobulinas.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### CRITERIOS MAYORES

1. Plasmocitoma diagnosticado por biopsia
2. Células plasmáticas en la MO > 30%
3. Paraproteína monoclonal: IgG mayor de 3.5 g/dl; IgA mayor de 2 g/dl y proteína de Bence Jones (kappa o lambda) mayor de 1 g en orina de 24 horas.

### CRITERIOS MENORES

1. Células plasmáticas en la MO alrededor de 10 a 30%

2. Nivel de paraproteína como en el punto 3 de los criterios mayores, pero en menor cuantía
3. Inmunoglobulinas con niveles normales o disminuidas (IgG < de 600 mg/dl, IgA < de 80 mg/dl e IgM < de 50 mg/dl)
4. Lesiones osteolíticas.

El diagnóstico de mieloma múltiple se hace cuando se presenta un criterio mayor más uno menor o, al menos, 3 menores.

### ESTADIO DEL MIELOMA MÚLTIPLE (DURIE/SALMON)

El estadio se establece con las manifestaciones clínicas y la masa tumoral de las células plasmáticas.

#### **Estadio I (< 0.6 x 10<sup>12</sup> células/m<sup>2</sup>)**

1. Hemoglobina mayor de 10 g/dL
2. Calcio sérico menor de 12 mg/dL
3. Componente monoclonal de baja producción: IgG menor de 5 g/dl; IgA menor de 3 g/dl y cadenas livianas en orina menor de 4 g en 24 horas o presencia de proteína de Bence Jones
4. Plasmocitoma solitario
5. Ausencia de lesiones óseas.

#### **Estadio II (no cumple los criterios del estadio I y II y una masa tumoral 0.6 a 1.2 x 10<sup>12</sup> células/m<sup>2</sup>)**

#### **Estadio III (> 1.2 x 10<sup>12</sup> células/m<sup>2</sup>)**

1. Hemoglobina menor de 8.5 g/dL
2. Calcio sérico mayor de 12 mg/dL
3. Componente monoclonal de alta producción: IgG mayor de 7 g/dL; IgA mayor de 5 g/dL y cadenas livianas en orina mayor de 12 g en 24 horas
4. Lesiones osteolíticas severas (escala 3)\*.

\* Escala 3. Lesiones líticas en 4 o más regiones óseas o fractura patológica no vertebral y costal. Se definen 6 regiones óseas, a saber: cráneo, columna, extremidades superiores e inferiores, pelvis, caja torácica (cintura escapular, costillas)

Existe una subclasificación de los estadios en:

**A**, cuando la creatinina sérica es menor de 2 mg/dl, o **B**, cuando es mayor de 2 mg/dl.

La sobrevida del mieloma múltiple se clasifica en tres estadios, según los niveles de albúmina y  $\beta_2$  microglobulinas (IPSS) (tabla 22).

TABLA 22. INDICE DE ESTADIAJE INTERNACIONAL (IPSS)

Estadio	Definición	Sobrevida (meses)
I	albúmina > 3.5 g/dL + $\beta_2$ microglobulina < 3.5 mg/dL	62
II	albúmina < 3.5 g/dL + $\beta_2$ microglobulina < 5 mg/dL o $\beta_2$ microglobulina 3.5-5.5 mg/dl	44
III	$\beta_2$ microglobulinas > 5.5 mg/dL	29

## CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (IMWG)

El Internacional Mieloma Working Group (IMWG) decidió que los criterios para el diagnóstico de las gammopatías monoclonales deberían ser simples, fáciles de utilizar y basados en pruebas de laboratorio accesibles. A continuación se describe esta clasificación.

**Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).** Proteína M sérica < 3 g/L, plasmocitos clonales en M/O < 10%, ausencia de daño de tejido u órgano terminal (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas, hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes).

**Mieloma asintomático (indolente *smoldering*).** Proteína M IgG o IgA en el suero > 3 g/L, infiltración en MO > 10% de células plasmáticas, ausencia de síntomas y daño de órgano terminal

**Mieloma múltiple sintomático.** Proteína M en el suero y orina, infiltración en MO > 30% de células plasmáticas o plasmocitoma, daño de órgano terminal (CRAB)

La definición actual de mieloma sintomático incluye  $\geq 10\%$  de células plasmáticas clonales o plasmocitoma por biopsia, evidencia de daño de órgano terminal y  $\geq 60\%$  de células plasmáticas en MO.

**Mieloma no secretor.** Ausencia de paraproteína en el suero o en la orina por inmunofijación, células plasmáticas mayor o igual al 10% en MO, daño de órgano terminal (CRAB)

**Plasmocitoma óseo solitario.** Ausencia de paraproteína en el suero y orina, área única de destrucción ósea secundaria a las células plasmáticas, MO no infiltrada por células plasmáticas, *sourvey* óseo normal y ausencia de daño de órgano terminal (CRAB)

**Plasmocitoma extramedular.** Ausencia de paraproteína en suero y orina, tumor extramedular de células plasmáticas, MO normal, *sourvey* óseo normal y ausencia de daño de órgano terminal (CRAB)

**Plasmocitomas solitarios recurrentes.** Ausencia de paraproteína en el suero y orina, más de una lesión ósea destructiva o tumor extramedular de células plasmáticas, MO normal, gammagrafía ósea normal y ausencia de daño de órgano terminal (CRAB).

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Es necesario establecer el diagnóstico diferencial del MM con otras gammopatías como la macroglobulinemia de Waldenström (MW), el síndrome POEMS y la amiloidosis y la leucemia de células plasmáticas.

**Macroglobulinemia de Waldenström.** Debe cumplir todos los siguientes criterios: gammopatía monoclonal por IgM, > 10% de infiltración linfoplasmocitoide trabecular en la MO por linfocitos pequeños que muestran diferenciación plasmocitoide o células plasmáticas con inmunofenotipo típico (IgM de superficie +, CD5 +/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-), lo cual excluye otros desórdenes linfoproliferativos, por ej., leucemia linfocítica crónica y linfoma del manto, anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

**Amiloidosis sistémica.** Presencia de síntomas sistémicos relacionados con la sustancia amiloide (compromiso renal, hepático, cardíaco, gastrointestinal y nervios periféricos), citoquímica para sustancia amiloide con rojo congo, el cual es positivo en cualquier tejido (graso, MO, recto), evidencia por análisis proteómico y por inmunoelectromicroscopía de que la sustancia amiloide se corresponde con las cadenas livianas de las inmunoglobulinas y componente monoclonal sérico y urinario.

**Síndrome POEMS.** *Criterios mayores (1 requerido):* poliradiculoneuropatía típicamente desmielinizante, desorden de células plasmáticas monoclonal y otros: enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas, elevación del VEGF (*vascular endothelial growth factor*). *Criterios menores (1 requerido):* organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías), sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural y ascitis), endocrinopatía (suprarrenal, tiroides, hipófisis, gonadal, paratiroidea, pancreática), cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis), papiledema, trombocitosis y policitemia.

**Leucemia de células plasmáticas.** Es una entidad que se caracteriza por la presencia de células plasmáticas en la sangre periférica > de un 20% o **más de  $2 \times 10^9/L$** .

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO GENERAL

**Dolor.** Para evaluar el dolor y su intensidad se utilizan escalas de autoevaluación que permiten escatimar su intensidad (ordinal de Keele, escala de Huskinsson, escala visual/analógica). De igual modo debe existir un uso racional de los analgésicos, por lo cual se recomienda utilizar la escalera analgésica de la OMS (modificada), que consta de 5 peldaños y se gradifica de manera escalonada en función de la intensidad del dolor, desde los fármacos no opioides y opioides (menores y mayores) hasta la vía espinal y el bloqueo nervioso. Se recomienda la utilización de los corsés para estabilizar la columna. La radioterapia local alivia el dolor, sobre todo en casos de aplastamiento de vértebras, fracturas patológicas y plasmocitoma solitario. Es recomendable la deambulación racional para evitar la desmineralización y el debilitamiento de las estructuras óseas. Las fracturas patológicas deben ser tratadas por un traumatólogo (vertebroplastia y cifoplastia).

**Anemia.** Lo fundamental es el tratamiento de la enfermedad y la resolución del compromiso renal, sin embargo se debe descartar el déficit de hierro, folato y vitamina B<sub>12</sub>. Por lo general son necesarias las transfusiones de concentrado globular, las cuales deben hacerse con mucho cuidado por el síndrome de hiperviscosidad por las paraproteínas séricas. Cuando estos elementos han sido considerados y persiste la anemia, está planteado el uso de eritropoyetina a la dosis de 150 U/Kg por semana.

**Hipercalcemia.** El tratamiento inicial consiste en una adecuada hidratación con solución salina y el uso de furosemida para forzar la diuresis. Los esteroides son muy efectivos en controlar la hipercalcemia debido a sus efectos antitumorales, la actividad antiosteoclástica y la disminución de la absorción intestinal de calcio. Si estas medidas no son suficientes se pueden utilizar fármacos con actividad antiosteoclástica parenterales como el pamidronato o el ácido zoledrónico, y calcitonina o mitramicina en caso de resistencia a estas medidas.

**Síndrome de hiperviscosidad.** Predomina en el mieloma IgA debido a su alta tendencia a polimerizar. Suele estar indicada la plasmaféresis para eliminar gran parte de estas proteínas, reducir el volumen plasmático y la viscosidad sanguínea hasta menos de 4 centipoises (cp) (VN: 3.5 a 5.5 cp); se recomienda un recambio plasmático de 1 a 1.5 de la volemia por 3 días.

**Bifosfonatos.** Son fármacos con actividad antiosteoclástica y previenen la diferenciación osteoclástica al inducir apoptosis. Estos fármacos también poseen actividad antitumoral, ya que inducen apoptosis en las células mielomatosas *in vitro*, reducen la secreción de IL-6 y favorecen la expansión de células  $\gamma$ ,  $\delta$  y T con actividad antimieloma. Son recomendados en todo paciente con MM que curse con lesiones óseas establecidas (escala 3). Los más usados son el **ácido zoledrónico** a la dosis de 4 mg EV en 15 minutos mensualmente; el clodronato 800 a 3.200 mg VO diarios o 100 a 600 mg EV al día en forma continua; el pamidronato 90 mg EV en infusión de 4 horas, mensual por 21 ciclos; también están indicados el residronato e ibandronato.

Todo paciente, previo al inicio de bifosfonatos, debe tener una evaluación dental, ya que una vez comenzado no deben hacerse extracciones dentales, implantes o cirugía de la mandíbula por el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Cuando haya compromiso renal se debe vigilar el empleo de estos fármacos y se recomienda utilizar el pamidronato (mayor tiempo de infusión) en lugar del ácido zoledrónico, y si existe mayor deterioro de la función renal (filtración glomerular < 30ml/minuto) se debe reducir la dosis a la mitad o suspender la dosis hasta recuperar la función renal.

**Insuficiencia renal.** Evitar deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, infecciones, uso de AINES y contrastes yodados. Cuando es secundaria a la enfermedad, el paciente debe ser tratado con dexametasona o Tal/Dex (talidomida/dexametasona) para reducir la masa tumoral lo más rápido posible.

**Infecciones.** Deben ser investigadas y controladas oportunamente. Los pacientes deben recibir la vacuna para neumococo e influenza. Está indicada la infusión de gammaglobulina en casos de infecciones recurrentes asociadas a hipogamaglobulinemia severa. La profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* debe indicarse en pacientes que reciben tratamiento con altas dosis de esteroides.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de estas patologías se limita exclusivamente a pacientes con MM sintomático con alteraciones hematológicas y se debe iniciar lo más pronto posible. Es importante considerar la posibilidad de pacientes elegibles para trasplante de MO, ya que en estos se debe evitar el uso de agentes alquilantes (melfalán). Los pacientes asintomáticos con patrón monoclonal deben ser observados cuidadosamente y tratarlos solo si se demuestra la enfermedad. En los no aptos para trasplante de MO en estadios iniciales de la enfermedad, con la quimioterapia se ha logrado una sobrevida de 30 a 50% a los 3 a 4 años y en los estadios avanzados, y sobrevida de 6 a 12 meses con el empleo de las nuevas modalidades de tratamiento. Se infiere que con los nuevos fármacos disponibles (no quimioterapia) se convierte esta neoplasia maligna en una enfermedad crónica con mejor sobrevida y calidad de vida. A continuación se describen los fármacos disponibles para el tratamiento del MM.

**Melfalán/ Prednisona.** Con esta combinación se logra una sobrevida global de 3 años, aunque con un porcentaje alto de recaídas en el primer año. Se deben hacer recuentos hematológicos semanales y repetir el ciclo cada 4 a 6 semanas, al menos por 1 año. Los ciclos se continúan mientras siga disminuyendo la proteína monoclonal, y debe mantenerse en forma indefinida. Una vez alcanzada una respuesta estable (*plateau*) de la carga tumoral y la paraproteína, que generalmente se logra a los 6-12 meses y se extiende hasta por 20 meses, se puede prolongar hasta por 48 meses con la administración de interferón- $\alpha$ 2b recombinante que tiene un efecto citorreductor sobre las células tumorales. Actualmente, estos medicamentos se utilizan en pacientes mayores de 65 años, no elegibles a trasplante de MO, con buena respuesta clínica (> 3 años), hemoperiférica y serológica (paraproteína). Las dosis son las siguientes: melfalán, 0.25 mg Kg (9 mg por m<sup>2</sup>) VO por 4 días; prednisona, 100 mg VO por 4 días, interferón- $\alpha$ 2b, 3 millones U/m<sup>2</sup> SC/ 3 veces por semana cada 4 semanas. Pueden combinarse con bortezomid y lenalidomida.

Actualmente, el esquema bortezomib (Velcade®) más melfalán/prednisona (VMP) es superior a la combinación melfalán/prednisona para los pacientes de edad avanzada con MM no tratado. La inducción de intensidad reducida con el régimen VPM, seguida de un mantenimiento, constituye un tratamiento seguro y eficaz para este grupo de pacientes.

**Vincristina, adriamicina (doxorubicina), dexametasona (VAD).** Se utiliza como esquema de inducción, en particular en pacientes elegibles a trasplante de MO. Se logran respuestas de un 55 a 65% en pacientes con MM de *novo*. Esta combinación también es excelente para pacientes con recaídas, pero produce muchas infecciones y toxicidad gastrointestinal. Con el objeto de reducir la cardiotoxicidad de la doxorubicina se ha empleado la forma liposomal, esquema DVD (doxorubicina liposomal, vincristina y dexametasona). Dosis de vincristina 0.4 mg EV diarios por 4 días; doxorubicina liposomal 30 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión en 1 hora, inmediatamente después de la perfusión de bortezomib en el día 4 y, dexametasona 40 mg VO diarios por 10 días.

**Talidomida (fármacos inmunomoduladores).** Debido a sus propiedades antiangiogénicas son útiles para el tratamiento de esta enfermedad y lo hacen a través de la inhibición directa del crecimiento de las células del mieloma, mediante daño oxidativo del ADN mediado por radicales libres; además, modula el perfil de las moléculas de adhesión, lo que altera la secreción y la actividad biológica de algunas citoquinas (como la interleuquina-6, 1-β y 10) y, el FNT-α, que modulan el crecimiento y la supervivencia de las células del mieloma. Inhibe el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento fibroblástico básico 2, los cuales estimulan la angiogénesis e induce la separación de interferón γ y la interleuquina-2 por células T CD8. Altera la expresión de moléculas de adhesión y modula la respuesta inmune a través de su efecto coestimulante de la respuesta inmune de los linfocitos ThA. Modifica también la expresión molecular de la superficie celular de los granulocitos e inhibe la angiogénesis (bFGF y VEGF).

Los efectos secundarios por el uso prolongado de la talidomida son teratogenicidad importante (contraindicado en embarazadas), sedación, fatiga, estreñimiento, trombosis venosa profunda (usar aspirina profiláctica) y neuropatía periférica. Estos efectos ceden al reducir la dosis o suspender el medicamento. Se inicia con 200 mg VO diarios, alternada con dexametasona a dosis altas, 40 mg VO diarios los días 1-4, 9-12, 17-20 y 24-28 cada 4 semanas o dosis bajas de dexametasona (días 1,8,15 y 22, cada 4 semanas). Esta combinación (Tal/

Dex) ofrece una respuesta de un 52% en pacientes previamente tratados y de un 71% en los diagnosticados de *novo*.

Existen otros fármacos inmunomoduladores derivados de la talidomida, pero más potentes que esta y con menos efectos secundarios; su mecanismo de acción se basa igualmente en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladores. Actualmente se usa la *lenalidomida*, que al potenciarla con dexametasona se obtiene una tasa de respuesta alta con mejor sobrevida en pacientes con enfermedad avanzada, con recaídas o refractaria al tratamiento convencional. Los efectos adversos más frecuentes son citopenias periféricas, insomnio, trombosis, palpitaciones y visión borrosa. La dosis es de 25 mg VO OD por 21 días.

**Bortezomib (inhibidor de proteosomas).** Es el primer inhibidor específico del proteosoma S26, una proteasa dependiente del ATP intracelular responsable del catabolismo proteico de todas las células eucarióticas. Su acción sobre el MM es por citotoxicidad directa y sobre el microambiente de la MO. Los mecanismos de acción del bortezomib como antitumoral son los siguientes: induce directamente apoptosis en las células tumorales, inhibe la activación de NF-kB por la inhibición del I-kB en células y el microambiente tumoral (complejo ubiquitina I-kB + NF-kB), interfiere en la adherencia de células plasmáticas mielomatosas a las células estromales de la MO, bloquea la producción de IL-6 en las células plasmáticas malignas, bloquea la producción y expresión de mediadores proangiogénicos, repara defectos en reguladores apoptóticos como sobreexpresión de bcl-2 y p53, tiene actividad independiente del ciclo celular y posee actividad en condiciones de hipoxia.

El bortezomib produce una respuesta parcial de 27% y completa en un 85% después del segundo ciclo, con una duración media de 12 meses. La respuesta va asociada a mejoría clínica, hemoperiférica y de la función renal. Los efectos colaterales más comunes son gastrointestinales, fatiga, neuropatía periférica y citopenias. La dosis es de 1.3 mg/m<sup>2</sup> EV en infusión rápida, en 3 a 5 segundos, los días 1, 4, 8 y 11, cada 21 días por 8 ciclos. De aparecer una neuropatía de grado 4 se indica la misma dosis pero semanal. Actualmente es la terapia de inducción *gold-standard*, especialmente para menores de 65 años. Se están utilizando inhibidores del proteozoma de segunda generación (no producen neuropatía) como el carfilzomib a la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> en dos días consecutivos semanal cada 21 día del ciclo (es el fármaco de elección en pacientes con resistencia a bortezomib y lenalidomida), y el marizomib a la dosis de 150 µg/kg VO.

**Fármacos inhibidores de HDAC (inhibidor de la histona deacetilasa).**

Consisten en un grupo de medicamentos que afectan el crecimiento de las células cambiando la transcripción de las proteínas celulares, lo cual lleva a desenredar el hilo del ADN de modo que algunos genes antitumorales se activen con la finalidad de que células resistentes al tratamiento se vuelvan más sensibles a la terapia. El fármaco que se está utilizando es Vorinostat, el cual ha demostrado poseer actividad citotóxica sinérgica en las células del mieloma con inhibidores del proteosoma (bortezomib). La dosis recomendada es de 400 mg VO día, con alimentos.

**Otros.** *Pomalidomide* (4 mg VO OD día 1 al 21 del ciclo/ 28 días). *Panobanostat* (40 mg 3 veces por semana cada 21 días). *Erifosine* (50-100 mg VO OD cada 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona). *Bendamustine* es el tratamiento de primera línea en los pacientes con recaídas (90 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2) y el elotuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CS1) a una dosis de 20 mg/kg en combinación con lenalidomida y dosis bajas de *dexametasona*.

**Trasplante de médula ósea.** Los pacientes elegibles para trasplante deben reunir la siguientes condiciones: edad < 60 años, mieloma de *novo*, sin insuficiencia renal terminal, índice de proliferación de células plasmáticas mayor del 3% y con alteraciones cromosómicas adversas como presencia de delección del cromosoma 13, hipodiploidia, t (4; 14) y t (4; 16); además, deben recibir esquemas de tratamientos más intensivos que incluyen quimioterapia a altas dosis seguida de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El trasplante alogénico tiene como limitaciones la edad y la disponibilidad de un donante compatible, lo cual lo hace accesible a una minoría de los pacientes. El porcentaje de remisiones completas se sitúa alrededor del 40-60%, sin embargo, la mortalidad durante el primer año postrasplante es de un 30 y 50%, con una probabilidad de recaída del 45% a los 5 años. Estos resultados han mejorado con el denominado “*minialotrasplante*” o trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, lográndose remisiones completas de un 73% y una mortalidad asociada al procedimiento del 20%. La principal complicación de este tipo de trasplante es la enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica, que afecta al 45% y 55% de los pacientes respectivamente.

La otra modalidad de trasplante es el autólogo, efectuado a partir de progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica, con la ventaja que puede aplicarse a un mayor número de pacientes, ya que no precisa donantes compatibles, la edad se amplía hasta 65 años y no cursan con enfermedad injerto contra huésped. Se logran tasas de respuestas alrededor de 80%, remisiones

completas de un 25-40% y una menor mortalidad asociada al procedimiento (<5%), por lo que se considera de primera línea (*gold standar*). De hecho, con la finalidad de mejorar los resultados se ha propuesto el hacer dos autotrasplantes consecutivos (trasplante en tándem), los cuales logran incrementar la supervivencia global y libre de progresión comparado con pacientes que reciben uno solo.

**Otras medidas.** El plasmocitoma solitario óseo y extraóseo se trata con radioterapia local (40 Gy). Si cursa con plasmocitomas múltiples está indicada terapia inmunomoduladora, antiangiogénica o antineoplásica. No se recomienda el uso de antineoplásicos en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto o mieloma indolente.

### CRITERIOS DE RESPUESTA (IMWG)

El internacional *Working Myeloma Group* ha establecido como criterios de respuesta en MM, los siguientes:

**Respuesta completa rigurosa.** Cumple criterios de respuesta completa, proporción de cadenas ligeras libres normal y ausencia de células clonales en la MO por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia

**Respuesta completa.** Inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos y un número de células plasmáticas en MO <5%

**Respuesta parcial muy buena.** Componente M detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis, reducción de >90% del componente monoclonal sérico y del componente monoclonal en orina <1mg/24 horas

**Respuesta parcial.** Reducción >50% de componente monoclonal en suero y del componente monoclonal en orina de 24 horas >90% o <200 mg/24horas. Si el componente monoclonal en suero y orina no es cuantificable se requiere una disminución >50% en la diferencia entre los niveles de proporción de cadenas ligeras libres en sustitución del componente monoclonal. Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible y la proporción de cadenas ligeras libres tampoco lo es, se requiere una disminución <50% de células plasmáticas si el valor basal fue >30% en MO, en sustitución del componente monoclonal, si existían plasmocitomas se requiere una reducción <50% de su tamaño.

**Respuesta estable.** No cumple los criterios de una respuesta completa, respuesta parcial o criterios de una respuesta parcial muy buena

**Enfermedad progresiva.** Requiere uno o más de los siguientes criterios: incremento del componente monoclonal en suero > 0.5 g/dl y en orina > 200 mg/24 horas. Pacientes sin niveles de proteína monoclonal en suero y orina la proporción de cadenas ligeras libres debe ser >10 mg/dl. Un porcentaje de células plasmáticas de MO > 10%, nuevas lesiones óseas o plasmocitoma de tejido blando o incremento en el tamaño de las lesiones óseas o de los plasmocitomas e hipercalcemia (calcio corregido >11.5 mg/dl o 2.65 mmol/l que pueda ser atribuido únicamente a la enfermedad)

**Recaída clínica.** Requiere indicadores directos de incremento de la enfermedad o disfunción de órganos (CRAB) y uno o más de los siguientes criterios: reaparición de la proteína monoclonal en orina o suero por inmunofijación o electroforesis, desarrollo de > 5% de células plasmáticas en MO y aparición de cualquier otro signo de progresión.

## REFERENCIAS

- BEZARES RF, SOLESSI MS, LEDESMA LI. Bendamustina. *Hematología*. 2012; 16 (3): 193-199.
- DIMOPOULOS M, KYLE R, FERNAND J, RAJKUMAR V, SAN MIGUEL J, CHANAN-KHAN A ET AL. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011; 117: 4701-4705.
- DISPENZIERI A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012; 119 (24):5650-5658.
- MUNSHI N, ANDERSON K, BERGSAGEL P, SHAUGHNESSY J, PALUMBO A, DURIE B ET AL. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011; 117 (18):4696-4700.
- MOREAU P, RICHARDSON P, CAVO M, ORLOWSKY, SAN MIGUEL J, PALUMBO A ET AL. Proteasome inhibitors in Multiple myeloma: ten years after. *Blood*. 2012; 120: 947-959.
- JEROME M, BERNARD K, REGIS B, GERALDINE D. A high- risk signature for patients with mieloma established from the molecular classification of human myeloma cell lines. *Haematologica*. 2011; 96: 574-582.

- 
- KYLE R, DURIE B, RAJKUMAR V, LANDGREN O, BLADE J, MERLINI G ET AL. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010; 24: 1121-1127.
- RAJKUMAR V. Multiple Myeloma: 2012 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2012; 87:79-88.
- SARASQUETE M, GUTIERREZ N, PAIVA B, CHILLÓN M ET AL. Upregulation of Dicer is more frequent in monoclonal gammaopathies of undetermined significance than in myeloma multiple patients and is associated with longer survival in symptomatic myeloma patients. *Haematologica*. 2011; 96: 468-471.
- ZANGARI M, YACCOBY S, PAPPALÀ L, CAVALLO F ET AL. A prospective evaluation of the biochemical, metabolic, hormonal and structural bone changes associated with bortezomib response in multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2011; 96: 333-336.



## LINFOMA DE HODGKIN

*Hildebrando Romero Sandoval*

### INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia del tejido linfoide que se define histológicamente por la presencia de la célula de Reed-Sternberg y sus variantes (células de Hodgkin) en un fondo celular polimorfo, compuesto por linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos. Representa aproximadamente el 20-30% de todos los linfomas, con una incidencia anual de 3-4 casos por 100.000 habitantes y una predilección por el sexo masculino, adultos jóvenes y de mediana edad. Compromete más las clases socioeconómicas altas y con mayor nivel educativo que el resto de la población.

En los países desarrollados, el linfoma de Hodgkin es raro en la infancia; sin embargo, en naciones en vías de desarrollo se observa frecuentemente en menores de 15 años. Su incidencia crece rápidamente en la adolescencia, alcanza una meseta a los 45 años y después de los 50 aumenta paralelamente con otras enfermedades linfoproliferativas, dando un *aspecto bimodal* a la presentación de esta patología. La extensión del linfoma de Hodgkin se hace por vía linfática y por contigüidad; sin embargo, en las etapas avanzadas, el compromiso de órganos como el hígado, médula ósea, cerebro, riñón, hueso y piel se produce generalmente por vía hematógena.

El linfoma de Hodgkin es de etiología desconocida, se han reportado brotes epidémicos, pero esto no está claro, lo cual puede representar más bien una incidencia aumentada en determinadas áreas. Numerosos estudios han referido su correlación con el antígeno leucocitario humano debido a una baja asociación entre linfoma de Hodgkin y los antígenos A1, B5, B18, B27 y DR5. No parece existir un incremento en la incidencia del linfoma de Hodgkin en pacientes

infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, aunque hay una alta proporción del subtipo celularidad mixta en estos pacientes.

Los estudios se han centrado en el virus *Epstein-Barr* como factor etiológico del linfoma de Hodgkin; pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa tienen 2 a 4 veces más probabilidades de padecer la enfermedad que aquellos sin este antecedente; en pacientes con linfoma de Hodgkin, los estudios han determinado altos títulos de anticuerpos contra el antígeno de la cápside del virus; igualmente, el genoma del virus ha sido identificado dentro de la célula de Reed-Sternberg en un 40-50% de los casos. El virus *Epstein-Barr* está asociado al subtipo histológico celularidad mixta y afecta a pacientes menores de 15 años y mayores de 50. Otro virus asociado ha sido el *herpes humano 6*, con una proporción muy baja en los casos estudiados, razón por la que no se ha determinado su poder patogénico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad aparece por lo general en una persona previamente sana; los síntomas que se pueden presentar son denominados constitucionales o sistémicos, y según la clasificación de Ann Arbor, su presencia califica a la enfermedad en un estadio B, y la falta de estas manifestaciones en A. Son ellos: pérdida de peso superior al 5% en los últimos 3 meses que preceden al diagnóstico; fiebre inexplicable superior a los 38°C, acompañada de diaforesis profusa nocturna y síntomas vagos como debilidad, fatiga, anorexia, prurito y manifestaciones clínicas de anemia. Los síntomas constitucionales son característicos de las fases avanzadas de la enfermedad, particularmente los tipos histológicos celularidad mixta y depleción linfocitaria. El compromiso inicial, en un 60 a 80% de los pacientes, son las linfadenopatías en el cuello a predominio izquierdo; 6 a 20% axilares y 6 a 11% mediastinales; sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad, los ganglios del mediastino se comprometen en un 60%. El 70% de los pacientes con compromiso mediastínico tiene ganglios supraclaviculares derechos y un alto porcentaje de la presentación supraclavicular derecha tiene afectación del mediastino. Cuando se afectan los ganglios supraclaviculares izquierdos se debe sospechar una invasión de los ganglios retroperitoneales, abdominales e inguinales. Los ganglios linfáticos pueden crecer rápidamente, ser dolorosos y ocasionar fenómenos obstructivos por compresión, aunque generalmente son de evolución lenta, en meses o años, y son indoloros. El compromiso de los ganglios abdominales como manifestación primaria es de mal pronóstico. En líneas

generales, los cuadros clínicos de obstrucción son muy variados. A continuación se describen algunas formas clínicas de compresión ganglionar.

1. Obstrucción ureteral distal. Es frecuente por compresión extrínseca
2. Síndrome de malabsorción intestinal, parecido al *esprue* no tropical. Se debe al compromiso de ganglios y vasos linfáticos mesentéricos que afecta e indirectamente la mucosa intestinal
3. Compresión de las raíces nerviosas y la médula espinal. La afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales sigue las raíces de los nervios espinales y, posiblemente, a través de los linfáticos perineurales y los orificios intervertebrales, alcanza el espacio peridural, donde produce la clásica compresión raquímedular, caracterizada por trastornos sensomotores de las extremidades. Cuando se afectan los esfínteres constituye una verdadera emergencia oncológica
4. Síndrome de compresión de la vena cava superior, caracterizado por edema en esclavina e ingurgitación yugular.

En etapas avanzadas de la enfermedad de Hodgkin puede ocurrir una anemia microcítica hipocrómica por alteración en la movilización del hierro de sus depósitos, y en el 3% de los pacientes, una anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs directa positiva. Los elementos de mal pronóstico de la enfermedad dependen del número de sitios inicialmente afectados, de las recurrencias, del compromiso extranodal múltiple, de la existencia de más de 5 nódulos esplénicos y la presencia de una masa tumoral voluminosa en el hilio pulmonar o mediastino.

El sistema de Ann Arbor modificado clasifica el linfoma Hodgkin en los siguientes estadios:

**Estadio I.** Compromiso de una sola región ganglionar o sitio extralinfático único

**Estadio II.** Compromiso de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma. El mediastino se toma como un solo sitio, mientras que los hilios pulmonares son considerados aparte. El número de sitios anatómicos afectados debería indicarse con un subíndice, por ej. II<sub>3</sub>.

**Estadio III.** Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma. El estadio III puede además dividirse en III<sub>1</sub> y III<sub>2</sub>.

**Estadio III<sup>1</sup>.** El compromiso abdominal está limitado a la parte superior del abdomen: bazo y ganglios del hilio esplénico, portales o celíacos

**Estadio III.** El compromiso abdominal abarca los ganglios para-aórticos, mesentéricos e íliacos, con o sin invasión del abdomen superior

**Estadio IV.** Compromiso difuso de más de un órgano o tejido extralinfático (extranodal), con o sin afectación ganglionar

**X.** Enfermedad masiva *bulky*; es definida como ensanchamiento del mediastino en más de un tercio del diámetro torácico transversal o presencia de una masa mayor de 7 cm de diámetro. Se consideran estructuras linfáticas ganglios, bazo, timo, anillo de Waldeyer, apéndice y placas de Peyer.

Cuando se afecta un órgano o sitio extralinfático por contigüidad desde una región linfática a un órgano o tejido se pone “e”; por ej., puede ser Ie, IIIe; y cuando comprometen el bazo se agrega “s”, por ej., estadio IIs; y si, por ej., son ambos, entonces es IIses.

**CLASIFICACIÓN OMS.** La OMS ha creado una nueva subclasificación de los linfomas de Hodgkin y los divide en dos grupos:

1. Predominio linfocítico nodular
2. Linfoma de Hodgkin clásico (cuatro subtipos): esclerosis nodular (I, II, III), rico en linfocitos (predominio linfocítico difuso), celularidad mixta y depleción linfocitaria.

La clasificación de la OMS ha separado la variedad linfocítico nodular debido a su perfil inmunológico distinto y comportamiento clínico diferente al linfoma de Hodgkin clásico (se asemeja a un linfoma no Hodgkin indolente). La distinción entre las variedades “predominio linfocítico nodular” y “rico en linfocitos” se puede hacer mediante estudios histológicos e inmunológicos (Tablas 23 y 24).

TABLA 23. PATRÓN HISTOLÓGICO

	LHPLN	LHRL
Patrón	Nodular	Difuso
Células tumorales	L&H	Reed-Sternberg
Fondo general	Linfocitos e histiocitos	Linfocitos, histiocitos eosinófilos, células plasmáticas
Fondo linfocitario	Células B	Células T

LHPLN: Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular. LHRL: Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos.

TABLA 24. INMUNOFENOTIPO DE LA CÉLULA TUMORAL

	LHPLN	LHRL
CD30	-	+
CD20	+	+/-
CD45	+	-
CD79	+	-/+
Cadena J	+	-
EMA	+	-
CD57+	+	-

## DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar y orientar un paciente con linfoma de Hodgkin son importantes los procedimientos que a continuación se enumeran.

1. Hematología completa
2. Química sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico, LDH, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada
3. Rx del tórax anteroposterior y lateral. Esta permite ver el compromiso mediastínico. Con la TC del tórax se evidencian con mayor precisión anomalías, a veces poco vistas en la radiografía convencional
4. TC con contraste del abdomen y pelvis
5. Biopsia de la médula ósea de ambas crestas ilíacas
6. Gammagrafía ósea si hay dolor de los huesos
7. Gammagrafía con Gallium para valorar los ganglios mediastinales
9. Estudio gastrointestinal con medio de contraste y endoscopias si existen síntomas digestivos
10. Grupos sanguíneos (ABO y Rh) y prueba de Coombs
11. Serología (HTLV III y HIV)
12. Actualmente se está utilizando el PET (tomografía por emisión de positrones), en especial combinado con la TC, que además de iden-

tificar las adenomegalias proporciona una información funcional y bioquímica al identificar masas tumorales activas. Se emplea en el seguimiento y evolución de la enfermedad. Un PET positivo significa enfermedad activa y uno negativo la ausencia de enfermedad.

El tratamiento del linfoma de Hodgkin está determinado hoy día por el número de *factores pronósticos* (FP). A pesar de no existir un índice internacional como en el linfoma no Hodgkin, es bien conocida su importancia estadística en modificar la sobrevida total (ST) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) cuando en un mismo paciente se presentan 3 o más factores de riesgo.

**Enfermedad avanzada:** Edad > 45 años, sexo masculino, albúmina <3.5g/dl, hemoglobina <10 g/dl, linfocitopenia <600 x mm<sup>3</sup>, estadio clínico: IIB-IIIB-IVB y B, leucocitosis >13.500mm<sup>3</sup>. Estos son válidos para estadios clínicos avanzados y estos *factores pronósticos* tienen mayor peso estadístico.

**Enfermedad localizada.** VSG >50 mm/h, síntomas B y más de dos regiones ganglionares afectadas (MM>30%, enfermedad extranodal contigua ausente).

**Recaída.** Tiempo de recaída menor de 1 año (precoz) o mayor de un año (tardía). Se atribuye mejor pronóstico a una recaída tardía que a una temprana, ya que se puede emplear el esquema de quimioterapia utilizado al momento del diagnóstico, con lo cual se alcanza una adecuada remisión clínica completa.

Estos factores pronósticos se clasifican en dos grupos de riesgo: pacientes de bajo riesgo: < 2 FP + y pacientes de alto riesgo: > 3 FP+

## TRATAMIENTO

**Estadios tempranos:** 4 ABVD + Rt en zonas afectas <3000 cGy

**Estadios avanzados** (esquemas de primera línea) ABVD, COPP/ABVD, BEACOPP (Tabla 25).

### Recaídas

DHAP	ESAP	ICE	GDC
GNC	ASHAP	MINE	VEPEMB.

TABLA 25. ESQUEMAS PARA PACIENTES TERMINALES: CEM (ORAL)

<b>ABVD</b>		
<b>DROGA</b>	<b>DOSIS m<sup>2</sup>/vía EV</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Doxorrubicina	25 mg	d1+15
Bleomicina	10 mg	d1+15
Vinblastina	6 mg	d1+15
Dacarbazina	375 mg	d1+15

El ciclo debe repetirse cada 4 semanas, máximo, 8 ciclos.

<b>COPP/ABVD</b>		
<b>DROGA</b>	<b>DOSIS m<sup>2</sup>/vía</b>	<b>FRECUENCIA</b>
Ciclofosfamida	650 mg EV	d (días)1 y 8
Oncovin	1.4 mg EV	d 1 y 8
Procarbazina	100 mg VO	d 1 y 14
Prednisona	40 mg VO	d 1 y 14
Doxorrubicina	25 mg EV	d 29 y 43
Bleomicina	10 mg EV	d 29 y 43
Vinblastina	6 mg EV	d 29 y 43
Dacarbazina	375 mg EV	d 29 y 43

El ciclo se repite cada 8 semanas, máximo, 8 ciclos

<b>BEACOPP</b>		
Nivel 4 a nivel 0 descendente)		
<b>Ciclofosfamida</b>	<b>Doxorrubicina</b>	<b>Etopósido</b>
1250 mg EV	35 mg	200 mg Nivel 4
1100 mg EV	35 mg	175 mg Nivel 3
950 mg EV	35 mg	150 mg Nivel 2
800 mg EV	35 mg	125 mg Nivel 1
650 mg EV	35mg	100 mg Nivel 0 *

\*Nivel 0 se repite por 4 dosis  
Repetir ciclo día 22

**Nuevas modalidades de tratamiento.** Actualmente se habla de terapias “blanco” en los linfomas Hodgkin, es decir, se trata de fármacos que van dirigidos a las diferentes vías metabólicas, antígenos de superficie y citoquinas de las células tumorales, entre los cuales se mencionan *antígenos de superficie*: anti-CD 20 (rituximab) y anti-CD30 o brentuximab vedotin (1,8 mg/kg EV durante 30 minutos cada 3 semanas). *Vía factor nuclear kappa beta*: bortezomib y los inhibidores de las histonas. *Vía citoquinas*: bevacizumab (10 mg/kg EV cada 2 semanas).

## REFERENCIAS

- ANDRÉ MP. Combination chemoradiotherapy in early Hodgkin lymphoma. *Hematology - Oncol Clin N Am.* 2013; 28 ( 1): 33-47.
- DANIÉLS LA, OERLEMANS S, KROL AD, van de Poll-Franse L V, Creutzberg CL. Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. *Ann of Hematol.* 2013; 92(8): 1023-32.
- Deau B, Bachy E, Ribrag V, Delarue R, Rubio MT, Bosq J et al. Macrophage, mast cell and T lymphocyte infiltrations are independent predictive biomarkers of primary refractoriness or early relapse in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma.* 2013; 54( 1): 41 – 5.
- Diefenbach C, Advani, R. Customized targeted therapy in Hodgkin lymphoma: hype or hope?. *Hematology-Oncology Clinics of North America.* 2013; 28 (1): 105 – 22.
- Kuppers R. The biology of Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9:15-17.
- Merli M, Maffioli M, Ferrario A, Passamonti F. Looking for familial nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2013; 88(8): 719-20.
- Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang XI. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugates. *Clin Cancer Res.* 2010; 16 (3):888–97.
- Somosa R, López JL Greta de Acquatella. Actualización en linfomas. Ponencias. Fundación BADAN. Caracas-Venezuela. 1999
- Stein H, Diehl V. First Hodgkin Cell Line L428 and the CD30 Antigen: Their Role for Diagnostic and Treatment of CD30-positive Neoplasms. *Hematol-Oncol Clin N Am.* 2013; 28 (1): 1-11.

- 
- Younes A. Brentuximab vedotin for the treatment of patients with Hodgkin lymphoma. *Hematol-Oncol Clin N Am.* 2013; 28(1): 27-32.
- Yuan lee M, Dertan T & Feng A. Malignant lymphomas in Taiwan. *Am J Hematol* 2006; 81: 568-575.
- Zinzani PL, Derenzini E, Pellegrini C, Celli M, Broccoli A, Argnani L. Bendamustine efficacy in Hodgkin lymphoma patients relapsed/refractory to brentuximab vedotin. *British J Haematol.* 2013; 163 (5): 681- 3.



# LINFOMA NO HODGKIN

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que muestran una gran variedad clínica y diferentes respuestas al tratamiento. Resultan de la expansión clonal de linfocitos B o T que se transforman en su vía de diferenciación. En los adultos tienen una historia natural que va desde las formas indolentes, que se mantienen estables por muchos años sin tratamiento, hasta las formas agresivas, que evolucionan rápidamente hacia la muerte de no tratarse. En los niños se presentan generalmente la forma indiferenciada difusa y de localización preferentemente extranodal (fuera de los ganglios linfáticos).

Según las estadísticas, para el 2003 se han estimado 56.200 casos nuevos de LNH; 31.100 afectan al sexo masculino y 25.100 al femenino, con un estimado de 21.300 muertes para ese año. Esta enfermedad representa la quinta causa de cáncer con una incidencia de un 5% en hombres y 4% en mujeres y una media de edad alrededor de los 50 años.

En Venezuela, como en el resto del mundo, en los últimos años se ha notado un aumento de la incidencia de los LNH asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida.

La relación entre la distribución geográfica y la incidencia de los LNH, según el patrón histopatológico y el comportamiento clínico, está muy bien establecida, de manera que el linfoma folicular es más frecuente en caucásicos y el de células T en individuos japoneses y jamaicanos.

Todas estas observaciones sugieren la existencia de factores genéticos y ambientales que influyen en la aparición de los linfomas. Es alta la incidencia en pacientes con inmunodeficiencias hereditarias (síndrome de Wisckot-Aldrich, enfermedad de Chediak-Higashi y la ataxia-telangiectasia), en pacientes trasplantados y en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La etiopatogenia de los LNH es todavía desconocida y probablemente multifactorial. Se han involucrado estados de deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas, y dos familias de virus: el *Herpes simple* y el *Retrovirus* (HTLV-1), este último asociado a la leucemia humana/linfoma de células T del adulto. Por su parte, la familia de los Herpes virus comprende el *Epstein-Barr* y el *Herpes virus humano-8* (HHV-8), este último asociado al linfoma de “cavidades”, observado en el paciente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El virus *Epstein-Barr* se asocia al linfoma de Burkitt endémico africano, a la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, a la enfermedad de Hodgkin, a los linfomas asociados al SIDA y a los linfomas de célula T. Finalmente, el HTLV-2 se asocia a la micosis fungoide. En líneas generales, la infección por estos virus parece activar el oncogen c-MYC para inducir linfoproliferación.

Características inmunohistológicas y genéticas de las neoplasias comunes de las células B maduras (Tabla 26).

TABLA 26. CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOLÓGICAS Y GENÉTICAS DE LAS NEOPLASIAS COMUNES DE LAS CÉLULAS B MADURAS

Características histoquímicas										Genes Ig				Perfil de expresión genética
Neoplasia	Sig	Cig	CD 5	CD1 0	Bcl- 6	Bc l-2	CD 23	CD43	Ciclin D1	Anorma- lidad genética	R	M	O	
B-SLL/CLL	+	-/+	+	-	-	+	+	+	-	Trisomía 12; del 13q	+	+60 % - 40%	-	Linfocitos B de memoria
LPL	+	+	-	-	-	+	-	+/-	-	T(9;14); pax-5 del 6(q23)	+	+	-	No conocido
HCL	+	-	-	-	-	+	-	+	+/-	No conocida	+	+	-	Linfocitos B de memoria
Mieloma	-	+	-	-/+	-	+	-	-/+	-/+	T(1;14); bcl-1 t(4;14); FGFR3 t(14;16); c-maf T(6;14); ciclin D3 del 7q	+	+	-	Células plasmáticas
SMZL	+	-/+	-	-	-	+	-	-	-	Del 7q	+	+60 % - 40%	+/-	No conocido
MALT	+	+/-	-	-	-	+	+/-	-/+	-	trisomía 3; t(11;18)	+	+	+	No conocido
FL	+	-	-	+/-	+	+/-	+/-	-/+	-	T(14;18); bcl-2	+	+	+	Parecido al GC
LMC	+	-	+	-	-/+	+	-	+	+	T(11;14); bcl-1	+	+/-	-	Células B
DLBCL	+/-	+/-	-	-/+	+/-	+/-	NA	-/+	-	3q;bc16: t(14;18);b cl2;T(8;1 4;c.myc	+	+	+/-	Parecida al GC (50%) Parecida ABC (30%) Tipo3 (20%)
MLBCL	-/+	-	-	-/+	+/-	+/-	+/-	-	-	Amplifica- ciones 9p 2p	+	+	-	"Parecido al Hodgkin"
BL	+	-	-	+	+	-	-	-	-	(8;14); c- myc	+	+	-	Parecido al GC

**LPL**= leucemia prolinfocítica; **HCL**: tricoleucemia; **SMZL**: linfoma de la célula marginal del bazo; **MALT**: linfoma asociado a las mucosas; **LF** linfoma folicular; **LCM**: linfoma de células del manto; **DLBCL**: linfoma difuso de células grandes B; **MLBCL**: ; **BL**: linfoma de Burkitt

## IMPLICACIONES CLÍNICAS (WHO)

1. Se considera que la clasificación REAL que agrupa a los linfoma en indolentes, agresivos y altamente agresivos, no es la adecuada.
2. Se analiza por subtipos histológicos difiriendo en la curva de sobrevida total a 5 años en linfomas agresivos:
 

Linfoma de célula grandes anaplásico.....	78%
Linfoma del manto.....	14%
Linfoma difuso de célula grandes.....	38%
Linfoma folicular grado II.....	68%
3. La clasificación por la evolución clínica de los diferentes subtipos de linfoma no es conveniente.
4. El manejo clínico adecuado requiere tanto del subtipo histológico como de los factores pronósticos.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación **REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm)**, llevada a cabo en 1994 por americanos y europeos, se basa en la morfología, inmunofenotipo, genética y clínica de los linfomas; de ella se obtienen la siguientes conclusiones:

1. Resultó ser de fácil y correcta aplicación por los expertos en hematopatología.
2. En los estudios previos, solo con la morfología se obtenía un 50% del diagnóstico, con la REAL, el diagnóstico se incrementó a un 85%.
3. El inmunofenotipo contribuyó significativamente al diagnóstico de las variedades del manto, difuso de célula grandes y de célula T, pero no al diagnóstico de las variedades foliculares, linfocítico pequeño y los de la zona marginal.
4. Los linfomas de células B monocitoide, linfoplasmocitoide de alto grado parecidos al Burkitt requieren ser definidos.
5. El 50% de los LNH correspondió a linfoma difuso de células grandes y foliculares y el 21% a las “nuevas entidades”.

6. La histología debe adicionarse a los factores pronósticos: índice de pronóstico internacional (I.P.I.), para tomar decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

Actualmente se usa la clasificación **WHO (2001)**, que se basa en dos aspectos:

1. Combinación de morfología y linaje celular
  - Linfomas de células T
  - Linfomas de células T/NK
  - Linfoma de Hodgkin
2. Estadio de diferenciación celular
  - Linfomas de célula precursoras
  - Linfomas de células maduras o periféricos

Modificaciones a la clasificación REAL en las siguientes entidades:

- a. Linfoma linfoplasmocitoide. A este lo denomina linfoma linfoplasmocítico, que incluye a la macroglobulinemia de Waldenstrom.
- b. Linfoma esplénico con linfocitos vellosos. Lo denomina linfoma de la zona marginal del bazo, con o sin linfocitos vellosos
- c. Linfoma *Burkitt-like*. Lo denomina linfoma de Burkitt atípico
- d. Linfoma de célula grandes anaplásico *Hodgkin-like* (Linfoma Hodgkin), no existe como entidad:
  - Linfoma Hodgkin (CD15+, CD30+ antiGT -, ALK
  - Linfoma de células grandes anaplásico (CD15-, CD30+, antiGT+/- ALK+/-)

Clasificación del linfoma maligno (Tabla 27).

TABLA 27. CLASIFICACIÓN DEL LINFOMA MALIGNO

## WORKING FORMULATION REAL OMS

<p><b>Bajo grado</b></p> <p>Linfoma linfocítico pequeño y leucemia linfocítica crónica Linfoma folicular, tipo de células pequeñas hendidas Linfoma folicular del tipo mixto, de células pequeñas hendidas y de células grandes</p> <p><b>Grado intermedio</b></p> <p>Linfoma folicular, tipo de células grandes hendidas Linfoma difuso, tipo de células mixtas, de células pequeñas y de células grandes Linfoma difuso, tipo de células grandes</p> <p><b>Grado alto</b></p> <p>Linfoma inmunoblástico, de células grandes Linfoma linfoblástico Linfoma de células pequeñas no hendidas, tipo Burkitt y no Burkitt</p>	<p><b>Neoplasias de células B</b></p> <p>Linfoma y leucemia linfoblástica de células B precursoras Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico de células pequeñas Linfoma linfoplasmocítico Linfoma de células del manto Linfoma del centro del folículo, folicular Grado I, II y III Linfoma del centro del folículo, difuso de células pequeñas Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar (linfoma de células B de grado bajo del tipo MALT) Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar Linfoma de células B de la zona marginal esplénica Leucemia de células pilosas Plasmocitoma y mieloma Linfoma difuso de células B grandes Linfoma de Burkitt Linfoma de células B de grado alto, similar al Burkitt (provisorio)</p> <p><b>Neoplasias de células T</b></p> <p>(Las neoplasias de células T en esencia son iguales que para la OMS)</p>	<p><b>Neoplasias de células B</b></p> <p>Linfoma y leucemia linfoblástica de células B precursoras Neoplasias de células B maduras Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico de células pequeñas Leucemia prolifocítica de células B Linfoma linfoplasmocítico Linfoma folicular Linfoma de células del manto Linfoma de las células B de la zona marginal del tipo tejido linfóide asociado con la mucosa (MALT) Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar Linfoma de células B de la zona marginal esplénica Leucemia de células pilosas Linfoma difuso de células B grandes Subtipos: mediastínico, intravascular, linfoma primario con derrame linfoma de Burkitt Mieloma y mieloma de Células plasmáticas</p> <p><b>Neoplasias de células T</b></p> <p>Leucemia y linfoma linfoblástico de células T precursoras (LLCT) Neoplasias de células T maduras y NK Leucemia prolifocítica de Células T Leucemia linfocítica granular de células T grandes Leucemia de células NK Linfoma de células T y NK Extraganglionar, tipo nasal (linfoma angiocéntrico) Micosis fungoide y síndrome De Sézary Linfoma de células T angioinmunoblástico Linfoma de células T periférico Linfoma y leucemia de células T del adulto (HTLV1) Anaplasia sistémica de células grandes Linfoma primario cutáneo de Células grandes anaplásicas Linfoma subcutáneo de células T similar a la paroniquitis Linfoma de células T intestinal tipo enteropatia Linfoma hepatoesplénico de Células T</p>
--	---	--

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los LNH consisten en pérdida de peso, particularmente en etapas avanzadas de la enfermedad, diaforesis nocturna y fiebre inexplicable. La afectación ósea produce dolor. La anemia es debida a la mala utilización del hierro o por infiltración de la médula ósea por las células linfomatosas y los sangrados por la trombocitopenia, producida

igualmente por la infiltración medular. Las linfadenopatías, generalmente son cervicales, supraclaviculares o axilares; estas son de crecimiento rápido, grandes, asimétricas, elásticas e indoloras. El comienzo de la enfermedad en la región infradiafragmática, así como en los sitios extranodales, es más frecuente que en la enfermedad de Hodgkin. La heterogeneidad que se observa en la patología y la biología de estos desórdenes también se traduce en la clínica, es decir, que la presentación de los linfomas está directamente relacionada con el tipo histológico, y se clasifican en indolentes, agresivos y altamente agresivos.

### **Linfomas indolentes**

Se presentan en la gran mayoría de los casos con afectación extranodal metastásica (80%); el órgano más frecuentemente afectado es la médula ósea. Solo un 10% de los LNH indolentes se presentan inicialmente como un estadio Ann Arbor I-II y otro 10% estadio III. Otras áreas de afectación extranodal son menos comunes y cuando ocurre se debe sospechar en la posibilidad de una transformación hacia un tipo histológico más agresivo. A diferencia de los agresivos o altamente agresivos, raras veces se presenta con enfermedad extranodal primaria, excepto los linfomas MALT, los cuales ya casi por definición se presentan en áreas extranodales como estómago, pulmón y conjuntiva.

### **Linfomas agresivos**

Se presentan en un 20-30% de los casos como enfermedad extranodal primaria. Las áreas de afectación primaria más comunes son el anillo de Waldeyer, el tracto gastrointestinal, la glándula tiroides y el hueso. Las presentaciones nodales primarias son también comunes, particularmente el linfoma difuso de células grandes. Este tipo de linfoma tiene varios subtipos que se definen según el sitio de presentación: mediastínico (linfoma difuso de células grandes primario del mediastino), intravascular (linfoma difuso de células grandes intravascular) y cavidades (linfoma primario de cavidades generalmente asociado a pacientes con SIDA).

El linfoma primario del mediastino es típicamente localizado como una masa mediastínica y se presenta en personas jóvenes del sexo femenino, a diferencia del linfoma difuso de células grandes que afecta a personas de mayor edad y de ambos sexos. Además, el linfoma difuso de células grandes primario del mediastino a veces es difícil diferenciarlo de la enfermedad de Hodgkin

clásica esclerosis nodular variante sinsicial, en la cual, el primero expresa pan-marcadores de célula B, rearrreglos de Ig, no expresan Ig de superficie, y a menudo demuestra un CD 30+, un rasgo común asociado a la enfermedad de Hodgkin.

### **Linfomas altamente agresivos**

Suelen presentarse como enfermedad diseminada. El linfoma linfoblástico usualmente se presenta con una masa mediastinal voluminosa *bulky* o como una enfermedad diseminada en otras áreas como la médula ósea y sangre periférica, en cuyo caso se conoce como una fase leucémica. El linfoma de Burkitt, usualmente no afecta el mediastino, pero en su variante “no africana” se localiza por lo general en el retroperitoneo (niños) y en el SNC.

Es menester destacar que dependiendo del territorio nodal o extranodal afectado se van a producir las respectivas manifestaciones clínicas. Por ejemplo, cuando se afecta la médula ósea se producirá citopenia, bicitopenia o pancitopenia; si involucra los ganglios retroperitoneales aparecerá una obstrucción de la vena cava inferior con ascitis y edema en miembros inferiores; y si compromete los ganglios del mediastino puede ocurrir un síndrome compresivo de la vena cava superior. Un 50% de estos pacientes suele cursar con hepatoesplenomegalia.

Es importante mencionar el subtipo histológico linfoma folicular que representa el 22% de todos los LNH, que en la clasificación REAL se incluyen en los linfomas indolentes y en la WHO en las neoplasias de célula B bien diferenciadas. Se presentan 3 grados citológicos, a saber:

Grado I: células pequeñas

Grado II: mixto, células pequeñas y grandes

Grado III: células grandes

Según el grado depende el pronóstico y la conducta terapéutica; por ej., el grado III presenta una historia natural más parecida a la del linfoma difuso de células grandes que a los linfomas indolentes y, por tanto, el tratamiento es más agresivo; a la quimioterapia estándar se asocia el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) con una respuesta del 50% de los casos tratados.

---

## DIAGNÓSTICO

Los procedimientos empleados para el estadio del LNH son los siguientes:

1. Biopsia de tejidos: ganglios, hígado y material aspirado de la médula ósea
2. Exámenes de laboratorio: hematología completa, urea, creatinina, fosfatasa alcalina, LDH, ácido úrico y aminotransferasas. Actualmente se ha avanzado en estudios más especializados como:
  - a. Anticuerpos monoclonales que detectan antígenos de la membrana propia de los linfocitos T o B
  - b. Citogenética. Se utiliza para detectar trisomía, monosomía o translocaciones en cualquier espécimen patológico; estos ofrecen datos sobre el comportamiento clínico de la enfermedad
  - c. Citometría de flujo. Estudia las células en suspensión mediante los citómetros de flujo; separa poblaciones celulares mediante fuerzas electrostáticas a las que se pueden aplicar infinidad de marcadores monoclonales y estudiar el DNA del tumor (por ej. los linfomas anaploides son más agresivos que los euploides) y el porcentaje de células en fase S (por ej. los linfomas de bajo grado tienen un 5%, y los de alto grado, más del 15%).
  - d. PCR.
  - e. Inmunohistoquímica. Tipifica los linfomas mediante estudios sobre tejidos
3. Estudios imagenológicos: radiografía del tórax (AP-LL), TC del abdomen y RM (cerebro y columna). Estos estudios son muy limitados para definir la existencia de enfermedad residual
4. Gammagrafía con galio radioactivo ( $\text{Ga}^{67}$ ) o con  $\text{Tl}^{201}$ . Actualmente son útiles para detectar los estadios I y II supradiafragmáticos con masas ganglionares mediastínicas en cuales la recidiva es alta, y puede definir si hay persistencia de masas residuales o enfermedad activa.
5. Tomografía por emisión de positrones. Se utiliza un radiotrazador emisor de positrones ( $^{18}\text{F}$ -fluoro-deoxiglucosa). Proporciona una información funcional y bioquímica al identificar masas tumorales activas mediante imágenes de la distribución orgánica de la lesión. Es superior a la gammagrafía con  $\text{Ga}^{67}$  al mostrar imágenes más definidas y claras.

6. Estudio citoquímico y citológico del líquido cefalorraquídeo
7. Laparotomía para determinar el estadio de la enfermedad (La existencia de mejores técnicas diagnósticas ha desplazado su uso)
8. Procedimientos opcionales:
  - a. TC del tórax. Se debe hacer aun siendo normal la radiografía del tórax. La TC del abdomen orienta sobre la existencia de compromiso ganglionar paraaórtico en la mayoría de los pacientes.
  - b. Gammagrafía ósea con Tc<sup>99</sup>. Es útil cuando existen dolores óseos y aumento de la fosfatasa alcalina; permite comprobar la afectación ósea.
  - c. Estudios con medio de contraste del tubo digestivo, particularmente si existen síntomas gastrointestinales.

## FACTORES PRONÓSTICOS

En las últimas décadas se ha cuestionado la validez de la estadificación como guía pronóstica del LNH debido a que su comportamiento clínico es más impredecible que el de la Linfoma de Hodgkin y que se diseminan por contigüidad, hecho que dificulta establecer los sitios de futura afectación. De ahí que se hayan seleccionado distintas variables con valor pronóstico y generado combinaciones que definen grupos con distintos grados de obtener la remisión, de mantener dicha remisión y, por ende, la supervivencia.

Con objeto de homogeneizar criterios, en 1993 surgió una nueva clasificación de riesgo llevada a cabo por centros europeos y americanos; de ahí se generó el conocido índice de pronóstico internacional (IPI) para los linfomas agresivos y muy agresivos y el FLIPI (2005, Lugano) para los linfomas indolentes.

Los factores pronósticos significativos en el análisis multivariante resultaron ser los siguientes:

## LINFOMAS AGRESIVOS Y ALTAMENTE AGRESIVOS (IPI)

<b>Factores pronósticos (FP)</b>	<b>Índice</b>	
Edad > 60 años	Bajo:	0-1 FP
LDH > 2 veces por valor máximo normal.	Bajo intermedio	2 FP
Karnofky < 70%	Alto intermedio	3 FP
E.C. IIIB- IVA-B	Alto	4 FP
Infiltración extranodal > 1 región		

## LINFOMAS INDOLENTES (FLIPI)

<b>Factores pronósticos</b>	<b>Índice</b>	
Edad > 60 años.	Bajo	0-1 F.P.
Nº de regiones nodales > 3	Intermedio	2 F.P.
LDH > 2 veces x valor máximo normal.	Alto	3 o >F.P.
Hb < 10 g/dl		
E.C. II/IV		
β2 microglobulina > 24 mg/dl		

## TRATAMIENTO

A grandes rasgos, el tipo de tratamiento que va a recibir un paciente con LNH depende básicamente de los siguientes aspectos:

1. Subtipo histológico. Subtipo de alta agresividad frente a subtipos de comportamiento indolente
2. Estadio clínico I-II frente a III-IV
3. Factores pronósticos (IPI, FLIPI).

## LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES

### EL TRATAMIENTO SE BASA EN EL FLIPI SCORE

1. Pacientes con enfermedad localizada
  - a. Observar hasta que sea necesario el tratamiento (*watch an wait*)
  - b. Rituximab como monoterapia de inducción seguido de mantenimiento o retratamiento al progresar o recaer.
2. Pacientes con carga tumoral importante o enfermedad avanzada
  - a. R-CVP x 8/ R-FC x 6/ R-CHOP x 6
  - b. Mantenimiento trimensual con rituximab.
3. Pacientes con FLIPI alto. Está en evaluación el papel del trasplante autólogo como consolidación v/s trasplante mini Alo en el paciente menor de 40 años, siempre seguido de mantenimiento con rituximab.
4. Pacientes con linfoma folicular en transformación: Zevalin (Monoclonal anti-CD20 + Itrio 90).

Esquemas terapéuticos

<b>DROGAS</b>	<b>DOSIS mt/VÍA</b>	<b>FRECUENCIA</b>
<b>R-CHOP</b>		
Rituximab	375 mg EV	d1
Ciclofosfamida.	750 mg EV	d2
Adriamicina	50 mg EV	d2
Vincristina	1.4 mg EV	d2
Prednisona	50 mg VO	d1-5

(ciclos de 21 días)

R-FC (R- Fludarabina + ciclofosfamida)

Ciclofosfamida	750 mg EV	d1
Adriamicina	50 mg EV	d1
Vincristina	1.4 mg EV	d1
Prednisona	50 mg VO	d1-5

(Ciclos de 21 días)

CHOP (idéntico al R-CHOP, pero sin rituximab)

## **LINFOMAS NO HODGKIN AGRESIVOS**

El tratamiento se basa en el índice pronóstico internacional (IPI Score)

1. Estadios tempranos IPI sin factores pronósticos adversos
  - a. RT más R-CHOP x 3
  - b. Solo QT: R-CHOP x 6
2. Estadios tempranos con factores pronósticos adversos >1 FP:
  - a. R-CHOP x 8
3. Estadios avanzados independientes de factores pronósticos y < 65 años
  - a. R-CHOP x 8, más trasplante autólogo de consolidación
  - b. R-CHOEP-14.
  - c. R-CHOP-14 más trasplante
4. Estadios avanzados independiente de factores pronósticos >65 años
  - a. R-CHOP x 8
  - b. Rituximab de mantenimiento

## LINFOMAS NO HODGKIN MUY ALTAMENTE AGRESIVOS

## R-HYPER-CVAD

HYPER-CVAD (idéntico al HIPER-CVAD pero sin rituximab)

<b>DROGA</b>	<b>DOSIS mt/VÍA</b>	<b>FRECUENCIA</b>
<b>Ciclo A</b>		
Rituximab	375 mg EV	d0
Ciclofosfamida	300 mg EV/c12h/6dosis	d1-3
Doxorrubicina	50 mg EV	d4
Vincristina	2 mg EV	d4 y 11
Dexametasona	40 mg/día	d1-4, 11-14
GCSF	10M/Kg/día/SC	d5-12

## PROFILAXIS DEL SNC (TERAPIA INTRATECAL)

**Ciclo B**

Rituximab	375 mg EV	d0
Metotrexate	1 g EV/inf 24h	d1
Leucovorina	12 mc/c6hx8dosis 12 h post inf. mex.	d2-3
Ara-C	12 g DT/3g c/12h/4dosis	d2-3
GCSF	10 mg/Kg/SC	d5-12

## MANTENIMIENTO (POMP)

Puritenol	100 mg VO OD x 21día
Oncovin	2 mg/día
Metotrexate	20-50mg/IM/semanal
Prednisona	40 mg/VO x d1

8 ciclos alternos A y B

## REFERENCIAS

- BERNARDETTE RF, Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas. 2ª edición. Buenos Aires-Argentina, Editorial médica Panamericana S.A. pp 503, 2005
- CANELLOS G, NADLERLEE AND TAKVORIAN T. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of malignant lymphoma and Hodgkin's disease. *Semin Hematol.* 1988; 25 (suppl 2 ): 58-65.
- FISHER RI. HODGKIN DISEASE. Manual of Oncology therapeutics. Edited by Wittes RE. JB Lipincott Company Philadelphia. 1989-1990, pp 368-373.
- HIDDEMANN W, KNEBA M, DREYLING M, SCHMITZ N. R-chop in advances stage follicular lymphoma. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
- MANAZZA AD, BONELLO L, PAGANO M & CHIUSA L. CD5+ diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 182-190.
- MARCUS R, IMRIE K, BELCH A & FLORGS E. CVP plus rituximab CVP in follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
- RAY S, GRAIG FE & TEVEN S. Antigenic abnormalities in *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 576-583.
- SIRACUSANO L, BALZAROTTI M & CASTAGNA L. Brief report. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis. *Am J Hematol* 2005; 78: 312-313.
- SOLAL P, ROY P, COLOMBAT P, WHITE J & ARMITAGE J. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
- RAY S, CRAIG F & SWERDLOW S. Antigenic abnormalities in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 576-583.
- WILLIAMS G, ANN FOYLE A, WHITE D, GREER W. Case report; intravascular Lymphoma. *Am J Hematol* 2003; 78: 207-211.

# PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

La purpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad hematológica de naturaleza autoinmune que afecta a las plaquetas. El sistema inmune del paciente produce anticuerpos antiplaquetarios generalmente de tipo IgG contra ciertos antígenos plaquetarios: glicoproteínas Ia/IIa, IIb/IIIa, Ib/IX, IV y V, que destruyen las plaquetas y suprimen su producción en la médula ósea; de ahí, que los pacientes con PTI tengan un elevado riesgo de sangrado (síndrome purpúrico). En los niños, la enfermedad es generalmente aguda, se presenta dos semanas posteriores a una infección viral o de una inmunización y se resuelve en forma espontánea (autolimitada). En cambio, en los adultos, la enfermedad tiene un comienzo insidioso y una evolución crónica, por lo que requiere un tratamiento oportuno para mantener un conteo de plaquetas apropiado (buen nivel hemostático) y prevenir el sangrado.

La PTI ocurre en personas de ambos sexos y de todas las edades. Se estima que la PTI afecta a 3.3 casos por cada 100.000 adultos por año y entre 1.9 y 6.4 casos por cada 100.000 niños por año. La frecuencia de la PTI aumenta con la edad y es más alta en mujeres. En el 80% de los casos se clasifica como primaria por la exclusión de otras causas de trombocitopenia, y el restante 20% como secundaria, por lo general debida a otros trastornos inmunológicos, por ej., lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea inmune o infecciones crónicas.

Los mecanismos involucrados incluyen aumento en la destrucción plaquetaria y merma en su producción. *Destrucción acelerada de las plaquetas opsonizadas por el sistema mononuclear fagocítico (SMF)*. El bazo es el principal órgano en la producción de anticuerpos y en la destrucción de las plaquetas cubiertas por IgG

(opsonizadas). A su vez, la velocidad de destrucción de las plaquetas depende de los siguientes factores: cantidad y subclase de la inmunoglobulina involucrada (IgG1, IgG3 y el complemento) y actividad del sistema mononuclear-fagocítico capaz de destruir las plaquetas, siendo los receptores de baja afinidad tipo Fc $\gamma$ RIIA y Fc $\gamma$ RIIA los responsables de eliminar las plaquetas opsonizadas. *Disminución en la producción de las plaquetas.* Los anticuerpos antiplaquetarios (AAP) afectan el desarrollo de los megacariocitos al inducir apoptosis, inhibir la liberación de las plaquetas y promover la fagocitosis intramedular. Los valores séricos de la trombopoyetina (TPO) están normales o ligeramente aumentados, explicado por un recambio activo de TPO por la masa megacariocítica, la cual se encuentra aumentada en la PTI.

Estas alteraciones son causadas por una anomalía de la inmunidad humoral que origina autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios y también por un desequilibrio en la inmunidad celular que involucra linfocitos T reguladores, facilitadores, citotóxicos y *natural killer* (NK). La disregulación inmune de la PTI conduce a la producción de linfocitos B autorreactivos con la capacidad de producir anticuerpos; estos mecanismos están dados por un aumento de los linfocitos T supresores (CD8+), una disminución de los linfocitos T facilitadores (CD4+) y una disminución del cociente CD4/CD8. El factor de activación de linfocitos B (BAFF) está implicado en la patogénesis de la PTI al promover la supervivencia de las células CD 19 (+) y CD 18 (+), lo cual aumenta la apoptosis de las plaquetas y la secreción de INF- $\gamma$ .

Se ha propuesto que la tolerancia inmunológica frente a los antígenos propios en la PTI está afectada en tres niveles diferentes: 1) *Defectos en la tolerancia central (inmunidad temprana).* Involucra las plaquetas y otras líneas celulares (eritrocitos y leucocitos) con inadecuada respuesta al tratamiento, por ej., síndrome linfoproliferativo autoinmune (síndrome de Canale-Smith), síndrome de Evans (PTI-SE), síndrome antifosfolípido (PTI-SAP), lupus eritematoso sistémico (PTI-LES) y estados postrasplante (PTI-Trasplante). 2) *Anormalidades en los puntos de control de la tolerancia inmunológica periférico.* Son específicos de las plaquetas y tienen una respuesta adecuada al tratamiento; se menciona en este grupo a la PTI aguda de los niños o postviral, el uso de vacunas (triple para sarampión, parotiditis y rubéola) e infecciones por *Helicobacter pylori*. 3) *Estimulación inmunológica con patógenos que mimetizan antígenos propios.* La incidencia de los anticuerpos antivirales o antibacterianos se ha atribuido a una variación en los genes de virulencia que

producen anticuerpos de reacción cruzada con las GPIIb/IIIa plaquetaria, por ej., *Helicobacter pylori*, existe una reacción molecular cruzada entre la proteína antigénica CagA del *Helicobacter pylori* y los antígenos plaquetarios, a través de la cual, la bacteria es capaz de inducir la producción de los autoanticuerpos CagA y un péptido específico expresado por las plaquetas de los pacientes con PTI. La púrpura trombocitopénica inmune se clasifica según su etiología, la fase de la enfermedad y su severidad.

**Etiología.** 1. *Púrpura trombocitopénica inmune primaria*. Es aquella que se produce en ausencia de una causa conocida; en la actualidad es preferible utilizar el término “inmune”, en vez de “idiopático”, para hacer énfasis en el mecanismo fisiopatológico. 2. *Púrpura trombocitopénica inmune secundaria*. Ocurre en los pacientes con alteraciones del sistema inmune, como sucede en enfermedades autoinmunes, neoplasias y uso de fármacos.

**Fase de la enfermedad.** *PTI de reciente diagnóstico* (aguda postviral). Es aquella que tiene una duración y resolución menor de 3 meses desde su diagnóstico. *PTI persistente*. Es aquella que tiene una duración de 3 a 12 meses desde el diagnóstico. *PTI crónica*. Se caracteriza por estar asociada a otras enfermedades; afecta a los adultos y predomina en el sexo femenino. Es de aparición súbita, insidiosa, de curso benigno, no remite espontáneamente y por lo general es refractaria al tratamiento convencional. Se puede presentar en los niños, por lo que en sus comienzos se confunde con una PTI postviral. *PTI refractaria*. Debe cumplir 3 criterios: 1. PTI primaria. 2. PTI severa y 3. No hay respuesta clínica y hemoperiférica (aumento de las plaquetas) posterior a la esplenectomía.

**Severidad.** Leve: contaje de plaquetas  $>90 \times 10^9/L$ , moderada: entre  $40-80 \times 10^9/L$  y severa:  $<20 \times 10^9/L$ .

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombocitopenia es el principal factor responsable de las manifestaciones clínicas. El paciente cursa con un síndrome purpúrico (petequias y equimosis) en piel y mucosas, con un adecuado estado general. Si la PTI es severa se evidencia epistaxis, gingivorragias, hematuria y sangrados menstruales profusos. El sangrado digestivo es poco frecuente y el cerebral (hemorragias subaracnoidea) es excepcional ( $<1\%$ ). Las lesiones purpúricas no son palpables ni desaparecen a la digitopresión, hecho que las diferencia de la púrpura vascular. Las petequias y las equimosis poseen una distribución corporal generalizada.

Obviamente, la presencia de hematomas nos orienta hacia un trastorno de la hemostasia secundaria. Desde el punto de vista clínico es importante diferenciar si el sangrado es húmedo o seco. En el primer caso se trata de un paciente con un sangrado activo de mucosas, lo cual indica un riesgo elevado de desarrollar una hemorragia intracraneal; en consecuencia, es imprescindible un tratamiento inmediato (primera línea). En el caso de un sangrado seco, por lo general no suele requerir tratamiento, y si se indica pueden prescribirse fármacos de acción más lenta. Si el paciente presenta un síndrome de afectación general, fiebre, linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, deben plantearse otros diagnósticos diferenciales, por ej., síndromes linfoproliferativos o mieloproliferativos agudos, de ahí *que el diagnóstico clínico de la PTI sea de exclusión.*

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PTI es clínico y de laboratorio. *Clínico.* Manifestaciones clínicas descritas previamente. *Laboratorio.* No hay estudios paraclínicos concluyentes para su diagnóstico, sin embargo, los análisis de laboratorio que pueden ayudar al diagnóstico son los siguientes:

**Estudios hemoperiféricos.** *Hematocrito y hemoglobina.* La PTI no cursa con anemia, pero si está presente, por lo general es ferropénica por el sangrado crónico o está asociada a una anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). *Glóbulos blancos.* El recuento leucocitario es generalmente normal; puede encontrarse una linfocitosis discreta y una eosinofilia moderada. *Plaquetas.* Están disminuidas o ausentes.

**Frotis de la sangre periférica.** *Serie roja.* Cantidad y morfología normal. *Serie blanca.* Cantidad normal, linfocitosis discreta, linfocitos reactivos (viral) y eosinofilia moderada. *Serie plaquetaria.* Anisotrombía, cantidad disminuida o ausente.

**Médula ósea.** Los megacariocitos se encuentran generalmente aumentados en cantidad y son no productores de plaquetas. El aspirado de la MO no es un estudio ordinario y solo está indicado en las siguientes situaciones: ausencia de respuesta al tratamiento convencional y prolongado, en los adultos, en especial mayores de 40 años de edad, asociado a otras citopenias (leucopenia y anemia no secundaria a sangrado), fiebre y dolores óseos. En presencia de esplenomegalia o previa a la esplenectomía.

**Anticuerpos antiplaquetarios positivos (AAP).** Un resultado negativo no descarta la enfermedad, de ahí que los AAP no sean recomendados como prueba ordinaria en el diagnóstico de PTI por su baja sensibilidad y especificidad.

**Reticulocitos plaquetarios:** Positivos

**Otros.** Niveles de glicocalicina (aumentados), valores séricos de trombopoyetina (normal o ligeramente aumentada), prueba de *Helicobacter pylori*, cuantificación de inmunoglobulinas (inmunodeficiencia común variable o un déficit selectivo de IgA), anticuerpos antinucleares (en los niños predice una PTI crónica), anti-ADN, antifosfolípido, antitiroideos (hipertiroidismo) y pruebas serológicas para enfermedades virales, por ej., VIH, hepatitis C, Epstein-Barr, CMV, rubéola y dengue.

**TRATAMIENTO**

El objetivo primario del tratamiento es prevenir el sangrado y no el aumento del número de las plaquetas a sus valores normales, sino la producción de una cantidad apropiada de plaquetas que tengan una buena calidad hemostática. Individuos con un contaje plaquetario de entre 30 y 50 x 10<sup>9</sup>/L ameritan solamente observación, ya que por lo general no presentan sangrado importante. El principio general del tratamiento consiste en reducir la producción de los anticuerpos antiplaquetarios y antimegacariocíticos e interferir con la fagocitosis de las plaquetas por el sistema mononuclear-fagocítico. El tratamiento de la PTI severa que amenace la vida del paciente consiste en la transfusión de concentrado plaquetario: 1 unidad por cada 10 Kg cada 6-12 hora (en combinación con esteroides o inmunoglobulinas) y el uso de alguno de los siguientes fármacos: prednisona, dexametasona, metilprednisolona, inmunoglobulinas, citostáticos.

**Corticosteroides.** Es el tratamiento de elección cuando se presentan sangrados de importancia (primera línea); el sangrado cesa rápidamente por la estabilidad del endotelio, incluso antes de aumentar el contaje plaquetario. Su mecanismo de acción consiste en disminuir la producción de los anticuerpos antiplaquetarios e inhibir el efecto de los anticuerpos en la producción megacariocítica de las plaquetas. La respuesta se observa en el 80% de los pacientes y por lo general en un tiempo inferior a las 72 horas. Se usa la prednisona a la dosis de 1 a 2 mg Kg VO día por 4-6 semanas; también la dexametasona a 40 mg VO OD por cuatro días, y si el sangrado es severo y húmedo se utiliza la metilprednisolona a una dosis de 1 g EV OD por tres días.

**Inmunoglobulinas.** Ocupan un lugar de primera línea en el tratamiento de la PTI, al igual que los esteroides. Sin embargo es el fármaco de elección en los niños, en el preoperatorio de la esplenectomía y en los pacientes con SIDA

o leucemia linfoide crónica. Actúan por un bloqueo transitorio del sistema mononuclear fagocítico (esplenectomía química transitoria); disminuyen la producción de los anticuerpos y producen cambios en las subpoblaciones T con inversión del cociente facilitador/supresor alterando la función y el número de linfocitos B, y, por ende, la producción de los anticuerpos. La dosis es de 400 mg Kg/peso EV OD en infusión (4 horas) por 5 días.

**Imunoglobulina anti-D (IgG anti-D).** Es una terapia de primera línea. Se utiliza en individuos Rh positivos no esplenectomizados y no es recomendable en pacientes refractarios posterior a la esplenectomía. Se usa en infusión continua de dos horas a una dosis de 50 a 75 mcg/Kg/dosis STAT. La respuesta es excelente, ya que aumenta en forma rápida el contejo plaquetario. La droga posee un buen perfil de seguridad con pocos efectos adversos, tales como hemoglobinuria, hemolisis intravascular, CID e insuficiencia renal. Las cifras plaquetarias se elevan en un 79 a 80% de los pacientes.

**Alcaloides de la vinca.** Su prescripción se basa en que la vincristina y la vinblastina producen una trombocitosis reactiva de una a tres semanas en los pacientes tratados por trastornos linfoproliferativos. La dosis es de 2 mg en infusión continua EV por 24 horas. Está indicado en los casos que se requieran un aumento del contejo plaquetario en breve tiempo, por ej., en caso de esplenectomía.

**Danazol.** Con este andrógeno, alrededor de un 60% de los pacientes experimenta un aumento en el contejo plaquetario por encima de  $50 \times 10^9/L$  y es una terapia de segunda línea. Los ancianos esplenectomizados responden mejor al uso de este fármaco. Su mecanismo de acción consiste en disminuir el número de receptores Fc de los macrófagos esplénicos, lo cual permite un mayor tiempo de circulación de las plaquetas. Los efectos colaterales son cefalea, náuseas, erupción cutánea, hepatitis, hirsutismo y voz gruesa. La dosis empleada es de 200 mg VO BID por un lapso de dos meses, con una respuesta tardía.

**Ciclofosfamida.** Se observa una respuesta completa en un 20 a 40% de los pacientes entre 1 y 6 meses y también es una terapia de segunda línea. Los efectos secundarios son mielosupresión, teratogenicidad, infertilidad, alopecia, cistitis hemorrágica y eventual desarrollo de una leucemia mieloide aguda. La dosis es de 1 a 2 mg Kg VO diarios o 1.000 mg por  $m^2$ . La dosis se va ajustando según la aparición de leucopenia.

**Azatioprina.** Se observa una respuesta completa en un 20 a 33% de los pacientes tras 4 meses de tratamiento; es terapia de segunda línea. Los

efectos adversos más frecuentes son desarrollo de leucemia aguda, linfomas y síndrome mielodisplásico; no obstante, en el paciente de edad avanzada y con síntomas de sangrado puede constituir una alternativa. La dosis es de 1 a 2 mg Kg VO diarios.

**Agonistas de la trombopoyetina (Romiplostin AMG 531).** Es un péptico mimético de la TPO formado por dos secuencias peptídicas idénticas unidas a dos fragmentos Fc de IgG1, lo que determina un aumento de su vida media en la circulación. Su mecanismo de acción es unirse al receptor de la TPO compitiendo con la rhTPO (trombopoyetina recombinante humana). Estudios experimentales han demostrado que una sola dosis, independiente de su administración (EV o SC), produce un aumento de las plaquetas al quinto día de la inyección y alcanza un pico máximo a los 7 y 9 días. Entre sus efectos adversos se mencionan trombosis venosa profunda y un aumento reversible de las fibras de reticulina en la médula ósea.

**Eltrombopag (SB497115).** Es un agonista no peptídico de la TPO que tiene la propiedad de estimular los genes implicados en la trombopoyesis dependiente de TPO. La activación del receptor de la TPO la produce de forma diferente a la rhTPO y a los péptido-miméticos ejerciendo un efecto aditivo a la propia acción estimulante de la TPO endógena. Su mecanismo de acción se basa en su unión al receptor de la TPO en un dominio transmembrana provocando la dimerización de su receptor y la transmisión inmediata de señales intracitoplasmáticas. De ahí el concepto de que su efecto es aditivo e independiente a la TPO endógena. La dosis inicial es de 50 mg/día VO en una sola toma y preferiblemente en ayunas. Este medicamento está disponible en nuestro país y se indica en el tratamiento de la PTI refractaria; también en la PTI crónica antes de la esplenectomía o como tratamiento de emergencia en situaciones quirúrgicas de pacientes con PTI.

**Otras alternativas terapéuticas.** Se pueden emplear como alternativas el rituximab (375 mg x Kg /peso EV semanal por 4 semanas), ciclosporina A (2-3 mg x Kg/peso/día), interferón-alfa (3 millones de U SC tres veces por semana), micofenolato de mofetilo (250 mg BID por tres semanas), anti-CD20 modificado (GA-101) y anticuerpos monoclonales anti-FcγRIIA o FcγRIIIA en estudio fase II.

**Esplenectomía.** Constituye una terapia quirúrgica de primera línea. Está indicada cuando se presenta una recaída durante el período de destete esteroideo, pacientes con dependencia esteroidea o que ameritan una alta dosis de esteroides para mantener cifras adecuadas de plaquetas (tratamiento bajo demanda); un 80% de ellos responde a la esplenectomía. Para evitar el fracaso de la esplenectomía

es importante la búsqueda de un bazo accesorio (gammagrafía esplénica, ecosonograma abdominal) que puede estar presente en un 10% de los pacientes.

## CRITERIOS DE RESPUESTA

*Respuesta completa.* Ausencia de sangrado y un contejo plaquetario  $> 100 \times 10^9/L$

*Respuesta parcial.* Ausencia de sangrado y contejo plaquetario entre 30 y  $100 \times 10^9/L$

*Tiempo de respuesta.* Es el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento hasta alcanzar una respuesta completa o parcial

*Pérdida de respuesta completa.* Sangrado y contejo plaquetario  $< 100 \times 10^9/L$

*Pérdida de respuesta parcial.* Sangrado y contejo de plaquetas  $< 30 \times 10^9/L$  o menor del doble del valor inicial.

*Dependencia esteroidea.* Son aquellos pacientes que requieren la administración continua o en cursos frecuentes de esteroides por un mínimo de 2 meses para mantener cualquier cantidad de plaquetas (por lo general  $> 30 \times 10^9/L$ ). Estos pacientes son considerados no respondedores.

*No respuesta.* Sangrado y un contejo plaquetario  $< 30 \times 10^9/L$  o menor del doble del valor inicial. La dependencia a cualquier fármaco debe ser considerada una no respuesta

*Tratamiento bajo demanda.* Cualquier terapia utilizada para aumentar el contejo plaquetario a un nivel “seguro” para llevar a cabo un procedimiento invasivo o controlar el sangrado en caso de un trauma o sangrado mayor, por ej., inmunoglobulinas y vincristina.

*Tratamiento adyuvante.* Cualquier terapia no específica de PTI que pueda disminuir el sangrado, por ej., agentes antifibrinolíticos, terapia hormonal y desmopresina, e incluso los concentrados plaquetarios.

## REFERENCIAS

BALDUINI C.L, NORIS P. Mean platelet volume for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia - response to Beyan. British Journal of Haematology. 2013; 163(3); 413-4.

- CINES D, BUSSEL J, LIEBMAN H, PRAK L. The ITP syndrome: pathogenesis and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113:6511-6521.
- KNOX MACAULAY H.H, REHMAN J.U, AL ZADJALI S, FAWAZ N.A., AL KINDI S. Idiopathic thrombocytopenic purpura and hypokalaemic dRTA with compensated haemolysis and striking acanthocytosis in a band 3 (SLC4A1/AE1) A858D homozygote. *Annals of Hematology*. 2013; 92(4): 553 – 4.
- MA L, FANG M, LIANG Y, XIANG Y, JIA Z, SUN X, WANG Y, QIN J. Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance. *Annals of Hematology*. 2013; 92 (7): 953-60.
- MAHÉVAS M, EBBO M, AUDIA S, BONNOTTE B, SCHLEINITZ N, DURAND J.M. et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 2013; 88 (10): 858-61.
- MATSUDA A, TANAKA A, MUTO S, OHMORI K, FURUSAKA T, JUNG K ET. AL. A novel NF-KB inhibitor improves glucocorticoid sensitivity of canine neoplastic lymphoid cells by up-regulating expression of glucocorticoid receptors. *Res Vet Sci*. 2010; 89:378–382.
- MAKAR R.S, ZHUKOV O.S, SAHUD M.A, KUTER D. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: Diagnostic potential and utility in predicting response to TPO Receptor agonists. *American Journal of Hematology*. 2013; 88 (12): 1041-4.
- TERREL D, BEEBE L, VESELY S, NEAS B, SEGAL J, GEORGE JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *American Journal of Hematology*. 2010; 85: 174-180.
- TAYLOR N, MELCHARDT T, GRUNDBICHLER M, STRASSER M, EGLE A, GREIL R. Use of romiplostim allows for hepatitis C therapy in a HIV/HCV coinfecting patient. *Annals of Hematology*. 2013; 92(7): 1001-2.
- TANYA B, HOLLOWAY C, HART J, YEE A, BERRY B, KOLB R. Successful treatment of non-Hodgkin lymphoma associated immune thrombocytopenia with involved field radiotherapy. *Hematological Oncology*. 2013; 31(4):218-220.



# ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS HEREDITARIAS (HEMOFILIA Y ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND)

*Hildebrando Romero Sandoval*

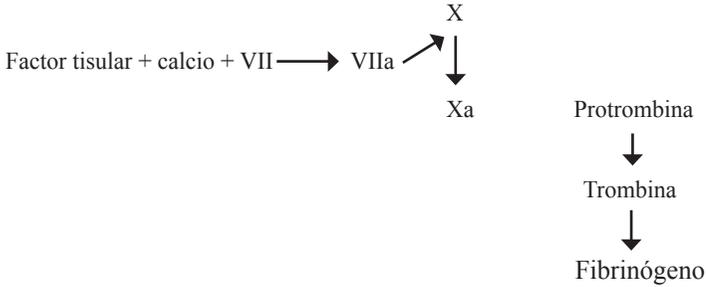
## INTRODUCCIÓN

Para el estudio de los trastornos hemorrágicos hereditarios es importante elaborar una adecuada historia clínica que comprenda los antecedentes familiares y personales de sangrado, consumo de medicamentos y enfermedades de base. Para comprender la fisiopatología de estas enfermedades, en especial la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand, es necesario conocer el mecanismo del sistema de la coagulación sanguínea.

El objetivo fundamental de la coagulación sanguínea es lograr el cese de la hemorragia que sigue a una lesión vascular. El proceso hemostático comienza con la lesión vascular y culmina con la formación del coágulo, constituido por una malla de fibrina y plaquetas. El tapón hemostático permanente se estabiliza con el factor XIII o factor estabilizador de la fibrina previamente activado por la trombina. Tradicionalmente, los mecanismos de la activación del sistema de la coagulación sanguínea están separados en dos vías: intrínseca y extrínseca y una vía final común; esta es una división artificial, ya que no ocurre *in vivo* pero facilita la interpretación de los exámenes de laboratorio *in vitro* (Fig.6, 7 y 8).

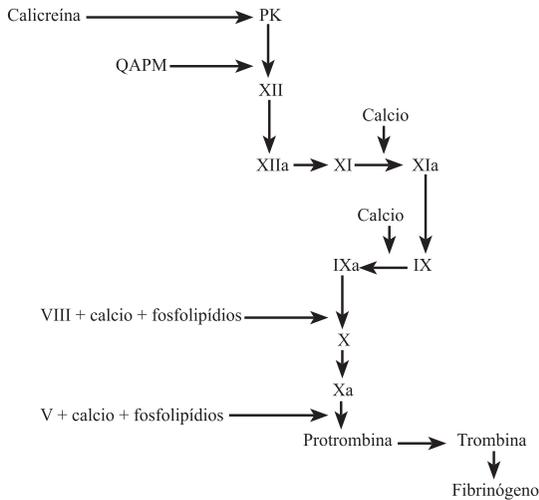
**Vía extrínseca.** Los componentes de esta vía incluyen el factor tisular III (FIII), el inhibidor del factor tisular y el factor VII. El factor tisular es una glicoproteína está presente en la mayoría de las células que están en contacto con la sangre. La activación del factor VII permite exponer su centro activo de serina para activar el factor X.

FIGURA 6. VÍA EXTRÍNSECA DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN



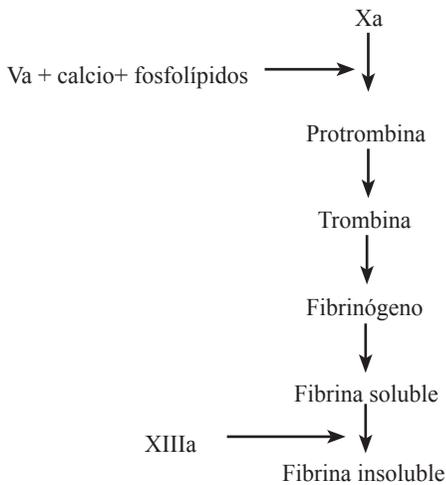
**Vía intrínseca.** Se define como la coagulación sanguínea iniciada por los factores de la coagulación existentes solo en el sistema vascular: XII, XI, IX, VIII, prekalicreína (PK) y quinínogeno de alto peso molecular (QAPM). La coagulación comienza cuando algunas superficies con carga negativa (por ej., colágeno) son expuestas dentro de la luz vascular; esto, sumado a pequeñas cantidades de PK y QAPM, favorece la activación del factor XII. El factor XIIa activa el XI (XIa) y este al IX usando como cofactor el VIII y calcio; finalmente, el IXa actúa sobre el factor X (Fig.7).

FIGURA 7. VÍA INTRÍNSECA DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN



**Vía común.** El paso final de la activación de la cascada de la coagulación es la activación de la protrombina por el factor Xa, conjuntamente con el factor Va, calcio y fosfolípidos. La trombina causa proteólisis (liberación de los fibrinopéptidos A y B y los monómeros de fibrina), polimerización de los monómeros de fibrina y su estabilización mediante el factor XIII previamente activado por la trombina, es decir, convierte un coágulo de fibrina soluble en uno insoluble (Fig.8).

FIGURA 8. VÍA FINAL COMÚN DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN



Una vez formado el coágulo se activa el sistema inhibitorio de la cascada de la coagulación; las proteínas que participan son la antitrombina III (ATIII), la proteína C (PC) y la proteína S (PS). La PC inhibe la acción de los factores VIII y V y la PS es un cofactor de la PC; por su parte, la ATIII inhibe la trombina. Al mismo tiempo, se activa el sistema fibrinolítico por acción de la plasmina con la finalidad de disolver el coágulo formado.

## HEMOFILIA

La hemofilia es un trastorno hereditario ligado al sexo caracterizado por la deficiencia del factor VIII o IX, y dependiendo de cuál de ellos se denomina

hemofilia A y B respectivamente. La prevalencia de la hemofilia A es 1:10.000 varones y la B de 1: 25.000-30.000 varones; ambos se encuentran en todos los grupos étnicos. En Venezuela, según el Centro Nacional de Hemofilia (CNH), para el año 2012 había un total de 2144 casos de déficit congénitos de la coagulación ligados al cromosoma X, de los cuales 1.695 son hemofilia A y 449 hemofilia B.

La hemofilia A y B la padecen los varones, mientras que las mujeres son portadoras. El gen de la hemofilia se encuentra localizado en el cromosoma X. El gen del factor VIII es grande, con 186 kd y 9 kd de exones y el gen del factor IX es más pequeño con 33 kd.

Los hijos de una portadora con un no hemofílico son 25% hemofílicos, 25% varones sanos, 25% portadoras y 25% hembras no portadoras. Los hijos de un hemofílico con una no portadora son 50% varones sanos y 50% portadoras. Los hijos de un hemofílico con una portadora son 25% varones sanos, 25% hemofílicos, 25% portadoras y 25% mujeres hemofílicas. Sin embargo, cerca del 30% de casos nuevos de hemofilia procede de mutaciones puntuales *de novo*. Según la deficiencia de los niveles de factor VIII o IX, la hemofilia se clasifica en:

1. Leve (> 5 y 45%). Cursa con sangrados secundarios a trauma o cirugía; la hemorragia espontánea es rara.
2. Moderada (1 y 5%). Se producen sangrados secundarios a trauma o cirugía; ocasionalmente, hemartrosis espontánea.
3. Severa (< 1%) Se caracteriza por sangrados sin explicación desde la infancia temprana, hematomas y hemartrosis espontáneas frecuentes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían según los niveles del factor VIII o IX. Los hallazgos más importantes son l hematomas, hemartrosis, pseudotumores (quistes sanguíneos), hematuria, complicaciones neurológicas, sangrados mucocutáneo y dental.

*Hematomas.* Son característicos de las deficiencias de los factores de la coagulación y obviamente no se observan en la trombocitopenia severa. Pueden darse hemorragias dentro del tejido celular subcutáneo o músculos, espontáneamente o con ligeros traumas. En los pacientes con hemofilia severa o moderada, el hematoma puede aumentar progresivamente y disecarse en

cualquier dirección. El hematoma del psoas se caracteriza por dolor abdominal y posición antálgica en flexión del miembro inferior ipsilateral, “signo del psoas”. El hematoma retroperitoneal puede comprometer la función renal por obstrucción de los uréteres. El hematoma subcutáneo puede disecar los músculos y el de las vías aéreas puede amenazar la vida del paciente por asfixia.

*Hemartrosis.* Esta ocurre en más del 75% de los pacientes con hemofilia severa. Se inicia en los niños cuando comienzan a caminar. Las articulaciones más afectadas son rodillas, codos, tobillos, hombros, muñecas y caderas. El continuo contacto de la sangre dentro de la articulación produce hipertrofia e inflamación sinovial y, crónicamente, destrucción del cartílago articular; esta artropatía hemofílica es una causa de incapacidad para estos pacientes. Aunque no es común la infección de las articulaciones comprometidas de los pacientes hemofílicos, puede presentarse.

*Pseudotumores.* Son quistes sanguíneos que ocurren en los tejidos blandos o el hueso; la mayoría de ellos son indoloros pero pueden comprimir los nervios. Existen varios tipos de quistes: quiste único que afecta el músculo, los que se desarrollan dentro de los tendones -donde producen interferencia del aporte sanguíneo al hueso y al periostio contiguo- y el quiste que resulta del sangrado subperióstico, que separa el periostio de la corteza ósea.

*Hematuria.* La orina puede ser roja rutilante, procede de la pelvis renal y usualmente es unilateral. Un cólico renal severo indica obstrucción ureteral por coágulos. Es importante asegurar una buena diuresis para evitar la obstrucción del uréter y el compromiso secundario del parénquima renal.

*Complicaciones neurológicas.* La hemorragia intracraneal es la más peligrosa de las complicaciones hemorrágicas en un enfermo hemofílico; puede ser espontánea o posterior a un trauma. Los síntomas del hematoma subdural pueden tardar varias semanas en aparecer; un hemofílico con cefalea inusual hace pensar en una hemorragia intracerebral, subdural o epidural. El reemplazo del factor VIII o IX debe ser hecho inmediatamente y se debe evitar la punción lumbar. La presencia de paraplejía debe orientar a una hemorragia del canal espinal. La compresión de los nervios periféricos es una complicación frecuente de los hematomas musculares, especialmente de los miembros.

*Sangrado mucocutáneo.* La epistaxis y hemoptisis son frecuentes; el tratamiento de la epistaxis es la cauterización. La úlcera gástrica es 5 veces más frecuente con respecto a la población no hemofílica. La ingesta de AINES para

aliviar el dolor de la artropatía hemofílica es una causa frecuente de hemorragia digestiva superior.

*Sangrado dental.* La extracción de los llamados dientes de leche (primera dentición), rara vez causa sangrado excesivo, mientras que los dientes permanentes puede resultar en sangrado excesivo que dura varios días.

## DIAGNÓSTICO

La primera fase del estudio de un paciente con hemofilia debe incluir un estudio hemoperiférico completo y pruebas de coagulación de “pantalla”: tiempo de sangría, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina y tiempo de trombina. Los resultados demuestran un TTPa prolongado mayor de 6 segundos con relación al control. La corrección con el plasma normal (50/50) permite diferenciar el déficit de un factor de la coagulación frente a la presencia de un inhibidor. En la segunda fase de estudio se incluye la cuantificación de los factores de la coagulación; se demuestra disminución del factor VIII coagulante (FVIII: C) en el caso de hemofilia A o la disminución del factor IX coagulante (FIX: C) en caso de hemofilia B. Los métodos empleados para la determinación de los factores de la coagulación deben ser coagulométricos o cromogénicos. El diagnóstico cierto de una hemofilia se hace a través de la cuantificación del F VIII: C y FIX: C, que se encuentran disminuidos o ausentes. En caso de existir un déficit del FVIII se recomienda hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de von Willebrand.

Se deben determinar en todo paciente hemofílico los inhibidores contra el FVIII y FIX. Se considera un inhibidor de baja respuesta cuando sus valores son  $< 5$  U Bethesda (UB), y de alta respuesta cuando es  $> 5$  UB. Una UB (inhibidor) inhibe todo el factor VIII contenido en un ml de sangre. La técnica empleada para determinar los inhibidores debe comenzar con el método de Kasper, y posteriormente con el método de Nijmegen, con el fin de descartar falsos positivos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento integral del paciente hemofílico exige un trabajo coordinado por diversas especialidades, lo cual se logra en los centros de hemofilia. El objetivo inmediato del tratamiento es detener el sangrado, prevenir las malformaciones derivadas de este y evitar sus episodios repetitivos. La terapéutica específica es la trasfusión del FVIII en la hemofilia A o del FIX en

la hemofilia B; es importante el conocimiento previo de la concentración de estos factores en el paciente, de manera que se siguen los ciertos principios:

1. La dosis inicial ha de ser suficiente para obtener una adecuada hemostasia
2. Las dosis debe indicarse a intervalos periódicos para conservar la hemostasia, la cual depende de la vida media del factor requerido
3. La duración del tratamiento sustitutivo depende de la causa del sangrado

Se habla de tratamiento *demandante u obligatorio* cuando se indican factores de la coagulación a pacientes que presentan algún episodio agudo de sangrado; se incluye dentro de este esquema el tratamiento sustitutivo, indicado en caso de traumas severos, en especial del cráneo, y en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas invasivas (odontológicas o médicas), diagnóstica o terapéutica. El *tratamiento profiláctico* de los factores de la coagulación consiste en administrarlos en forma continua, regular y sistemática para evitar o disminuir episodios de posibles sangrados. Se considera el *tratamiento profiláctico obligatorio* en pacientes con hemofilia severa mediante tres formas terapéuticas: primaria o continua, secundaria o limitada y perioperatoria.

*Profilaxis primaria.* Es aquella en que el factor de coagulación (VIII o IX) se administra y obedece al tipo y severidad de la hemofilia. Por lo general, la administración es diaria o cada 3 días y de forma indefinida. En el caso de hemofilia A se administra una dosis de 25-35 U/Kg y de hemofilia B 40-60 U/Kg.

*Profilaxis secundaria.* Está indicada por un lapso de tiempo limitado (2-3 meses) para rehabilitar una articulación ya afectada, conjuntamente con fisioterapia; de igual forma, en aquellas actividades o situaciones que conduzcan a sangrados, por ej., procedimientos invasivos limitados: punción lumbar, sutura de una herida o punción de arterias para gases arteriales. Cuando se excede el tiempo estipulado (2-3 meses), la profilaxis secundaria se convierte en una *profilaxis primaria* para limitar y evitar un daño mayor de la articulación. La *profilaxis perioperatoria* es aquella que está indicada previa y posterior a un procedimiento quirúrgico, hasta que la curación sea total, p.ej., amigdalectomía, apendicetomía, artroscopia y reemplazo articular.

La terapia sustitutiva debe hacerse con productos comerciales debidamente preparados e inactivados que aseguren la salud del receptor. En aquellos casos en que no sea posible, ya sea por motivos económicos o políticas de las instituciones dispensadoras de salud, hay que tener en cuenta que el plasma humano, debidamente estudiado y conservado, contiene todos los factores de

la coagulación y los crioprecipitados derivados del plasma son un concentrado de FVIII unido al FvW.

## NOCIONES BÁSICAS DEL TRATAMIENTO

1. Administrar el tratamiento precozmente, con terapia de sustitución del factor deficitario en el transcurso de las dos primeras horas de iniciado el evento agudo. Ante la duda del tiempo es mejor administrar el tratamiento
2. Tratar las venas con cuidado, usar agujas *mariposa* calibre 23 o 25, no hacer flebotomías y aplicar compresión con dos o tres dedos por 3 a 5 minutos tras la venopunción
3. Evitar medicamentos que causen disfunción plaquetaria como la aspirina y los AINES

## TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A

1. Concentrados de FVIII. Se encuentra en forma de liofilizado. Cada unidad de factor VIII por kg/EV eleva el nivel plasmático de factor VIII en aproximadamente 2% (por ej., para una persona de 50 kg que se desea llegar al 50% se deben administrar 1.250 unidades). Las hemorragias leves tratadas en forma temprana ceden generalmente con una dosis; si se quiere mantener un nivel hemostático por varios días es preferible transfundir una dosis inicial del 50% y continuar con la mitad de la dosis en las 12 horas siguientes
2. Crioprecipitado. Se usa en ausencia de concentrados de factor VIII; el crioprecipitado contiene 80-100 unidades de factor VIII
3. Desmopresina. Es útil en pacientes con hemofilia leve (mayor de 5%) pero no es aplicable a todos ellos. La desmopresina libera factor VIII almacenado en las células endoteliales. La dosis es de 0.3 mg Kg EV en 30 minutos; esta eleva el factor VIII 2 a 3 veces de sus niveles basales. Se debe vigilar por la aparición de taquifilaxia, hiponatremia e hipotensión.

## TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA B

1. Concentrados de factor IX. Este se encuentra en forma de liofilizado. Cada unidad de factor IX por kg/EV eleva el nivel plasmático del factor IX en aproximadamente 1% (por ej., a una persona de 50 kg que se desea llegar al

50% se deben administrar 2.500 unidades). La velocidad de infusión es de 2 ml por minuto. Según la vida media del factor IX (18-24 horas) se debe administrar el 50% de la dosis inicial en 18-24 horas. No hay experiencia respecto al uso de infusión continua del factor IX.

2. Sobrenadante de crioprecipitado. Se usa solamente cuando no se dispone de concentrados de factor IX. La concentración es de 1 unidad FIX/ 1 ml de sobrenadante de crioprecipitado. Una unidad de sobrenadante de crioprecipitado por cada 10 kg eleva los niveles plasmáticos del factor IX en 15-20%.

Las complicaciones por el uso de factores VIII y IX son el desarrollo de inhibidores de estos factores e infecciones, tales como hepatitis B y C, VIH, priones y parvovirus B19.

## ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND (EVW)

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la deficiencia cuantitativa o disfunción del factor de von Willebrand (FvW), una glicoproteína multimérica gigante que es codificada en el cromosoma 12. Es más común que la hemofilia y su prevalencia es de 1-2% de la población general. Su herencia es autosómica dominante, no está ligada al cromosoma X y por tanto afecta a hombres y mujeres. Según los datos obtenidos del Centro Nacional de Hemofilia (CNH) del Banco Municipal de Sangre de Caracas (BMS), en Venezuela, para mayo del 2012 había 752 personas con EvW, de los cuales 614 eran del tipo 1. Debido a que los síntomas son leves, un considerable número de pacientes permanecen sin diagnóstico. No obstante, en todos los tipos de EvW, los episodios hemorrágicos pueden ser graves y requerir tratamiento, especialmente durante o después de cirugías o trabajos dentales. El FvW es sintetizado en las células endoteliales y megacariocitos, almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade y liberado al plasma y a la matriz extracelular subendotelial, donde participa en el transporte del factor VIII y en la adhesión plaquetaria.

Las dos principales funciones del FvW es participar en la adhesión plaquetaria al desviar las plaquetas circulantes hacia la lesión endotelial y formar un complejo no covalente con el factor VIII, protegiéndolo de su inactivación y eliminación. El FvW puede mediar normalmente la adhesión plaquetaria si este es ensamblado dentro de los grandes multímeros con apropiados sitios de unión para sus ligandos. Existen varios tipos, de acuerdo a las características del FvW y el factor VIII. (Tabla 28)

TABLA 28. TIPOS DE FvW

TIPO	CARACTERÍSTICAS
1	Deficiencia cuantitativa del FvW y del factor VIII
2	Defectos cualitativos del FvW A Defecto de la función del FvW dependiente de plaquetas, asociado a la ausencia de grandes multímeros B Funciones del FvW dependiente de aumento de plaquetas, grandes multímeros M Defecto de la función del FvW dependiente de plaquetas, no asociado a multímeros defectuosos N Unión FvW - FVIII defectuosa
3	Ausencia total de FvW y FVIII

**Tipo 1.** Es la forma más común de la enfermedad de von Willebrand, comprende el 60-80% de los pacientes y sigue un patrón genético autosómico dominante polimorfo. Se caracteriza por la deficiencia cuantitativa del FvW y FVIII en forma proporcional, que varía entre 5-30%, hecho que origina hemorragias sistémicas de leves a moderadas.

**Tipo 2A.** Comprende el 10-20% de los pacientes. Se debe a mutaciones autosómicas dominantes bien detalladas en el dominio estructural A<sub>2</sub> de la molécula FvW, lo que la hace susceptible a la proteólisis durante la liberación al plasma o después de ella. Los pacientes tienen concentraciones plasmáticas normales o algo reducidas del FvW, pero con pérdida de los multímeros de peso molecular alto e intermedio, que son esenciales para la agregación plaquetaria.

**Tipo 2B.** Es consecuencia de mutaciones poco comunes dentro del dominio A<sub>1</sub>, lo cual aumenta la afinidad del FvW por la glucoproteína plaquetaria 1b/IX (GP 1b/IX). Multímeros grandes del FvW se unen de manera espontánea a las plaquetas y no están disponibles para la adhesión plaquetaria normal, por lo que no son hemostáticamente efectivos. La trombocitopenia puede ser intermitente y exacerbada por el estrés, infección y embarazo. El diagnóstico depende de los resultados de la prueba de agregación plaquetaria con baja concentración de ristocetina. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente por la agregación plaquetaria debido a la unión directa del FvW tipo 2 a la GP 1b/IX.

**Tipo 2M.** Es una variante cualitativa con disminución de la unión plaquetaria, pero la distribución del multímero de FvW es normal. Tiene un

patrón multimérico normal con complemento normal de multímeros de alto peso molecular; lo que erróneamente se diagnostica como tipo 1.

**Tipo 2N.** Conocida como enfermedad de von Willebrand variante Normandía, subtipo 2N o hemofilia autosómica. Es consecuencia de una mutación poco común que lesiona el sitio de unión del factor VIII e impide su unión normal al FvW. El gen del factor VIII es normal; el FvW es incapaz de llevar a cabo su función de transporte, lo que determina el déficit del FvW a pesar de su nivel normal.

**Tipo 3.** Es un desorden recesivo en el cual no hay FvW detectable. Esto trae como consecuencia deficiencia del FVIII, de modo que los síntomas se asemejan a los de la hemofilia A.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gran mayoría de los pacientes con enfermedad de von Willebrand tiene un desorden hemorrágico leve; sin embargo, una hemorragia severa puede presentarse con procedimientos invasivos o trauma. El sangrado mucocutáneo es la manifestación más común en pacientes con EvW tipo 1: epistaxis (60%); hematomas (40%); sangrados menstruales profusos (35%) la menorragia podría ser la única manifestación de sangrado, por ende, es importante hacer una evaluación detallada del historial menstrual de la paciente; gingivorragia (35%) y sangrado gastrointestinal (10%). El sangrado severo se observa en los pacientes con el tipo 3, y por la trombocitopenia en el tipo 2B.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la EvW se requieren criterios clínicos y de laboratorio, Veámoslos: antecedentes personales y familiares de sangrado mucocutáneo y pruebas de laboratorio de hemostasia consistentes con la EvW.

**Historia familiar.** La mayoría de los casos de EvW son heredados de forma autosómica dominante y, por ende, a menudo hay antecedentes familiares de abundantes sangrados. No obstante, este aspecto se complica debido al hecho de que algunas formas de la enfermedad muestran una penetrancia incompleta y por ende diferentes grados de severidad del sangrado. En contraste, los tipos 2N y el 3 de la enfermedad presentan un patrón hereditario recesivo con padres que, por lo general, no manifiestan síntomas clínicos.

**Clínica.** La evaluación clínica de la EVW se basa en una anamnesis familiar y personal de sangrado mucocutáneo. Muchos de los síntomas observados en la EvW también ocurren con frecuencia en la población normal. Por tanto, si bien un historial clínico estándar podría identificar a pacientes con una predisposición hemorrágica, ahora están disponibles cuestionarios de puntuación validados y relativamente cortos que podrían facilitar la identificación y clasificación de personas potencialmente propensas al sangrado.

**Estudios hemoperiféricos.** La hematología completa es totalmente normal en individuos con la EvW; es posible una anemia por déficit de hierro como consecuencia de la pérdida crónica de sangre. Se describe una trombocitopenia leve en especial el tipo 2B.

**Análisis de laboratorio.** La evaluación de laboratorio en la EvW consta en determinar los niveles cuantitativos y cualitativos del FvW y del FVIII. Estos análisis se dividen en pruebas orientadoras, confirmatorias y clasificadoras. *Orientadoras:* Contaje plaquetario, tiempo de sangría, TTPa. TP y TT. *Confirmatorias.* FVIII: coagulante (C) FvW: antigénico (Ag), cofactor de ristocetina (FvW: Rco), FvW: afinidad al colágeno (CB) y agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA). *Clasificadoras:* estructura multimérica del FvW, la proporción entre FvW: Rco/FvW: Ag y FvW: CB/FvW: Ag, FvW: FVIIIb, FvW: plaquetario, patrón de respuesta a desmopresina (DDAVP), FvW: AgII (propéptido) y métodos de genética molecular (Tabla 29).

TABLA 29. RESULTADOS DE LABORATORIO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE EVW

	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
FvW: Ag	↓o↓↓	Ausente (<0.05 U/mL)	↓	↓	↓	Normal o ↓
FvW: RCo	↓o ↓↓	ausente (<0.05 U/mL)	↓↓o↓↓↓	↓↓	↓↓	Normal o ↓
FVIII:C	Normal o ↓	0.01-0.10 U/mL	Normal o ↓	Normal o ↓	Normal o ↓	↓↓o↓↓↓
Relación FvW: RCo/ FvW:Ag	>0.6	No es útil	<0.6	<0.6	<0.6	>0.6
Multímeros	Normal	Ausente	PMAPM y PI	PMAPM	Normal	Normal

↓: levemente reducido ↓↓: moderadamente reducido ↓↓↓: gravemente reducido. PMAPM: pérdida de multímeros de alto peso molecular. PI: pérdida de multímero de peso intermedio

## TRATAMIENTO

En la elección del tratamiento se consideran varios factores, a saber: el tipo EvW, el nivel del FVIII y FvW, historia previa de sangrado, naturaleza del sangrado, respuesta previa al DDVAP y la presencia de inhibidores, por lo cual es vital diagnosticar correctamente la EvW al principio del tratamiento

El tratamiento de la EvW se inicia con procedimientos locales para detener o disminuir el sangrado p.ej., morder una gasa en caso de sangrado de un alveolo dental, taponamiento nasal en caso de epistaxis. Continuar si es necesario con fármacos que ayuden de manera indirecta a la hemostasia, por ej., antifibrinolíticos y otros que aumentan directamente los niveles plasmáticos del FvW y del FVIII (desmopresina y concentrado de FVIII).

La selección del tratamiento de la enfermedad de von Willebrand depende de una buena clasificación y su principal objeto es corregir el defecto de la coagulación para producir una hemostasia efectiva.

**Desmopresina.** Es el tratamiento de elección para el tipo 1; normaliza o reduce el tiempo de sangría, aunque su uso repetido, en corto tiempo produce taquifilaxia (disminución o pérdida de la respuesta) debido a la depleción de los depósitos endoteliales de FvW. Los efectos secundarios más frecuentes son erupción facial, cefalea, hipotensión y taquicardia. El tipo 2A también tiene una respuesta adecuada con el uso de desmopresina. La dosis es 0.3 mg/kg en 50 ml solución fisiológica EV en 30 minutos; por lo general, la elevación máxima del FvW y del factor VIII se observa en 30-60 minutos; aumenta 2-4 y 3-6 veces los niveles plasmáticos basales de FvW y del factor VIII respectivamente y se mantienen por más de 6 horas. También puede ser administrada vía SC a igual dosis, pero el pico máximo de la respuesta es más lenta. En el tipo 2N puede servir la desmopresina, pero se debe usar concentrado de factor VIII que contenga FvW. En el tipo 2B el uso de desmopresina exagera la trombocitopenia y está contraindicada, por lo que se debe usar concentrado de factor VIII que contenga FvW. De la misma manera, en el tipo 2M no hay respuesta a la desmopresina, por lo que también se debe usar concentrado de FVIII que contenga FvW. En el tipo 3 se debe usar concentrado de FVIII que contenga FvW con multímeros de alto peso molecular. El cálculo de la dosis de FVIII que contenga FvW es similar al cálculo para los pacientes con hemofilia A.

## REFERENCIAS

- DiMICHELE DM. Immune tolerance induction in haemophilia: Evidence and the way forward. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 (suppl.1): 216-225.
- EVATT BL. The AIDS epidemic in haemophilia patients II: pursuing absolute viral safety of clotting factor concentrates 1985-88. *Haemophilia.* 2012; 19:649-54.
- GOUW SC, VAN DER BOM JG, LJUNG R, ESCURIOLA C, CID AR, CLAEYSSENS D ET AL. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368:231-39.
- MOERLOOSE P, FISCHR K, LMBERT T, WINDYGA J, BATOROVA A, LAVIGNE-LISSALDE G ET AL. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012; 18:319-25.
- MAUSER EP, DEN UE, SCHUTGENS RE, ROOSENDAL G, FISCHER K. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia.* 2012;18: 263-67.
- NAGEL K, PAI MK, PAES BA, CHAN AK. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24:23-27.
- PEYVANDI F, BOLTON-MGGS P, BATOROVA A, DE MOERLOOSE P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2012; 18 (suppl. 4):148.153.
- RODEGHIERO F, CASTAMAN G, TOSSETO A. How I treat von Willebrand disease. *Blood.* 2009; 114: 1158-1165.
- SRIVASTAVA A, BREWER AK, MAUSER EP, KEY NS, KITCHEN S, LLINAS A ET AL. Treatment guidelines Working Group The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013; 19: 1-47.
- TUDDENHAM E. GENE THERAPY FOR HEMOPHILIA B. *Haemophilia.* 2012; 18 (suppl 4):13-17.

# SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

*Hildebrando Romero Sandoval*

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un desorden clonal de las células progenitoras hematopoyéticas debido a una hematopoyesis ineficaz (aborto intramedular), caracterizado por citopenia(s) periférica(s), MO hiperclular y un riesgo aumentado de progresar a leucemia mieloide aguda (LMA). Diversos estudios *in vitro* han demostrado que la MO de estos pacientes presenta una elevada tasa de proliferación celular, la cual aparenta estar disminuida por una alta tasa de muerte celular. Yoshida, propuso para 1993, que la paradoja (médula hiperclular vs. citopenias en sangre periférica) en los SMD pueden deberse a diversos mecanismos que involucran alteraciones en las propias células hematopoyéticas, como anomalías en la expresión de moléculas involucradas en la apoptosis (Fas, Bcl-2, caspasas), anomalías en el ciclo celular y alteraciones en el componente estromal.

La mayor incidencia de los SMD ocurre en mayores de 70 años, con un ligero predominio en varones; no obstante, cada vez es más frecuente en personas jóvenes e incluso niños, hecho que ha llevado a replantear su clasificación. Durante las últimas tres décadas es una de las enfermedades que ha tenido más denominaciones: anemia refractaria, preleucemia, leucemia oligoblástica, leucemia aguda leve, anemia dismielopoyética refractaria, síndrome mielodisplásico y displasia hematopoyética.

La hematopoyesis de los SMD se encuentra afectada (hematopoyesis ineficaz), con un déficit de células maduras periféricas y diversas citopenias, que se hacen evidentes con la citometría hemática; sin embargo para poder estudiar las células inmaduras son necesarios estudios *in vitro*. En la hematopoyesis de los

pacientes con SMD se encuentra comprometida la célula troncal hematopoyética, la célula troncal mesenquimal y el microambiente hematopoyético, afectando de esta forma todas las líneas celulares. La hematopoyesis ineficaz se explica por un incremento de la “apoptosis”, fenómeno que ha demostrado estar presente en el 75% de los casos.

Muchos pacientes sufren los efectos directos de la enfermedad por pérdida de la habilidad para combatir las infecciones y controlar las hemorragias. La historia natural de este síndrome va de un curso crónico que puede prolongarse por varios años (anemia refractaria con o sin anillos de sideroblastos), hasta una progresión rápida y fatal como la leucemia mieloide aguda. Sin embargo, la mayoría de las muertes se debe más a las citopenias que a la progresión leucémica.

Alrededor del 50% de los pacientes con SMD presentan alteraciones cromosómicas con los estudios citogenéticos; estos cambios citogenéticos incluyen alteraciones numéricas con pérdida (aneuploidía) o ganancia (poliploidía) de cromosomas; por esta razón se considera que se encuentran involucrados mecanismos de inestabilidad cromosómica, lo cual es el reflejo de errores en los genes involucrados en el daño del ADN celular. Con base a estos hallazgos citogenéticos, los SMD se han clasificado en: SMD con cariotipo normal, SMD con anomalías cromosómicas balanceadas que conducen a la generación de oncogenes de fusión, y SMD con cariotipo complejo (> de 3 anomalías cromosómicas).

Los SMD pueden ser primarios (*de novo*) o secundarios. El 30-50% de los SMD *de novo* presenta anomalías cromosómicas y en los SMD secundarios la frecuencia de las mismas se incrementan en un 80%. En los SMD *de novo*, la frecuencia de cariotipo complejo es del 30% y se asocia con mayor evolución a LMA. Las alteraciones cromosómicas predominantes de los SMD corresponden a deleciones (-5, -5q-, -7, -7q-, -11q-, -20q, Y), lo que sugiere un mecanismo patogénico basado en pérdida de genes supresores de tumores o haploinsuficiencia de genes indispensables en la hematopoyesis. Otra alteración cromosómica frecuente es la trisomía 8. La importancia de estas anomalías cromosómicas es que poseen valor pronóstico, es decir, los pacientes con cariotipo normal, alcanzan un 60% de remisión completa con tratamiento (sobrevida 16 meses), mientras que los pacientes con cariotipo complejo tienen una tasa de remisión completa del 20% (sobrevida 4 a 5 meses).

Los SMD secundarios se presentan en pacientes que han recibido fármacos citostáticos, radiación, o que han estado expuestos a la acción nociva ambiental

de alguna sustancia genotóxica, fundamentalmente el benceno. Los fármacos responsables más frecuentes son los agentes alquilantes, las epipodofilotoxinas, los antracíclicos y la procarbina. Es más frecuente en pacientes mayores de 40 años que han recibido estos fármacos. Se presenta después de haber transcurrido como mínimo un año de la exposición al fármaco, por lo general durante la primera década, siendo máxima la incidencia entre los 4 y 5 años y disminuye en la segunda década. Cursa con anemia y trombocitopenia, y a diferencia del SMD primarios, en un 35-50% de los casos la MO es hipocelular, con fibrosis reticulínica moderada a severa (15-80%). Los SMD secundarios presentan más alteraciones citogenéticas que los primarios, por lo general en un 90% de los casos se afectan los cromosomas 5 y 7, y con menos frecuencia los cromosomas 17 y 21. El subtipo más frecuente es la AREB con acentuada disgranulopoyesis y megacariocitopoyesis. La frecuencia de transformación a leucemia aguda es mayor que en los SMD primarios (55-84%), generalmente los subtipos FAB  $M_2$  y  $M_4$ , son de pronóstico reservado, mayor resistencia a los fármacos y supervivencia muy corta.

**CLASIFICACIÓN.** La primera clasificación de los SMD fue por el grupo franco-americano-británico FAB en 1982. En el año 2001 se publica la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en el 2008 se actualiza. Esta organización (OMS) eliminó la clasificación de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBT) al disminuir la cantidad de blastos en la MO (para definir leucemia aguda) de 30% a un 20%. Se redefinen las categorías de anemia refractaria (AR) y anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) y se crea una nueva categoría, la citopenia refractaria con displasia multilineaje (CRDM). Divide la anemia refractaria con excesos de blastos en dos subtipos. Reconoce el síndrome 5q como una única entidad definida y con respecto a la leucemia mielomonocítica crónica crea una nueva categoría denominada SMD/SMC. Los cambios más relevantes entre las clasificaciones entre 2001 y 2008 incluyen:

1. Crea una nueva categoría designada citopenia refractaria con displasia unilineaje. En esta la anemia refractaria permanece como una categoría única y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo se pone en una categoría aparte. Además, se incluye la neutropenia refractaria y la trombocitopenia refractaria. El diagnóstico de estas requiere la presencia de una sola citopenia (anemia, neutropenia o trombocitopenia) y cambios displásicos únicamente en la línea celular afectada (eritroide, granulocítica o megacariocítica).

2. Se permite establecer el diagnóstico de SMD con solo la presencia de anomalías citogenéticas recurrentes que se consideran asociadas al SMD en ausencia de cambios citomorfológicos displásicos
3. Considera LMA, independiente del porcentaje de blastos, aquellos casos con alteraciones citogenéticas típicas de estos procesos como t (15:17), t (8:21) y inv (16)
4. Se crea otra categoría provisional como los SMD infantiles
5. Define el término diseritropoyesis (> 10% de eritroblastos dimórficos)

La OMS aconseja utilizar las dos clasificaciones (FAB, OMS) y el IPSS para establecer factor pronóstico. (Tabla 30)

TABLA 30. CLASIFICACIÓN (FAB)

	<b>Blastos en la MO (%)</b>	<b>Blastos periféricos (%)</b>	<b>Otros</b>	<b>Transformación a LMA (%)</b>
<b>Anemia refractaria</b>	<5	1		10-20
<b>Anemia refractaria con sideroblastos en anillos</b>	<5	1	>15% sideroblastos en anillos	10-35
<b>Leucemia mielomonocítica crónica</b>	1-20	<5	Monocitos >1000 en sangre periférica	>40
<b>Anemia refractaria con exceso de blastos</b>	5-20	<5		>50
<b>Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación</b>	>20	5-10	Cuerpos de Auer	60-100

---

## CLASIFICACIÓN (OMS)

### **Citopenias refractarias con displasia de unilinjaje (CRDU)**

Anemia refractaria

Neutropenia refractaria

Trombocitopenia refractaria

*Sangre periférica:* citopenia o bicitopenia, sin o <1% de blastos

*Médula ósea:* displasia (> 10% de las células) blastos < 5% y sideroblastos en anillo < 15%

### **Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)**

*Sangre periférica:* anemia, sin blastos

*Médula ósea:* sideroblastos en anillo > 15%, solo displasia eritroide y blastos < 5%

### **Citopenia refractaria con displasia multilinjaje (CRDM)**

*Sangre periférica:* citopenia (s), sin o <1% de blastos, sin cuerpos de Auer, monocitos <  $1 \times 10^9$

*Médula ósea:* displasia < de dos líneas mieloides, blastos < 5% sin cuerpos de Auer, sideroblastos en anillo > 15%

### **Anemia refractaria con excesos de blastos tipo 1 (AREB-1)**

*Sangre periférica:* citopenia(s), sin o < 1% de blastos, sin cuerpos de Auer, monocitos <  $1 \times 10^9$

*Médula ósea:* displasia única o múltiple, blastos 5-9%, sin cuerpos de Auer

### **Anemia refractaria con excesos de blastos tipo 2 (AREB-2)**

*Sangre periférica:* citopenia(s), blastos 5-19%, cuerpos de Auer, monocitos  $1 \times 10^9$

*Médula ósea:* displasia única o múltiple, blastos de 10-19% y cuerpos de Auer

### **Síndrome mielodisplásico inclasificable (SMD-in)**

*Sangre periférica:* citopenias, blastos < 1%

*Médula ósea:* displasia en < 10% de las células en una o más líneas mieloides, anomalidades citogenéticas, blastos < 5%

**SMD asociado con delección asilada del cromosoma 5; del (5q)**

*Sangre periférica:* anemia, plaquetas normales o aumentadas, sin o <1% blastos

*Médula ósea:* displasia megacariocítica, displasia eritroide; del (5q), sin cuerpos de Auer

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICO/MIELOPROLIFERATIVO**

Leucemia mielomonocítica crónica

Leucemia mieloide crónica atípica

Leucemia mielomonocítica juvenil

Enfermedad SMD/SMC inclasificable

Esta entidad se define según la OMS como proliferaciones clonales de la hematopoyesis con rasgos clínicos y biológicos comunes a ambos tipos de entidades. Como rasgo característico, la MO es hiperclular, con hiperplasia de una o más series hematopoyéticas, las cuales son morfológicas y funcionalmente displásicas. A diferencia del resto de los SMD, esta entidad se traduce en un aumento de células en sangre periférica, y como ocurre en los SMD crónicos suelen cursar con visceromegalias. Al hablar de SMD/SMC se refiere a criterios clínicos y biológicos de mielodiplasia y proliferación, de ahí que las alteraciones citogenéticas y moleculares poseen valor para establecer diagnóstico, pronóstico y terapéutica.

**SISTEMA PRONÓSTICO.** El sistema pronóstico usado más ampliamente para estratificar a los pacientes con SMD es el IPSS (International Prognostic Scoring System), el cual ha sido aceptado para su uso en la práctica clínica y ensayos clínicos. El IPSS incorpora tres factores: el porcentaje de blastos en la MO, el cariotipo y el número de citopenias periféricas. Usando estos tres factores se ha calculado un score para estratificar los pacientes en grupos de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio -2 y alto riesgo), lo cual lleva implícito en sí el promedio de supervivencia (año) porcentaje de progresión a LMA y, por ende, su terapéutica. Aunado a estos factores también es menester tener presente otros factores de riesgo como el *performance status* (calidad de vida), edad, y si el SMD es primario o secundario (Tabla 31).

TABLA 31. INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS)

	0	0.5	1.0	1.5
Blastos M.O (%)	<5	5-10	-	11-20
Cariotipo <sup>a</sup>	bueno	intermedio	pobre	
Citopenias <sup>b</sup>	0 a 1	2 o 3		

Riesgo categoría	score	promedio sobrevida	25% LMA progresión(a)
Bajo	0	5-7	9.4
Intermedio -1	0.5-1.0	3.5	3.3
Intermedio -2	1.5- 2.0	1.1	1.1
Alto	>2-5	0.4	.0.2

<sup>a</sup> Citogenética. Bueno: normal, -Y, del (5q), del (20q). Pobre: >3 anormalidades, cromosoma 7 anormal. Intermedio: todas las otras

<sup>b</sup> Citopenias. Neutrófilos < 1800 mm<sup>3</sup>, plaquetas < 100.000 mm<sup>3</sup>, Hb <10g/dl

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los SMD es citomorfológico y con evidencia clínica de hematopoyesis ineficaz, es decir, los pacientes pueden cursar con citopenia, bicitopenia o pancitopenia. Es muy importante el diagnóstico diferencial con otras patologías que puedan inducir cambios displásicos como déficit de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, infecciones (VIH), agentes antineoplásicos (antagonistas del ácido fólico, agentes alquilantes, citocinas hematopoyéticas), enfermedades (hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia diseritropoyética congénita, hepatopatías, hipotiroidismo e insuficiencia renal) y exposición a agentes químicos (arsénico y metales pesados) y físicos (radioterapia). De igual modo es factible distinguir entre un SMD hipoplásico de una aplasia medular; sin embargo, las alteraciones citogenéticas típicas del SMD hacen posible el diagnóstico diferencial.

Las citopenias observadas en el hemograma pueden orientar hacia el grado de apoptosis que sufre cada línea celular y su respectiva relación con las anormalidades morfológicas detectadas, así, en la práctica se considera que una alteración morfológica tiene verdadero valor diagnóstico y pronóstico

si se traduce en una disminución o una disfunción de las células en la sangre periférica. El grupo español de SMD considera riesgo de mielodisplasia maligna la presencia de micromegacariocitos y pseudo-Pelger Hüet. A continuación se describen los criterios morfológicos de dishematopoyesis, tanto en la sangre periférica como en la MO para su respectivo diagnóstico.

## HALLAZGOS MORFOLÓGICOS

### Sangre periférica

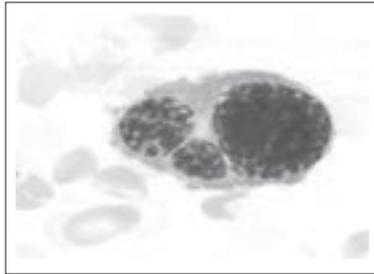
1. *Serie roja*: anisocitosis, macrocitosis oval, redonda, poiquilocitosis, precursores nucleados con diseritropoyesis (hemoglobinización defectuosa y cambios megaloblásticos) y punteado basófilo
2. *Serie blanca*: neutropenia, raramente neutrofilia, monocitosis, anomalía de Pelger Hüet, cuerpos de Döle, neutrófilos hipo o hipergranulares, neutrófilos hipersegmentados, agrupamiento cromatínico de leucocitos, basofilia citoplasmática y monocitos anormales
3. *Serie plaquetaria*: trombocitopenia, rara vez trombocitosis (síndrome 5q), plaquetas grandes, agranulares o con gránulos gigantes y micromegacariocitos

**Médula ósea.** La MO tiene generalmente una celularidad normal o aumentada y es de utilidad para detectar alteraciones citogenéticas, determinantes para el diagnóstico y su evolución.

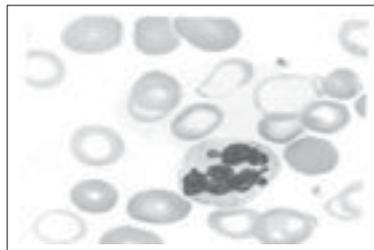
1. *Serie eritroide*: hiperplasia, hipoplasia (SMD hipoplásico), megaloblastos, bi o multinucleados, lobulación, fragmentación y picnosis nuclear; puentes internucleares, cuerpos de Howell-Jolly y sideroblastos en anillo
2. *Serie mieloide*: hiperplasia o hipoplasia granulocítica, promielocitos y mielocitos hiper o hipogranulares, disminución de neutrófilos e incremento de blastos con o sin bastones de Auer. Aumento de monocitos y promonocitos
3. *Serie megacariocítica*: micromegacariocitos mono o binucleares, incremento o disminución de megacariocitos, megacariocitos grandes con núcleo no lobulado y megacariocitos multinucleados, emperilopolesis, núcleos no interconectados entre sí, megacariocitos poliploides e hipoploides

**Biopsia de la médula ósea.** En el estudio histopatológico de la MO es factible encontrar los ALIPS (precursores inmaduros de localización anómala) como máxima expresión de displasia. Los ALIPS consisten en agrupaciones de mieloblastos y promielocitos localizados en áreas centrales de la MO en lugar de estar habitualmente en los espacios trabeculares y perivasculares, o de megacariopoyesis hacia áreas próximas de las trabéculas óseas. La presencia de tres o más de estos focos en una sección medular se considera ALIPS-positiva, siempre que cumpla el requisito de ser mieloperoxidasa positiva, para diferenciarlos de otras agrupaciones celulares (pseudo-ALIPS) que carecen de significado patológico (Fig. 9).

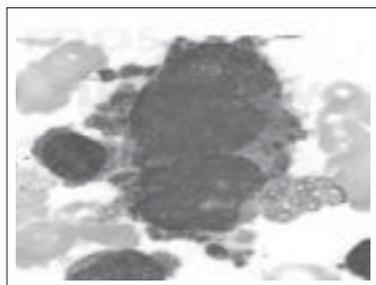
FIGURA 9. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS



Diseritropoyesis. MO. Precursor eritrocítico con pérdida parcial del núcleo



Dismielopoyeis. Sangre periférica. Neutrófilo hipersegmentado e hipogranular



Dismegacariopoyesis. MO. Megacariocito con núcleos anormales

## ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

Actualmente, las anomalías citogenéticas se detectan con la hibridación *in situ* por fluorescencia usando iniciadores de ADN específico, la cual puede hacerse en la interfase nuclear como metafase y no depende de la división celular. Igualmente, la técnica de PCR es una herramienta importante para identificar anomalías citogenéticas clonales; es extremadamente sensible y puede proveer un diagnóstico rápido; su desventaja es que no puede ser usada para detectar pérdida o ganancia de cromosomas. Tres (3) alteraciones citogenéticas son descritas en los SMD: cariotipo normal, alteraciones cromosómicas balanceadas que llevan a la generación de oncogenes de fusión y cariotipo complejo. La deleción aislada del brazo largo del cromosoma 5 representa una entidad clínica única que predomina en mujeres en un 75% y se caracteriza por una evolución larga que progresa a leucemia en un 35% de ellas. La neutropenia es leve y el conteo plaquetario a veces es alto.

## TRATAMIENTO

Hay que tener presentes dos premisas importantes para el tratamiento de los pacientes con SMD: primero, la reserva de células progenitoras hematopoyéticas normales declina con la edad, por tanto, los pacientes con la enfermedad avanzada e inicio tardío tienen muy poca reserva medular, y segundo, que la evolución clínica es diferente en cada paciente, por lo cual es importante evaluar los factores pronósticos de manera individual. Los objetivos del tratamiento del SMD son:

1. Mantener la hematopoyesis residual para orientar una adecuada terapia

2. Estimular los progenitores hematopoyéticos residuales normales o mejorar la eficacia de la hematopoyesis mielodisplásica
3. Erradicar el clon mielodisplásico y restaurar la hematopoyesis normal

A continuación veremos las alternativas terapéuticas de los SMD.

**Eritropoyetina humana recombinante (EPO).** La anemia es el principal problema clínico de los pacientes con SMD; depende de las transfusiones y su consecuencia, la hemocromatosis secundaria. Solo un 15 a 20% de los pacientes con SMD responde al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante, ya que la gran mayoría de ellos es dependiente de las transfusiones. Los factores que predicen una buena respuesta a la eritropoyetina son sus niveles séricos bajos ( $< 500$  mU/mL), sexo femenino y cariotipo normal. La persistencia de anemia en el SMD sugiere que los pacientes tienen niveles séricos elevados de eritropoyetina y resistencia a esta. La dosis requerida aproximada es de 450 IU por kg semanales.

**Eritropoyetina combinada con citocinas.** Basado en la hipótesis de que la asociación con otros medicamentos podría mejorar la respuesta de la eritropoyetina recombinante; se ha usado el factor de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) o la IL3.; las mejores respuestas se logran combinando la eritropoyetina recombinante con G-CSF (EPO a la dosis de 450 IU por kg/peso semanalmente y el G-CSF a una dosis de  $5 \mu\text{g} \times \text{Kg/peso SC}$  tres veces por semana).

**Agentes de diferenciación.** Se usa con la finalidad de vencer el arresto de diferenciación y normalizar la misma con células maduras funcionantes. Estos agentes son el ácido retinoico (Atra), bajas dosis de Ara-C, vitamina D<sub>3</sub>, interferón, factores de crecimiento hematopoyético y ciertos inductores químicos de diferenciación (hexametileno bisacetamida). Las dosis recomendadas son Atra a  $45 \text{ mg/m}^2$  VO OD, Ara-C a  $20 \text{ mg/m}^2$  SC OD, vitamina D<sub>3</sub> a una dosis de 5 microgramos por día y el interferón a una dosis de 3 millones de Ud. SC tres veces por semana.

**Amifostina.** Es un trifosfato citoprotector orgánico que tiene la habilidad de proteger los tejidos normales pero no las células tumorales de las radiaciones o quimioterapia. Su uso ha incrementado el conteo de neutrófilos en un 50%, el plaquetario en un 43% y un 50% de reducción de las necesidades transfusionales. La dosis recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$  EV tres veces por semana con un incremento progresivo de la dosis a razón de  $100 \text{ mg/m}^2$  hasta un máximo de  $300 \text{ mg/m}^2$ .

**Terapia inmunosupresora.** La mielosupresión mediada por células T puede ser encontrada en algunos pacientes con SMD (hipoplásico) y responder a la ciclosporina y globulina antitimocítica. Su uso disminuye los requerimientos transfusionales. Las dosis recomendada de ciclosporina es de 7 mg x Kg/peso VO OD y la globulina antitimocítica es de 3,75 mg/Kg/peso/día EV OD por 5 días.

**Danazol.** Es un andrógeno modificado que aumenta la eritropoyesis e inhibe la producción de IL-1 $\beta$  y del factor de necrosis tumoral (TNF). En la actualidad ya no es recomendado para el tratamiento de la anemia de los SMD pero sí para la trombocitopenia refractaria a la dosis de 600 mg/día VO con controles mensuales de la función hepática. Si después de 4 meses de tratamiento no se aprecia un aumento significativo del número de plaquetas, entonces se considera inefectivo.

**Quimioterapia intensiva.** En individuos mayores de 60 años con SMD de bajo riesgo, el tratamiento principal es de apoyo. En pacientes de alto riesgo con alrededor de 55-60 años, el único tratamiento curativo es el trasplante de *stem cell* alogénico con una tasa de supervivencia libre de enfermedad de aproximadamente 40%; sin embargo, el objeto de la quimioterapia intensiva en estos pacientes es la supresión del clon displásico maligno y la restauración de la hematopoyesis policlonal normal. La administración de una sola droga citotóxica (citarabina) a baja dosis, en combinación con vitamina D<sub>3</sub> y el uso de factores de crecimiento (G-CSF) por un cierto período de tiempo, se usa ampliamente como tratamiento paliativo, especialmente en pacientes con LMA secundaria a SMD mayores de 75 años y de alto riesgo (IPSS) que no puedan soportar los efectos intensos de la quimioterapia intensiva.

**Imatinib.** Se ha utilizado en los pacientes con LMMC que muestran la t (5:12) (q33:p13) con el gen de fusión del receptor  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\beta$ ). La dosis recomendada es de 400 mg VO OD.

**Talidomida.** Este fármaco posee propiedades antiangiogénicas e inhibe el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Constituye una opción en pacientes jóvenes de bajo riesgo con dependencia transfusional y concentraciones de EPO elevadas y, por tanto, no candidatos a tratamiento con EPO. La dosis recomendada es de 100 mg VO OD.

**Lenalidomida.** Es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome 5q. La dosis es 25 mg VO OD por 21 días y posee un amplio mecanismo de acción:

1. Suprime el clon maligno por inhibición del secuestro celular de la proteína reguladora del ciclo celular haplodeficiente (cdc25c) promoviendo así el arresto selectivo en G2 y su apoptosis
2. Aumenta las señales del receptor de eritropoyetina
3. Disminuye la producción del factor de necrosis tumoral, la adhesión celular y la respuesta inmune
4. Suprime la angiogénesis.

**Fármacos anti-TNF.** También se ha venido estudiando este grupo de fármacos contra el receptor soluble del TNF (*etanercept*) y con el anticuerpo quimérico anti-TNF (*infiximab*). Se están llevando a cabo estudios que analizarán la efectividad de estos fármacos en combinación con anticuerpos anti-CD33 conjugados a calicheamicina o con otros fármacos inmunomoduladores. La dosis recomendada de *infiximab* es de 3 mg x kg/peso EV semanal y de *etanercept* es de 50 mg x Kg/peso SC dos veces por semana.

**Inhibidores de la *farnesil transferasa*.** Constituyen otra estrategia terapéutica que tiene como base la inhibición de la proliferación celular por su acción sobre el protooncogen RAS, que desempeña un papel fundamental en las señales de transducción, proliferación y mantenimiento del fenotipo maligno. Se ha utilizado el *tipifarnib* en pacientes con SMD de bajo y alto riesgo con un promedio de respuesta de un 20-32% independientemente de la presencia de mutaciones en el RAS (este se encuentra mutado en un 20% en los pacientes con SMD, en especial en el subtipo LMMC). El *lonafarnib* ha demostrado similares resultados en estudios de fase I y II con un promedio de respuesta análogo al anterior. La dosis recomendada del *tipifarnib* es de 300 mg VO OD y del *lonafarnib* 75 mg VO BID.

**Inhibidores de la *metiltransferasas del ADN* (hipometilantes).** La hipermetilación de los genes involucrados en la regulación del ciclo celular se considera un mecanismo importante de la carcinogénesis. La inhibición de la *metiltransferasas del ADN* puede restablecer el estado normal de la metilación de diversos genes supresores de tumores y restaurar la diferenciación del anormal. La *azacitidina* y su análogo, la *5-aza2-deoxicitidina*, han sido lo más utilizados en el tratamiento de pacientes con SMD. La *azacitidina*, aparte de su acción hipometilante, también posee acción citotóxica; ha sido aprobada por la FDA desde 2004 para el tratamiento de los subtipos: anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, así como en la neutropenia y trombocitopenia refractaria. La dosis recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup>/día por vía subcutánea durante 7 días, cada 28 días. Con este medicamento se ha logrado

mejoría en la calidad de vida de estos pacientes y un intervalo más prolongado de transformación a leucemia aguda, con una mielosupresión aceptable.

**Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).** Todavía no se pueden hacer recomendaciones categóricas en las indicaciones y el tipo idóneo de TPH en los pacientes con SMD. En pacientes menores de 60 años con IPSS bajo o intermedio bajo y donante compatible se puede diferir el trasplante hasta que aparezcan signos de progresión de la enfermedad. En este grupo de edad, el TPH está indicado como primera opción terapéutica en los pacientes con IPSS intermedio-2 y alto, con buen estado general y donante HLA idéntico. Los pacientes mayores de 60 años con buen ECOG e IPSS bajo o intermedio-1 deberían recibir tratamiento no intensivo, incluyéndose en ensayos clínicos con nuevos fármacos, o bien tratamiento de soporte. En el mismo grupo etario pero con IPSS intermedio-2 o alto, la edad y el estado general deben condicionar la estrategia terapéutica. Los pacientes con donante no emparentado menores de 40 años se benefician de un TPH mieloablativo, y los mayores de 40 años a TRH de intensidad reducida (TIR).

**En resumen.** Muchos pacientes con SMD requieren transfusiones a largo plazo para manejar su anemia. Para algunos el tratamiento con EPO, en combinación con G-CSF, puede reducir o eliminar la necesidad de transfusiones. Los pacientes con concentraciones séricas de EPO < 500 mU/ml y requerimientos transfusionales (< de 2 unidades de concentrado globular al mes) son más propensos a responder a terapias con inmunosupresores. Los pacientes que requieren transfusiones a largo plazo pueden cursar con sobrecarga de hierro, lo cual se traduce en mayor morbilidad y mortalidad y se impone la terapia de quelación. En líneas generales, la terapia para los SMD depende del nivel de riesgo (IPSS) del paciente:

*Pacientes con bajo riesgo o intermedio-1, las opciones de tratamiento son:*

1. Lenalidomida en pacientes con síndrome (5q)
2. EPO + G-CSF en los pacientes con niveles séricos de EPO < 500 mU/ml
3. Tratamiento inmunosupresor (globulina antitimocítica o ciclosporina A) en los pacientes con niveles de EPO < 500 mU/ml y < 2 unidades de concentrado globular/mes

4. En pacientes con falla a la terapia con inmunosupresión se sugiere lenalidomida o un agente hipometilante
5. En pacientes con neutropenia y trombocitopenia se recomiendan agentes hipometilantes.

*En pacientes de riesgo intermedio-2 y alto riesgo se recomienda:*

1. TPH para los pacientes candidatos a trasplante con un donante compatible
2. Quimioterapia intensiva
3. Agentes hipometilantes

Los pacientes con trombocitopenia severa las opciones de tratamiento son escasas, sin embargo, el romiplostim, un agonista plaquetario, puede ser una opción terapéutica útil en ellos.

## REFERENCIAS

- AKIYAMA, K, KOH K, MORI M, SEKINAKA Y, SEKI M., ARAKAWA Y. ET AL. Association between Chiari malformation and bone marrow failure/myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*. 2013; 163(3):411-412.
- FENAUX P, GIAGOUNIDIS A, SELLESLAG D, BEYNE- RAUZY O, MUFTI G, MITTLEMAN M, ET AL. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011; 118(14):3765-76.
- ITZYKSON R, THÉPOT S, QUESNEL B, DREYFUS F, BEYNE-RAUZY O, TURLURE P, ET AL. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011; 117(2):403-11.
- LE BRAS F, SEBERT M, KELAIDI C, LAMY T, DREYFUS F, DELAUNAY J, ET AL. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion–The GFM experience. *Leukemia Res*. 2011; 35(11):1444-8.

- MATTIUZZI GN, CORTES J, ALVARADO G, VERSTOVSEK S, KOLLER C, PIERCE S, ET AL. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2011; 19(1):19-26.
- RAJAPAKSA R, GINZTON N, ROTT L, GREENBERG P. Altered oncoprotein expression and apoptosis in myelodysplastic syndrome marrow cells. *Leukemia*. 2010; 24(1):1-5.
- STEENSMA D. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol*. 2011; 38(5):635-47.
- TOMA A, FENAUX P, DREYFUS F, CORDONNIER C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012; 97(10): 1459-1470.
- WU S.J, TANG J.L, LIN C.T, KUO Y.Y, LI L.Y, TSENG M.H, HUANG C.F ET AL. Clinical implications of U2AF1 mutation in patients with myelodysplastic syndrome and its stability during disease progression. *Am J Hematol*. 2013; 88; 11: 277- 82.

## TERAPIA TRANSFUSIONAL

*Hildebrando Romero Sandoval*

Una de las indicaciones prácticas del médico en cualquiera de sus especialidades es el uso de hemoderivados (concentrado globular, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitado y sobrenadante de crioprecipitado). Generalmente se indica para intervenciones quirúrgicas, sangrado por prolongación de los tiempos de coagulación o trombocitopenia. En muchas ocasiones se hacen transfusiones innecesarias que llevan a reacciones hemolíticas y no hemolíticas e infecciones virales, aunque las pruebas de despistaje sean negativas; por eso, la mejor transfusión es la que no se hace.

Son necesarios los conocimientos básicos de los recursos terapéuticos disponibles para la transfusión, su composición, características generales, indicaciones precisas, modo de uso, administración y efectos adversos. De tal manera que el tratamiento debe hacerse de manera idónea, coherente y oportuna para alcanzar así el objetivo final, que no es otro que brindar mejor atención de todos los enfermos que requieren terapia transfusional.

El donante ideal es aquel que se considere sano en todos los aspectos, tener más de 50 kg y por las legislaciones actuales, ser mayor de 18 años de edad. Se debe eliminar la creencia popular que donar sangre ocasiona anemia o produce obesidad; es preferible ser un donante altruista, no obligado por necesidad de un familiar o persona conocida y, que es posible de donar sangre cada tres meses. Antes de la donación se interroga al individuo sobre sus antecedentes personales patológicos, alergias, contactos sexuales, tatuajes y cirugías recientes. Los materiales utilizados para recibir la sangre del donante son asépticos y no reciclables (como inyectoras, agujas, gasa y equipo receptor de sangre). Se recolectan cerca de 450 ml de sangre completa y cada bolsa se fracciona bajo

centrifugación en tres hemoderivados: concentrado globular, glóbulos rojos pobres en leucocitos, concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado; este último fraccionado en crioprecipitado y sobrenadante de crioprecipitado. Del concentrado globular se obtienen glóbulos rojos lavados, glóbulos rojos pobres en leucocitos y glóbulos rojos congelados.

**Sangre completa.** Se conoce por sangre completa aquella que no ha sido separada en sus diferentes componentes. Cada unidad contiene un volumen aproximado de 450 ml de sangre con una suspensión de anticoagulante llamado CPDA-1 (citrato-dextrosa-adenina), que permite una vida útil de los glóbulos rojos de 42 días, almacenados a 4-6°C; esto es también válido para el concentrado globular. En la actualidad, en muchos países no se utiliza sangre completa.

Las indicaciones de sangre completa son sangrado activo con pérdida aguda mayor del 25% de la volemia, que puede llevar al *shock* hipovolémico; en la exanguinotransfusión usada en pediatría y en la circulación extracorpórea de cirugía cardiovascular. Una unidad aumenta el hematocrito en 3-4% y se debe evitar en pacientes con anemia crónica y en la insuficiencia cardíaca crónica (por sobrecarga de volumen).

**Concentrado globular.** Es el hemoderivado más usado en la práctica médica; son preparados a partir de una unidad de sangre total tras la separación de 200-250 ml de plasma. Su volumen es aproximadamente 200-220 ml con un hematocrito de 70-80% y se debe almacenar a 4-6°C. El concentrado globular se emplea en pacientes con anemia aguda o crónica que requieran un aumento inmediato de la capacidad de transporte de oxígeno y de la masa eritrocitaria para favorecer la oxigenación tisular. La administración de una unidad de concentrado globular en el adulto aumenta la hemoglobina 1g/ml y el hematocrito un 3%. El tiempo de transfusión una vez abierto el sistema se debe hacer en aproximadamente 4 horas y a través de un filtro.

**Glóbulos rojos lavados.** Son concentrados de glóbulos rojos lavados en solución fisiológica; tiene la finalidad de eliminar todo el plasma y sus componentes, especialmente las proteínas. Se procesa por lo general en forma manual por un personal capacitado y cuidadosamente para no contaminar la suspensión. Se hacen varios lavados con su correspondiente centrifugación bajo un sistema abierto, por lo tanto, debe ser utilizado antes de las 24 horas por el riesgo de contaminación y a través de filtros. Se indica para prevenir reacciones

transfusionales alérgicas severas y recurrentes, así como también en pacientes con deficiencia de IgA que han desarrollado anticuerpos anti-IgA.

**Glóbulos rojos pobres en leucocitos.** Los glóbulos rojos pobres en leucocitos deben contener  $< 5 \times 10^6$  leucocitos por unidad y retener el 85% de los glóbulos rojos originales, tomando en cuenta que una unidad de glóbulo rojo normalmente contiene  $1-3 \times 10^9$  leucocitos. Las múltiples transfusiones de glóbulos rojos conducen a la aparición de aloinmunización frente a los antígenos HLA y mayor frecuencia de reacciones febriles severas y recurrentes ocasionados por los antígenos leucocitarios. La reducción del número de leucocitos se obtiene con filtros especiales diseñados específicamente para este fin. También se usa el método de centrifugación invertida, basado en el principio de que los glóbulos rojos son más pesados que los glóbulos blancos. Los glóbulos rojos pobres en leucocitos, rara vez tienen contraindicaciones y se usan en pacientes que requieren transfusiones frecuentes, como ocurre en la leucemia aguda, la aplasia medular, síndromes mielodisplásicos y en individuos inmunosuprimidos susceptibles de infección por citomegalovirus.

**Concentrado de plaquetas.** Se preparan por centrifugación a partir de una unidad de sangre total. Una unidad debe contener al menos  $5.5 \times 10^{10}$  plaquetas que se encuentran en una suspensión de plasma entre 50-70 ml; esto permite que se mantenga el PH  $>$  de 6.2 durante el almacenamiento para evitar la inactivación de las plaquetas. Se almacena hasta por 5 días a temperatura ambiente entre 20-24°C, bajo agitación continua para su intercambio gaseoso, sobrevida y viabilidad posterior a la transfusión. No se debe congelar, el tiempo de transfusión no mayor a las 4 horas y se administra a través de un filtro. Una de las complicaciones del uso repetitivo de concentrado plaquetario es la refractariedad a este por aloinmunización relacionada con antígenos plaquetarios y del sistema HLA. Para evitar la refractariedad plaquetaria se deben usar plaquetas frescas, ABO compatibles y, si es posible, HLA idéntico.

El uso de concentrado plaquetario es controversial, pues la decisión depende del sangrado, del estado clínico del paciente y del número de plaquetas circulantes. Se debe indicar en cualquier tipo de sangrado como consecuencia de la disminución del número de plaquetas o alteración de su función; sin embargo, las indicaciones deben ser individualizadas, puesto que no todos los pacientes sangran por igual; he aquí unos ejemplos.

1. Pacientes con tromboastenia de Glanzmann que estén sangrando

2. Pacientes con conteo plaquetario menor de  $50 \times 10^9/L$  sometidos a procedimientos invasivos
3. Pacientes con leucemia aguda en el nadir de la quimioterapia, con un recuento plaquetario inferior a  $10 \times 10^9/L$
4. Pacientes con aplasia medular, que presenten sangrado

El concentrado plaquetario no debe ser utilizado en la púrpura trombocitopénica autoinmune debido a la rápida destrucción plaquetaria por los anticuerpos antiplaquetarios, excepto si el sangrado es tan severo que amenaza la vida del paciente, como ocurre con la hemorragia intracraneal o digestiva. La dosis es de 4 unidades de concentrado plaquetario por cada 10 kilos de peso. Se considera adecuado un incremento de  $7.5 \times 10^9/L$  de plaquetas a la hora de transfundidas.

**Plasma fresco congelado.** Se obtiene a partir de una unidad de sangre total después de la separación de los glóbulos rojos y congelado a menos de  $30^\circ C$  para garantizar la presencia de los factores lábiles de la coagulación, principalmente el V y VIII. Contiene todos los factores de la coagulación y proteínas plasmáticas como albúmina e inmunoglobulinas, razón por la que se usa cuando hay déficit de los factores de la coagulación. La disponibilidad de los factores de coagulación específicos en el mercado para tratar cualquier deficiencia ha limitado el uso del plasma fresco congelado a las siguientes condiciones:

1. Deficiencia de múltiples factores de la coagulación
2. Sangrado con tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial prolongados
3. Sangrado asociado a malabsorción de vitamina K y en la enfermedad hemorrágica del recién nacido
4. Sangrado por coagulopatía dilucional posterior a transfusiones masivas
5. Revertir el efecto de los anticoagulantes orales en pacientes con sangrado activo
6. Corregir el déficit de inhibidores fisiológicos de la coagulación como proteína C y S y antitrombina III (ATIII), con alto riesgo de trombosis

El plasma fresco congelado no se debe usar como expansor plasmático, soporte nutricional o para neutralizar la heparina, pues es una fuente de ATIII que puede potenciar su efecto. La dosis de 10-20 ml por Kg permite aumentar los

factores de la coagulación en un 20%. Una vez descongelado debe ser utilizado inmediatamente debido a la merma de los factores lábiles de la coagulación y, con filtros, como toda transfusión de hemoderivados.

**Crioprecipitado.** Es un concentrado de proteínas plasmáticas de alto peso molecular que se precipita en frío y se obtiene a partir de la descongelación lenta a 4°C de una unidad de plasma fresco congelado. Esto deja 15-20 ml de un material blanco (crioprecipitado) que permanece en la bolsa después de transferir a otra unidad la porción de plasma descongelado; a la hora siguiente de su preparación, se vuelve congelar a menos de 20°C. Su vida media es de un año y contiene factor VIII (80-120 unidades) factor de von Willebrand (40-70%) fibrinógeno (100-250 mg) y factor XIII (20-30%). Se usa en la hemofilia A y enfermedad de von Willebrand (cuando no se dispone de concentrados liofilizados), en los déficit congénitos o adquiridos de fibrinógeno y factor XIII y en el sangrado asociado a uremia, especialmente si no responde a desmopresina. Se usa a la dosis de una unidad de crioprecipitado por cada 10 Kg.

**Sobrenadante de crioprecipitado.** Es el plasma que queda tras la preparación de crioprecipitado, por lo que carece de factor V, VIII, XIII, fibrinógeno y factor de von Willebrand. Se conserva a menos de 20°C hasta por 5 años. Se indica en el sangrado por anticoagulantes orales y, en la púrpura trombocitopénica trombótica, tras la plasmaféresis.

## REFERENCIAS

- BOUCHER BA, HANNON TJ. Blood management: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 1394-411.
- CID J, ORTIN X, ELIES E, CASTELLA, PANADES M, MARTIN-VEGA C. Absence of anti-D alloimmunization in hematologic patients after D incompatible platelet transfusions. *Transfusion*. 2002; 42: 173-176.
- GAUVIN F, CHAMPAGNE MA, ROBILLARD P, ET AL. Long-term survival rate of pediatric patients after blood transfusion. *Transfusion*. 2008;48:801-8.
- JACKSON GN, SNOWDEN CA, INDRIKOVS AJ. A prospective audit program to determine blood component transfusion appropriateness at a large

- university hospital: a 5 year experience. *Transfus Med Rev.* 2008; 22: 154-161.
- LIUMBRUNO G, BENNARDELLO F, LATTANZIO A, ET AL. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfusion.* 2009; 7: 132-150.
- MARWAHA N, SHARMA RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Science.* 2009; 41: 127-133.
- SALAZAR M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Publica/Pan. Am J Public Health.* 2003; (13):183-190.
- STRAUSS RG, WIDNESS JA. Is there a role for autologous/placental RBC transfusions in the anemia of prematurity? *Trans Med Rev.* 2010; 24: 125-129
- SPIESS BD. Red Cell Transfusions and Guidelines: A Work in Progress. *Hematology Oncology Clin N Am.* 2007; 21: 185-200.
- SPINELLA PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med.* 2008; 36: S340-S345.

## GASTROENTEROLOGÍA

### HEPATITIS VIRAL

*Emerson Useche  
Vanel Machuca  
Yanett L. Flores T.*

#### INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad infectocontagiosa producida por diferentes tipos de virus hepatotropos como los virus de la hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis Delta (VHD), hepatitis E (VHE), hepatitis G (VHG), hepatitis GB-virus C (VHGB-C), Epstein-Barr y citomegalovirus; todos son RNA virus, excepto el de la hepatitis B, que es un DNA virus. Existen otras entidades que cursan con un cuadro parecido a la hepatitis viral, las cuales deben ser diferenciadas y se analizarán en este capítulo (hepatitis autoinmune, tóxicas y las provocadas por el alcohol).

#### HEPATITIS POR VIRUS A

El virus de la hepatitis A pertenece al género hepatovirus de la familia picornavirus y es responsable del 45%-55% de las hepatitis virales agudas, particularmente en niños. Al igual que la hepatitis por virus E, es endemoepidémica, el contagio más frecuente es a través del agua o alimentos contaminados con heces y tiene un período de incubación corto (2 a 6 semanas). La presencia del virus en la sangre y heces ocurre al final del período de incubación, en la fase preictérica, y brevemente al inicio de la enfermedad, por lo que se considera que la fase contagiosa abarca desde 2 semanas antes de la

ictericia y elevación las enzimas hepáticas hasta 2 semanas, una vez que parece la ictericia. Los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A (anti-VHA) están presentes en la fase aguda de la enfermedad; los IgG aparecen después de la curación, persisten indefinidamente y ofrecen protección contra la reinfección por este virus. Clínicamente la hepatitis por virus A es semejante a la hepatitis por virus B (ver adelante), pero la hepatitis A es autolimitada, no progresa a la hepatitis crónica, curso benigno, asintomática en el 80% de los niños y 40% de los adultos, y muy raras veces se observan manifestaciones extrahepáticas; sin embargo, puede presentar diversas formas clínicas atípicas: hepatitis fulminante (1 de 10.000 casos), hepatitis colestásica o prolongada por más de 3 meses con notable ictericia y prurito, y la forma bifásica o recurrente, caracterizada por períodos de remisión de 4 a 15 semanas.

## HEPATITIS POR VIRUS B

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia hepadnavirus. La enfermedad predomina en drogadictos, homosexuales, inmunosuprimidos y pacientes bajo hemodiálisis crónica. El personal de salud se ha considerado también de alto riesgo; sin embargo, Cedeño y *col.* demostraron que no hay diferencia entre los trabajadores de salud de un hospital regional y el secretarial (exento de contacto con pacientes), hallazgos que sugieren una alta prevalencia de serología positiva en nuestras comunidades independientemente de la ocupación. Se calcula que un 3% que sufre pinchazos con material contaminado desarrolla la enfermedad. La infección del feto se presenta en el momento del parto (transmisión vertical) y no ocurre con la lactancia materna. El contagio más frecuente es por vía parenteral y las relaciones sexuales. El período de incubación es largo, de 2 a 6 meses, la viremia es reiterada, a largo plazo (meses) y no hay eliminación del virus por las heces.

Es importante destacar que el virus de la hepatitis B consta de varios serotipos, designados desde la A hasta la H, y que tienen variaciones epidemiológicas en cuanto a localización mundial. El genotipo F es prevalente en Suramérica (Venezuela, Colombia y Perú), el H en Centroamérica y el A en Brasil, diferencias étnicas que tienen que ver con el tipo de descendencia amerindia de nosotros en contraposición con los descendientes europeos. En cuanto al grado de patogenicidad y virulencia, el tipo C progresa más a cirrosis y hepatocarcinoma y el B a hepatitis crónica. En lo relativo a respuesta terapéutica al interferón, el genotipo B responde mejor que el C y el A mejor que el D.

El virus de la hepatitis se replica dentro del hepatocito y luego pasa al torrente sanguíneo, bien como virus o como partículas virales no infectantes. Posee una cubierta externa lipoproteica llamada antígeno de superficie (AgsHB); inmediatamente por dentro se encuentra el antígeno central del virus o *core* (AgcHB), un polipéptido de la superficie de la nucleocápsida, y, finalmente, un tercer antígeno denominado antígeno e (AgeHB), proteína soluble de la nucleocápsida y oculta dentro del *core*. En el interior del virus está la molécula de DNA y una enzima propia del virus, la *DNA-polimerasa*, necesaria para la replicación viral. Las partículas virales en la sangre son antigénicas y capaces de desencadenar la formación de anticuerpos; de ahí que se puedan detectar anti-AgsHB, anti-AgcHB y anti-AgeHB según el curso de la enfermedad.

Los hepatocitos infectados son blancos de ataque por los linfocitos T citolíticos CD8+, que terminan destruyendo la célula hepática. El grado de lesión del hígado va a depender por tanto del número de células infectadas, así como de la intensidad de la respuesta inmunológica. Si no hay respuesta inmunológica, el virus puede persistir en el hepatocito en una especie de “convivencia pacífica” y, por supuesto, asintomático, sin detectarse marcadores serológicos. La *inmunización natural* ocurre con una respuesta inmunológica normal, el virus entra en una fase de no replicación; la persona infectada se convierte en un “portador aparentemente sano” libre de alteraciones clínicas y de laboratorio, pero con serología positiva para anti-AgsHB y anti-AgcHB, con AgeHB negativo (indicador de replicación viral). Esta fase no replicativa, generalmente evoluciona favorablemente, pero puede reactivarse de nuevo y desencadenar hepatitis aguda, sobre todo si hay exposición a agresores hepáticos secundarios como alcohol, medicamentos, tóxicos y sobrerinfección por otros virus hepatotrópos (C y Delta). Tal reactivación, además de ocasionar hepatitis aguda o crónica, puede generar un hepatocarcinoma, es decir, que el estado de portador es un peligro latente que requiere observación, ya que no es una condición estática.

Los componentes virales también generan una reacción mediada por anticuerpos, la cual cumple un importante papel patogénico. Así, la formación de complejos inmunes parece ser responsable de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda (exantemas, angioedema, fiebre, artritis, glomerulonefritis y síndrome nefrótico). En efecto, se han encontrado depósitos de AgsHB, inmunoglobulinas y C3 en la membrana basal glomerular, así como en las arteriolas de pacientes con poliarteritis nudosa. La hepatitis viral aguda tiene

una histopatología similar en todas ellas, infiltrado panlobulillar de células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas), necrosis de hepatocitos, degeneración acidófila de los hepatocitos (cuerpos de Councilman), hiperplasia de las células de Kupffer, colestasis y conservación de la red de reticulina.

Actualmente se describen diferentes estados de infección que incluyen inmunización natural, vacunado, infección aguda temprana, infección aguda en resolución, infección crónica, baja infectividad e infección crónica alta infectividad (Tabla 32).

TABLA 32. DIFERENTES ESTADOS DE INFECCIÓN

ESTADOS DE INFECCIÓN	AgsHB	Anti-AgsHB	Anti-AgeHB IgG/IgM	AgeHB	Anti-AgeHB	DNA VHB	ALT
<b>Inmunización natural</b>	-	+	+/-	-	-	Bajo	-
<b>Vacunado</b>	-	+	-/-	-	-	-	-
<b>Infección aguda temprana</b>	+	-	+/+	+	-	Alto	+++
<b>Infección aguda en resolución</b>	+	-	+/+	-	+	Bajo	+ / ++
<b>Infección crónica baja infectividad</b>	+	-	+/-	-	+	Bajo	- / +
<b>Infección crónica alta infectividad</b>	+	-	+/-	+	-	Alto	+ / ++

**AgsHBs.** Es el primer marcador serológico que aparece e indica infección por VHB

**Anti-AgsHB.** Indica infección ya superada, con inmunidad protectora

**AgeHB.** No se detecta en suero. El **anti-AgeHB** está presente e indica infección (aguda si predomina IgM o crónica si abundan IgG).

**AgeHB.** Se detecta en el suero, denota actividad de la DNA polimerasa y elevación de DNA-VHB circulante (alta tasa de replicación viral). El **anti-HBe** tiene significado inverso

**Hepatitis B anictérica o infección subclínica.** Ocurre en el 65% de los pacientes expuestos al VHB. Se produce una elevación transitoria de las enzimas hepáticas y aparecen positivos el AgsHB, el anti-AgsHB y el anti-AgeHB como expresión de una respuesta inmunológica adecuada y que logra erradicar el virus antes de que se produzca una lesión suficientemente importante como para producir síntomas. Este tipo de infección explica la alta incidencia de anticuerpos contra el virus B en adultos sanos, así como la aparición de cirrosis posthepatitis sin evidencia de clínica previa.

**Hepatitis B aguda sintomática.** El hecho de ser sintomática expresa una respuesta inmunológica vigorosa, lo cual ocurre en el 25% de los pacientes infectados. Se presenta anorexia, astenia, náuseas, fiebre, artralgias y dolor en el hipocondrio derecho o epigastrio. El examen físico revela ictericia, hepatomegalia discreta y dolorosa y, ocasionalmente, artritis, linfadenopatías y, raras veces, esplenomegalia. Los exámenes de laboratorio muestran un recuento leucocitario normal con linfocitosis relativa y linfocitos atípicos, elevaciones marcadas de la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 600 U y generalmente más de 10 veces del valor normal. La bilirrubina puede alcanzar cifras hasta de 20 mg%, y aumentos mayores con elevación moderada de las enzimas se observan en la “hepatitis colestásica”. Usualmente no se prolonga el tiempo de protrombina, y si este ocurre hay que pensar en una hepatitis crónica reagudizada o una necrosis hepática extensa, de mal pronóstico.

La hepatitis aguda por VHB debe diferenciarse de las otras hepatitis virales agudas y de las hepatotóxicas. Durante la fase aguda se pueden detectar AgsHB, AgeHB y anti-AgcHB. El AgsHB desaparece cuando la hepatitis se resuelve, sin embargo, puede persistir alrededor de 6 meses. El anti-AgsHB se hace presente después de desaparecer el AgsHB, permanece positivo de por vida y confiere inmunidad al paciente. El anti-AgcHB y el anti-AgeHB pueden persistir positivos por años. La persistencia del AgeHB implica que existe replicación viral activa, por tanto es altamente contagiosa, y la aparición de anti-AgeHB indica que ha cesado la replicación viral y, por tanto, mejora el pronóstico del paciente y deja de ser contagiante. *En la práctica clínica, la fase activa de la enfermedad se determina con la positividad del AgsHB y del AgeHB y la curación con la positividad del anti-AgsHB y anti-AgeHB y lógicamente, negatividad del AgsHB y del AgeHB.*

**Hepatitis B crónica.** La inflamación y necrosis hepática crónica ocurre alrededor de 1% de los pacientes con hepatitis aguda por VHB; expresa una respuesta inmunológica moderada con destrucción parcial de los hepatocitos infectados sin lograrse la erradicación del virus por completo. De estos pacientes, un 10% a un 30% evoluciona años después a la cirrosis. Esta complicación es frecuente en el género masculino, edades tempranas de la vida, inmunosuprimidos y pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. Alrededor del 90% de los recién nacidos infectados (infección perinatal) desarrolla hepatitis crónica. Serológicamente, el AgsHB permanece positivo en sangre más allá de 6 meses, mientras que el anti-AgsHB es negativo y el AgeHB positivo. Sin embargo,

el mejor método para demostrar la replicación viral y el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma es la detección directa del DNA viral y de la *DNA polimerasa*.

La hepatitis crónica puede ser asintomática o cursar con discretas manifestaciones clínicas, inespecíficas o de curso insidioso. Se destacan cansancio fácil, astenia, anorexia, fiebre, dolor en el hipocondrio derecho e ictericia leve persistente o recurrente. Los exámenes de laboratorio revelan moderada elevación de las ALT, AST y la fosfatasa alcalina; el tiempo de protrombina se puede prolongar y existe un aumento constante de la bilirrubina entre 3 y 10 mg%.

La hepatitis B debe diferenciarse de otras formas de hepatitis crónica como la producida por coinfección de los virus B y Delta, hepatitis crónica por virus C, hepatitis crónica autoinmune tipos 1, 2 y 3 y la asociada a fármacos. En conclusión, el curso natural de la infección por hepatitis crónica es variable, desde un portador inactivo hasta una infección activa crónica progresiva que lleva a la cirrosis o hepatocarcinoma.

La hepatitis B crónica, llamada hepatitis de interfase o confluyente, se determina mediante la biopsia hepática, que se caracteriza por necrosis hepática en puentes; la formación de estos se debe a la necrosis amplia de las células hepáticas, su desaparición y el colapso de la red de reticulina. El puente, *per se*, está formado por retículo condensado, células inflamatorias y hepatocitos en degeneración que unen espacios portales adyacentes, espacios portales con venas centrolobulillares o estas venas entre sí. La lesión histológica definida como cirrosis consiste en fibrosis extensa, que rodea nódulos parenquimatosos (rosetas o pseudolóbulos) y altera la arquitectura normal del lóbulo hepático.

**Hepatitis B fulminante o atrofia aguda amarilla.** Es una necrosis hepática masiva, rara, caracterizada por una encefalopatía que aparece entre 1 a 4 semanas del inicio de la hepatitis y que lleva a la insuficiencia hepática con un 80% de mortalidad. En estos casos, la coinfección con el VHD se documenta aproximadamente en un tercio de los pacientes. Se observa un hígado blando y reducido de tamaño; la histología revela necrosis extensa, desaparición de los hepatocitos en la mayor parte de los lobulillos y colapso de la red de reticulina. El cuadro clínico consiste en encefalopatía hepática, sangrado, ascitis, edema, elevación marcada de la bilirrubina, AST, ALT y prolongación del TP. La hipoglicemia contribuye a aumentar la mortalidad y a contribuir a infecciones bacterianas sobreagregadas, así como a la falla de múltiples órganos. Sin embargo, los pacientes que sobreviven tienen una recuperación bioquímica

e histológica completa. Casos de hepatitis fulminante también pueden ser producidos por el virus de la fiebre amarilla y agentes tóxicos como el fósforo. El tratamiento consiste en soporte del medio interno en UCI, tratamiento de la encefalopatía hepática y, eventualmente, trasplante hepático.

## HEPATITIS POR VIRUS C

El virus de la hepatitis C tiene los mismos mecanismos de transmisión que el VHB. Es una hepatitis semejante a la B producida por un virus RNA de la familia de los *Flavivirus*. El período de incubación es igualmente de 2 a 6 meses. La vía de transmisión parenteral es la más frecuente, a través de transfusiones de hemoderivados y en el intercambio de jeringas en drogadictos y tatuajes. La transmisión perinatal y sexual es poco probable (5%) por pinchazos accidentales 3% y por lactancia materna nula. Son responsables de más del 90% de las hepatitis postransfusionales y de un 40% de la hepatitis crónica y cirrosis. Los pacientes postransfusionales y de un 40% de la hepatitis crónica y cirrosis. Los pacientes pueden ser asintomáticos, 20% oligosintomáticos (fatiga, anorexia, artralgias y dolor en el hipocondrio derecho) y del 10 a 20% cursa con ictericia moderada (~4 g%). La enfermedad aguda fulminante es rara (0.1%) y alrededor de un 85% evoluciona hacia una hepatitis crónica con moderada elevación de las aminotransferasas y, en ocasiones compromiso extrahepático (crioglobulinemia tipo II, glomerulonefritis membranoproliferativa y porfiria cutánea tarda). El pronóstico de la enfermedad es peor en hombres mayores de 40 años que ingieren alcohol, particularmente si tienen coinfección con virus de la hepatitis B o con el VIH. La mortalidad de la hepatitis aguda por VHC oscila entre 1%-5% y actualmente no hay vacunas para combatirla.

La infección se diagnostica por la presencia de anticuerpos anti-VHC, pero que no distinguen la etapa de la enfermedad (si es aguda, resuelta o crónica). Este examen debe ser confirmado con el RNA viral mediante la PCR. En cuanto a la historia natural de la hepatitis por virus C, un grupo de personas pueden estar infectado por décadas sin producir afectación del hígado, pueden pasar períodos largos de tiempo con aminotransferasas normales y alteraciones histológicas mínimas. En otros sujetos infectados, la afección es menos benigna y se caracteriza por ser un proceso que evoluciona lenta pero inexorablemente. En líneas generales, en los primeros años se presenta como una hepatitis crónica de actividad leve, a los 10 años ya existe generalmente hepatitis crónica de mayor severidad, a los 20 años desarrollan cirrosis y a los 30 años hepatocarcinoma. La hepatitis crónica por virus C se asocia con una elevación leve a moderada

< 1:80 de los títulos de AAN (10-20%), positividad del factor reumatoide y antimúsculo liso (20-25%).

## HEPATITIS POR VIRUS DELTA

El virus de la hepatitis Delta (VHD), único miembro del género *Deltavirus*; es un RNA virus defectuoso o incompleto que requiere obligatoriamente la infección simultánea (coinfeción) o ya infectado (sobreinfección) con el VHB u otro hepadnavirus para reproducirse y expresarse en el hepatocito. Los virus de la hepatitis C y Delta tienen los mismos mecanismos de transmisión que el VHB, además de iguales mecanismos inmunológicos y las mismas características clínicas de la hepatitis B. Un porcentaje significativo puede evolucionar a una hepatitis crónica. La profilaxis consiste en vacunar contra el VHB y el tratamiento consiste en interferón pegilado por 12 meses.

## HEPATITIS AUTOINMUNE

Es una enfermedad de causa desconocida que afecta preferentemente al género femenino, especialmente en la adolescencia y el climaterio, sin tratamiento, tiene una mortalidad de 40% a los 6 meses. Se asocia a los alotipos HLA-DR3, DR4 y a otros tipos de enfermedades autoinmunes, particularmente tiroiditis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, anemia hemolítica, esclerosis sistémica y vasculitis. Los síntomas recuerdan al lupus eritematoso sistémico, razón por la que anteriormente se le llamó hepatitis "lupoide". El curso clínico puede ser asintomático, leve, insidioso, agudo y/o fulminante, indistinguible de una hepatitis viral aguda. La constelación de manifestaciones combina fatiga, artralgas o artritis, erupción máculopapular, pleuritis, pericarditis, glomerulonefritis, anemia, aumento de las aminotransferasas y la bilirrubina, hipergammaglobulinemia policlonal, presencia de AAN (patrón homogéneo), anticuerpos (antimitocondriales, contra el músculo liso y antitiroideos). Se han descrito los siguientes tipos: La *hepatitis autoinmune tipo 1 "lupoide"* es la forma más común; tiene una frecuencia bimodal entre los 10 a 20 años y entre los 45 a 70 años de edad; cursa con positividad de los AAN y de los anticuerpos contra el músculo liso y anticuerpos antiactina. La *hepatitis autoinmune tipo 2* ocurre en la edad pediátrica (entre los 2 y 14 años de edad); se caracteriza por anticuerpos microsomales contra hígado/riñón tipo 1 (anti-LKM1) y ANCA. Algunos autores reconocen dos tipos adicionales de hepatitis autoinmune, una conocida como tipo 3, la cual no se diferencia en sus características de la tipo

1 pero tiene la particularidad de presentar un autoanticuerpo dirigido contra el antígeno soluble hepático (anti-SLA), y la hepatitis autoinmune criptogenética que es igual a la tipo 1 en sus manifestaciones clínicas, que sin embargo se caracteriza por presentar negatividad de los autoanticuerpos.

En la hepatitis crónica autoinmune, la biopsia hepática revela una hepatitis interfaz o necrosis segmentaria, infiltrados necroinflamatorios linfocitarios (T) y de células plasmáticas, formación de rosetas, fibrosis hasta formación de puentes, pseudolóbulos regenerativos y cirrosis hepática.

El tratamiento consiste en corticoesteroides por tiempo indefinido; se debe iniciar con prednisona, 0,5 mg/Kg/día VO y reducir progresivamente hasta lograr una remisión con la mínima dosis. Se puede asociar la azatioprina, 1-2 mg/kg/día VO, tratando de conseguir la menor dosis efectiva, según la evolución clínica. La tasa de remisión inducida por la terapia inicial es de 80%. La respuesta bioquímica, ocurre generalmente dentro de 1 a 3 meses. Una reducción inicial de la prednisona puede hacerse a las 4 a 8 semanas si las aminotransferasas llegan a la normalidad. La mejoría histológica coincide con la mejoría bioquímica mientras que los niveles de anticuerpos no van en paralelo con la actividad de la enfermedad y no debe ser usado como indicador de actividad. Las recaídas ocurren a los 15-20 meses tras retirar la terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes con cirrosis hepática, demostrada al inicio. Muchos pacientes pueden ser mantenidos con bajas dosis de prednisona (5-10 mg) con o sin azatioprina (50-150 mg). La falla al tratamiento ocurre en el 20% de los casos, especialmente en los siguientes grupos: cirrosis establecida, enfermedad iniciada desde joven, larga duración de la enfermedad antes de iniciar la terapia y los fenotipos HLA-B8 y/o HLA-DR3. Como alternativa terapéutica se usa la 6-mercaptopurina y la ciclosporina. En casos refractarios al tratamiento médico se plantea el trasplante hepático.

## HEPATITIS TÓXICA

Puede ser por un tóxico directo o bien por predisposición idiosincrática. En el primer caso, la sustancia ataca directamente o por medio de uno de sus metabolitos al hepatocito; está relacionada con la dosis, ocurre en la mayoría de los individuos expuestos y se manifiesta en los días siguientes a su exposición; son ejemplos tetracloruro de carbono, paraquat, fósforo, arsénico, acetaminofen (paracetamol), metotrexate y 6-mercaptopurina. La forma idiosincrática se debe a una susceptibilidad específica del huésped, afecta solo a una minoría de los

individuos expuestos, no depende de la dosis, puede ocurrir en cualquier momento de la exposición y está mediada por mecanismos inmunológicos. En este tipo se describe la hepatitis por metildopa, isoniazida, halotano, difenilhidantoína, carbamazepina, lamotrigina, anticonceptivos orales, ketoconazol, metiltestosterona y clorpromazina. Casos con evolución a la cirrosis se han observado con el uso de metildopa, isoniazida y el laxante oxifenisatina. En general, el tratamiento consiste en suspender el agente agresor y el tratamiento de soporte.

## HEPATITIS POR ALCOHOL

Hay tres formas de presentación de la enfermedad hepática alcohólica, las cuales tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes: hígado graso alcohólico, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica. En la hepatitis alcohólica hay evidencia de inflamación hepática y puede presentarse como una enfermedad aguda durante una ingesta prolongada y abundante de licor, y menos frecuentemente puede ser descubierta cuando se hace una biopsia hepática en un paciente alcohólico asintomático con alteraciones bioquímicas en los exámenes de laboratorio. Clínicamente hay dolor abdominal, náuseas, vómitos, ictericia y una hepatomegalia discretamente dolorosa. Puede haber fiebre en ausencia de infección, lo que puede confundirse con una colecistitis aguda. La hepatitis alcohólica se puede desarrollar sobre un hígado graso o sobre una cirrosis instaurada. Los cambios de laboratorio en esta hepatitis demuestran que las aminotransferasas se elevan en una relación AST a ALT de 2 a 1, a diferencia de la mayoría de hepatopatías, en las cuales, la relación es a favor de la ALT. La ALT no se eleva tanto debido a la deficiencia de *piridoxal 6 fosfato* inducida por el alcohol. Generalmente, las aminotransferasas no se elevan por encima de 400 UI/L, y si sobrepasan este valor hay que pensar en otras causas de hepatitis. La gamma glutamil transpectidasa, aunque no es específica, se encuentra usualmente elevada en la hepatitis alcohólica (enzima termómetro del alcohólico). Suele observarse también hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, leucocitosis e hipokalemia. La biopsia hepática es importante para aclarar el diagnóstico; se observa degeneración hidrópica del hepatocito, necrosis hepatocelular a predominio centrolobulillar, inclusiones citoplasmáticas de material hialino (inclusiones de Mallory), reacción inflamatoria de polimorfonucleares y fibrosis perisinusoidal. El tratamiento se basa fundamentalmente en la abstinencia del alcohol. Se han usado los corticoesteroides a la dosis de 40 mg/día por un

mes (reducirlos progresivamente) en pacientes complicados con encefalopatía hepática y colestasis severa, con una mejor y más rápida convalecencia; como alternativa, la pentoxifilina, 400 mg Vo TID por un mes. También debe darse soporte nutricional, vitaminas liposolubles y algunos autores recomiendan la lecitina de soya.

## TRATAMIENTO

En vista de que el tratamiento de la hepatitis viral es eminentemente sintomático, con excepción de la hepatitis crónica activa, es sumamente importante tomar en cuenta las medidas preventivas. El tratamiento médico más notable y controversial se presenta en las hepatitis B y C crónicas; los pacientes con mayores probabilidades de responder al tratamiento son los menores de 45 años, género femenino, infección reciente (2 a 5 años), inmunocompetentes, HIV negativo, buena función renal, cifras de aminotransferasas elevadas, carga viral baja y biopsia hepática con predominio de actividad inflamatoria y, preferiblemente, sin evidencia de cirrosis. Las experiencias más importantes consisten en el uso del interferón y medicamentos antivirales.

## MEDIDAS PREVENTIVAS

**Medidas generales.** La conducta ante un paciente con hepatitis depende del agente etiológico y de la evolución de la enfermedad. La terapéutica de la hepatitis viral aguda (A, B, Delta y C) es esencialmente inespecífica y sintomática: restricción relativa de la actividad física, dieta rica en carbohidratos y analgésicos. Son sumamente importantes las medidas preventivas de aislamiento: mantener separados los utensilios de comida, eliminar las excretas y secreciones en retretes aislados, evitar el contacto con la saliva y el semen de las personas infectadas. El personal de salud que trata estos enfermos debe lavarse las manos después de examinar al enfermo, evitar pinchazos con agujas o bisturíes, no manipular secreciones o sangre y usar guantes y batas protectoras para manipular los fluidos orgánicos, sobre todo si existen heridas en las manos. Para el lavado de manos y utensilios es útil el empleo de hipoclorito de sodio al 5% (lejía común, diluida en agua, al 10%). Es necesario el uso de preservativos de latex en la fase de contagio de la hepatitis y su uso continuo en personas promiscuas.

Es necesario identificar el agente etiológico, pues de eso depende que se sigan manteniendo ciertas medidas de control. En la hepatitis por virus A, generalmente

se mantiene bajo control de aislamiento para evitar la transmisión fecal-oral, dos semanas antes de aparecer la ictericia y dos semanas después; los pacientes no requieren biopsia ni control clínico periódico, a no ser que exista la duda de la causa o una evolución atípica. En la hepatitis aguda B, C y Delta se toman las medidas que eviten el contacto parenteral con sangre del paciente y la protección sexual con preservativos de latex. En caso de evolucionar a una hepatitis crónica se recomienda el seguimiento con los marcadores inmunológicos y la biopsia hepática periódica, sobre todo si los pacientes van a ser sometidos a tratamiento antiviral.

**Vacunas específicas.** Actualmente existen disponibles vacunas para la inmunización activa contra la infección por el virus de la hepatitis B y A. La *vacuna para prevenir la hepatitis B* se prepara con la proteína S de la envoltura, el principal componente del antígeno de superficie del virus (AgsHB); por tanto, las personas vacunadas exhiben como marcador serológico solamente un anti-AgsHB positivo. Reduce la incidencia de hepatitis en un 90%; la protección se inicia después de la segunda dosis y la inmunidad se reduce en un 50% a los 10 años. No ofrece beneficio en los pacientes que han padecido la enfermedad y se han curado. Se debe usar en personas consideradas de alto riesgo (niños que nacen de madres AgsHB positivas, personal médico y paramédico, odontólogos, personal de laboratorio, sobre todo de hematología (Banco de sangre), personal y pacientes en programas de hemodiálisis, homosexuales y promiscuos sexuales). Para la aplicación de la vacuna es necesario como requisito que el AgsHB y el antiAgsHB sean negativos. Existen dos tipos de vacunas, una derivada de partículas virales inactivas provenientes del plasma de portadores sanos crónicos de AgsHB y otra de partículas de AgsHB obtenidas del DNA recombinante (Recombivax-HB, Engerix-B y Heberbiovac). La dosis inicial de Recombivax-HB para el adulto es de 1 ml (10 µg de proteína antigénica de superficie) intramuscular en la región deltoidea; se repite dos veces, la segunda al mes y la tercera a 6 meses de la segunda. La dosis de Engerix-B, para el adulto es de 1ml (20 µg), se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses y a los 9 y 12 meses se solicita el antiAgsHB. Actualmente no se usa vacuna contra el VHC debido a la heterogeneidad del genotipo y la celeridad con que este virus evade los anticuerpos neutralizantes debido a la rapidez de sus mutaciones.

La *vacuna para prevenir la hepatitis A* se obtiene de virus inactivados con formol, provenientes de cultivos celulares. Un 95% de los adultos desarrolla inmunidad al mes de la primera dosis, se produce protección a los 18 días y dura alrededor de 10 años. Hay dos vacunas similares, Havrix y Vaqta, que tienen

como efecto colateral reacción local, fiebre, raras veces anafilaxia, y síndrome de Guillain-Barré. Para niños mayores de 1 año, la dosis de Havrix es de 0.5 ml IM (Havrix 0.5 ml=720 unidades de enzimoimmunoanálisis o ELU. Vaqta 0.5 ml= 25 U) y repetirla a los 6 meses (mayores de 19 años se duplica la dosis).

**Inmunización pasiva.** Cuando hay posibilidad inminente de contagio se recomienda la inmunoglobulina (Ig) específica contra la hepatitis A (IgHA) en dosis única de 0,02 ml/kg IM antes de exponerse y dentro de las 2 primeras semanas de la exposición; protege inmediatamente y hasta por 3 meses, en un 85%. Debido a la posibilidad de desarrollar una hepatitis A fulminante se debe emplear en personas que viajan a zonas endémicas, niños expuestos a brotes periódicos en la comunidad, homosexuales, drogadictos y personas mayores de 50 años con alguna hepatopatía. Puede administrarse también después de la vacuna en personas que viajan a zonas de alto riesgo. La inmunoglobulina para hepatitis B (IgHB) contiene títulos altos de anticuerpos y resulta efectiva para la inmunización pasiva si se administra profilácticamente o a las pocas horas de haber contraído el contagio y menos de 14 días. Si el individuo continúa sometido a riesgo de infección se puede administrar conjuntamente la vacuna contra la hepatitis B. Está indicada en contactos sexuales con personas que presenten el cuadro clínico agudo, en recién nacidos de madre AgsHB+ y en personal médico y paramédico con heridas accidentales por instrumentos contaminados con sangre positiva para AgsHB. La dosis es de 0.06 ml por Kg IM.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEPATITIS B

El éxito de la terapia de la hepatitis B crónica se basa en erradicar el virus, lo cual se demuestra por la desaparición de los marcadores AgsHB, AgeHB y, positividad de los antiAge y antiAgsHB, respuesta virológica (HB-DNA < 2.000 UI/ml) y DNA-polimerasa; además, la mejoría de la función hepática determinada por las enzimas (ALT normal) y la biopsia.

Tradicionalmente se ha usado el interferón, tres análogos nucleósidos (lamivudina, entecavir, telbivudina y ribavirina) y dos análogos nucleótidos (adefovir y tenofovir); sin embargo, continuamente aparecen nuevos antivirales que intentan mejorar la efectividad, resistencia, interacción medicamentosa y tolerabilidad.

**Interferón  $\alpha$  2b.** Es una glicoproteína producida por los linfocitos (B y T) y leucocitos como respuesta a las infecciones virales, por lo cual es un medio de defensa

celular muy importante. El interferón previene la entrada del virus a la célula del huésped, inhibe la replicación viral, aumenta la respuesta de las células T y realza los antígenos 1 HLA de la membrana del hepatocito. Los efectos colaterales más importantes son irritabilidad, manifestaciones “gripales”, fatiga, fiebre, mialgias y alopecia. Lamentablemente, algunos pacientes no toleran el interferón debido a los efectos colaterales, que pueden ser severos, y debe suspenderse en caso de supresión de la médula ósea, trastornos psiquiátricos, depresión, convulsiones, insuficiencia renal y exacerbación de la hepatitis. Para la hepatitis B se ha obtenido hasta un 40% de remisión y una respuesta sostenida de un 25 a 40%. La dosis es de 5 millones SC semanal o 10 millones SC 3 veces por semana por 6 a 12 meses; se debe hacer un seguimiento de las enzimas hepáticas, AgsHB, AgeHB y VHB-DNA al principio, durante el tratamiento y 6 semanas después de haberlo terminado. También se utiliza una variante pegilada del interferón (unión con polietilenglicol) de vida media más prolongada, el interferón pegilado a2a, que se indica a la dosis de 180 µg semanales, y el a2b de 1 a 1.5 µg/Kg semanal, ambos por 12 meses.

Los análogos nucleósidos (lamivudina, entecavir, telbivudina y ribavirina) y los análogos nucleótidos (adefovir y tenofovir) son inhibidores de la *transcriptasa* reversa (DNA polimerasa). De este grupo, los más potentes en efectividad antiviral y los menos generadores de resistencia son el entecavir y el tenofovir, los cuales pueden indicarse como monoterapia de primera línea.

**Lamivudina.** Ofrece una respuesta de hasta el 30% de disminución notable de la carga viral; tiene como efecto colateral acidosis láctica y esteatosis hepática. Se utiliza de segunda línea, a dosis de 100 mg VO OD hasta por un año. Es menos costosa que el resto del grupo pero tiene alta posibilidad de generar resistencia a través del tiempo.

**Entecavir.** Es un inhibidor análogo de la guanosina, que ha demostrado ser superior a lamivudina en dosis de 0,5 mg/día; aumentar a 1 mg en caso de resistencia a la lamivudina. No está exento de efectos colaterales, sobre todo si se suspende antes de concluir el tratamiento (por un año), puede empeorar la hepatitis, además de producir vómitos, diarrea, somnolencia, fatiga y erupción.

**Telbivudina.** Análogo nucleósido de la citosina, potente inhibidor de la replicación viral que se emplea a 600 mg VO día. Igualmente genera resistencia, aunque menos que la lamivudina.

**Adefovir.** Un análogo nucleótido inhibidor de la DNA polimerasa, empleado a dosis óptima de 10 mg/día; dosis mayores son nefrotóxicas.

**Tenofovir.** Análogo nucleótido igual que el adefovir, pero más potente y menos costoso. Ampliamente indicado en el tratamiento de pacientes con infección por VIH, así que está doblemente indicado cuando hay coinfección con ese virus. La dosis usual es la de 300 mg VO/día.

**Ribavirina.** Es un nucleósido sintético que inhibe *in vitro* el crecimiento de los virus ADN y ARN. En el VHC, su efecto antiviral se produce induciendo una mutación viral severa; disminuye la replicación viral e inhibe las reservas de guanosina. Puede producir anemia macrocítica, alteraciones neurológicas, aumento de la bilirrubina, hierro y ácido úrico. No se recomienda durante el embarazo por su capacidad teratogénica. La dosis es de 400 mg VO TID por 6 a 12 meses.

Se debe intentar el tratamiento en pacientes con inflamación crónica demostrada (inclusive cirrosis), función hepática compensada y marcadores virales circulantes (Tabla 33).

TABLA 33. ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA DE LA HEPATITIS B

AgeHB	VHB-DNA >20.000 UI/ml	ALT	Cirrosis	Conducta y duración
+	+	<2 LN	No	No tratar/observación
+	+	>2 LN	No	Interferón (6-12 m) entecavir (>1 año) o tenofovir (>1 año)
-	+	>2 LN	No	Interferón (12 m) entecavir (>1 año) o tenofovir (>1 año)
-	-	Normal	Si/No	Compensada (no tratar) y, depende de otros factores Descompensada (tratar y trasplante)
+/-	+	>2 LN	Si	Compensada (interferón, entecavir, tenofovir) Descompensada (entecavir / adefovir indefinido) Pre y postrasplante de hígado (lamivudina, entecavir, adefovir)

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEPATITIS C

El 80% de los pacientes con hepatitis C aguda progresa a la cronicidad, de estos, un 20-30% desarrolla cirrosis. El objetivo del tratamiento de la hepatitis C crónica es prevenir la cirrosis y en los pacientes con cirrosis evitar la descompensación y aparición de un hepatocarcinoma. Varios estudios han demostrado la utilidad del interferón en la fase aguda de la hepatitis C, con reducción de la cronicidad de un 30 a 70%. En la hepatitis C crónica, además del tratamiento básico con interferón pegilado más ribavirina, se están usando antivirales más específicos, sobre todo para pacientes que fallan a la terapia inicial o no respondedores.

A continuación se describen las recientes combinaciones antivirales para el tratamiento de la hepatitis C, según la Guía de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL. 2014) y American Association for the Study of Liver Disease (AASLD. 2011). Seguidamente, las recomendaciones para pacientes que nunca fueron tratados con interferón y el retratamiento de pacientes ya tratados con interferón pegilado y ribavirina.

### GUÍA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO (EASL). TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (2014)

1. Interferón pegilado + sofosbuvir + ribavirina (A1)
2. Interferón pegilado + simeprevir + ribavirina (A1)
3. Interferón pegilado + daclatasvir + ribavirina (B1)
3. Sofosbuvir + ribavirina (B2)
4. Sofosbuvir + simeprevir (B1)
5. Sofosbuvir + daclatasvir (B1)

#### **Genotipo 1**

1. Interferón pegilado + sofosbuvir + ribavirina por 3 meses (A1)
2. Interferón pegilado + simeprevir + ribavirina por 3 meses. Para pacientes no tratados antes y recidivantes seguir por 3 meses más con interferón pegilado + ribavirina (A1)
3. Interferón pegilado + simeprevir + ribavirina por 3 meses, seguida de interferón pegilado + ribavirina por 9 meses (B1)
4. Sofosbuvir + simeprevir por 3 meses. Se puede añadir ribavirina en no respondedores y cirróticos (B1)

5. Sofosbuvir + daclatasvir por 3 meses en no tratados; 9 meses en ya tratados (se puede añadir ribavirina en no respondedores y cirróticos (B1)
6. Interferón pegilado + daclatasvir + ribavirina (solo engenotipo 1b) por 3 meses, seguido por 3 meses de interferón pegilado + ribavirina (B2)
7. Sofosbuvir + ribavirina por 6 meses, solo para los intolerantes al interferón pegilado

**Genotipos 1 y 4:** sofosbuvir + ledispavir en pacientes tratados o no previamente, inclusive con cirrosis por 3 a 6 meses o, simeprevir por 3 meses + daclastavir (tiempo no definido)

#### **Genotipo 2**

1. Sofosbuvir + ribavirina por 3 meses (A1). En cirróticos y ya tratados se aumenta a 4-5 meses (B1)
2. Interferón pegilado + sofosbuvir + ribavirina por 3 meses para pacientes con cirrosis y tratados previamente.

#### **Genotipo 3**

1. Sofosbuvir + ribavirina por 6 meses (A2); no recomendado para pacientes ya tratados o con cirrosis (A2)
2. Interferón pegilado + sofosbuvir + ribavirina por 3 meses (A2)
3. Sofosbuvir + daclatasvir por 3 meses para pacientes “naive” y 6 meses para ya tratados (B1). En no respondedores y cirróticos se puede añadir ribavirina.

#### **Genotipo 4**

1. Interferón pegilado + sofosbuvir + ribavirina por 3 meses (B1)
2. Interferón pegilado + simeprevir + ribavirina por 3 meses. Para pacientes “naive” y recidivantes, seguir con interferón pegilado + ribavirina por 3 meses (B1)
3. Interferón pegilado + simeprevir + ribavirina por 3 meses. Para pacientes respondedores parciales y respondedores nulos, interferón pegilado + ribavirina por 9 meses (B1)
4. Interferón pegilado + daclatasvir + ribavirina por 6 meses (B1).
5. Sofosbuvir + ribavirina por 6 meses para pacientes intolerantes al interferón pegilado (C2)
6. Sofosbuvir + simeprevir por 3 meses en no tratados antes y 6 meses en tratados (se puede añadir ribavirina en no respondedores y cirróticos (B2).

**Genotipos 5 y 6:** interferón pegilado + ribavirina + sofosbuvir por 3 meses (B1). Para no tolerantes al interferón, sofosbuvir + ribavirina por 6 meses (C2).

**Dosis:** Sofosbuvir: 400 mg VO OD, ledispavir: 90 mg VO OD, simeprevir: 150 mg VO OD, daclatasvir: 60 mg VO OD, boceprevir 800 mg VO TID y telaprevir 750 mg VO TID.

### AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE (AASLD). TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON BOCEPREVIR Y TELAPREVIR (2011)

El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina se continúa de la misma forma por un período de 12 meses para los genotipos 1, 4, 5 y 6 y por 6 meses para los genotipos 2 y 3. Los *inhibidores de proteasas* boceprevir y telaprevir (usados para el genotipo 1 y no en los 2 o 3) no se utilizan como monoterapia y no sustituyen la combinación interferón-ribavirina, de manera que cuando el tratamiento esté indicado debe ser una terapia triple.

### RECOMENDACIONES PARA PACIENTES QUE NUNCA FUERON TRATADOS CON INTERFERÓN

1. El interferón pegilado y la ribavirina se mantienen desde la primera semana por 7 meses o 1 año dependiendo de la respuesta en los primeros 3 meses. Los pacientes sin cirrosis que a los 2 y 6 meses tienen una carga viral indetectable, se considera tratarlos solo por 7 meses. Si, luego, estos pacientes presentan a los 3 meses una carga viral superior a 1.000 UI/ml o si a los 6 meses tienen cualquier carga viral, se debe interrumpir el tratamiento porque no existe posibilidad de éxito.
2. La combinación interferón pegilado, ribavirina y telaprevir debe iniciarse simultáneamente y seguirla por 3 meses; luego, continuar con interferón pegilado y ribavirina por 3 a 9 meses según la respuesta que se presente en las primeras semanas. En pacientes sin cirrosis, tratados con esta combinación, que a los 3 meses tengan una carga viral indetectable, se considera el tratamiento por solo 6 meses; si al primer o tercer mes presentan un resultado de carga viral superior a 1.000 UI/ml o si al mes 6 se encuentran con cualquier carga viral, se debe interrumpir el tratamiento porque no existe posibilidad de respuesta. Pacientes con cirrosis tratados con esta combinación deben recibir tratamiento durante 12 meses.

**Recomendaciones para el retratamiento de pacientes ya tratados con interferón pegilado y ribavirina.** Los pacientes que han recibido este tratamiento deben ser divididos en tres categorías para saber cuál retratamiento usar con interferón pegilado, ribavirina más inhibidores de proteasas.

*Respondedores nulos.* Son pacientes que a los 3 meses de ser tratados con interferón pegilado y ribavirina no logran un descenso de la carga viral de, por lo menos, 2Log

*Respondedores parciales.* Son pacientes que a los 3 meses del tratamiento logren reducir la carga viral superior a 2 Log pero que a los 6 meses su carga viral aún permanece detectable (positivos)

*Pacientes recidivantes.* Son pacientes que llegan indetectables al final del año de tratamiento, pero a los seis meses después de finalizado la carga viral vuelve a ser detectable.

El retratamiento combinado con interferón pegilado, ribavirina más boceprevir o telaprevir se recomienda para pacientes respondedores parciales y recidivantes previamente tratados con interferón pegilado y ribavirina (no en respondedores nulos). Si con esta combinación, a los 3 meses, los pacientes presentan una carga viral superior a 1.000 UI/ml, se interrumpe el tratamiento porque existe la posibilidad de desarrollar resistencia antiviral.

## REFERENCIAS

- CEDENO JR. El Personal de Salud en Venezuela. Un grupo de alto riesgo de Hepatitis B? Antibióticos e Infección. 2002; 10 (2):75-81.
- CZAJA A, FRIESE D. American Association for the study of liver Disease: diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology 2002; 36: 479-97.
- GHANY MG, ET AL. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology. 2009; 49: 1365.
- EASL-April 2013 Revised Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Hepatitis B. J Hepatol. 2012; 57:167-185.

- EASL. Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; 60: 392-420.
- LIANG TJ AND GHANY MG. Current Therapy and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2013; 368:1 907-1917.
- MACHADO I, FORTES MP, VARGAS-LOVELLE B. Y COL. Elevada circulación del genotipo F del virus de La hepatitis B en población infectada urbana no migratoria y migratoria de Venezuela. *GEN.* 2011; 65 (2): 105-107.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Management of hepatitis B. *Hepatology.* 2009; 49 (Suppl 5): S1.
- RIZZETTO M. HEPATITIS D: thirty years after. *J Hepatol.* 2009; 50: 1043.
- SOZA A. Hepatitis autoimmune. *Gastr Latinoam.* 2007; 18: 193-197.
- THOMAS D, SEEFF LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005; 9:383.

# CIRROSIS HEPÁTICA

*José Ernesto Moros Guédez*

*Antonio Franco Useche*

*Vanel Machuca*

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica e irreversible en la cual hay una destrucción difusa del parénquima hepático, procesos regenerativos, aumento del tejido conectivo y formación de nódulos de regeneración (pseudolóbulos). Estas alteraciones llevan a una insuficiencia hepática y resistencia a la libre circulación de la sangre proveniente de la vena porta que lleva a la hipertensión portal por encima de 10 mm de Hg (VN= 5-10 mmHg). Otros factores como la vasodilatación esplácnica y el aumento del flujo sanguíneo portal contribuyen también a la producción de la hipertensión portal y sus dos grandes complicaciones, *várices esofágicas* y *ascitis*. Las principales causas de muerte de los pacientes cirróticos son el sangrado de las *várices esofágicas*, la encefalopatía hepática, la peritonitis espontánea y el síndrome hepatorenal.

La clasificación de la cirrosis puede hacerse desde el punto de vista morfológico (macronodular, micronodular y mixta) y desde el punto de vista etiológico (alcohólica, posthepatitis viral, obstrucción biliar, obstrucción del flujo venoso, hemocromatosis, autoinmune). En nuestro medio, los tipos más frecuentes de cirrosis son la alcohólica, la postnecrótica (hepatitis viral o por medicamentos), la cardíaca y la biliar (primaria y secundaria). El proceso patológico debe ser visto como una vía final común de muchos tipos de daño hepático crónico.

El hígado normal tiene un componente epitelial (hepatocitos), un revestimiento endotelial (células endoteliales), macrófagos tisulares (células de Kupffer), células *natural killer* (NK) y células mesenquimatosas perivasculares, llamadas células estrelladas, que constituyen las células fibrogénicas

fundamentales. Se han hecho muchas investigaciones para comprender los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de la fibrosis hepática. Las células estrelladas activadas son el principal tipo celular responsable de la producción de colágeno I, proteína clave implicada en el desarrollo de la fibrosis hepática. Tras un estímulo fibrogénico, las células estrelladas se transforman en células activadas productoras de colágeno tipo I (matriz extracelular). La activación de las células estrelladas está mediada por factores que liberan los hepatocitos y las células de Kupffer dados por óxido nítrico, citoquinas, factores de crecimiento y metabolitos de la *ciclooxigenasa* y *lipooxigenasa*; estos factores tienen efectos paracrinos esenciales en el medio hepático, como inhibir la activación y la proliferación de las células estrelladas y la producción de colágeno de tipo I, paso crucial para prevenir la fibrogenesis hepática y detener así un proceso final del daño hepático como la cirrosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son semejantes cualesquiera que sea su etiología. Los síntomas más frecuentes son debilidad, fatiga, anorexia, ictericia, pérdida de la libido y esterilidad. Puede cursar con una gran variedad de signos, sin embargo, es frecuente observar pacientes cirróticos con escasos estigmas de la enfermedad, por ej., con una esplenomegalia o várices esofágicas aisladas. Los hallazgos físicos consisten en una hepatomegalia firme, irregular, no dolorosa y de borde romo, estigmas de hepatopatía crónica como telangiectasias en la cara anterosuperior del tórax, eritema en la región hipotenar de la palma de la mano, contractura de Dupuytren, dedos en palillo de tambor, ginecomastia, distribución feminoide del vello pubiano, caída del vello axilar y torácico, atrofia testicular e hiperplasia parotídea. En la mujer son frecuentes irregularidades menstruales, amenorrea y esterilidad.

Cuando se establece la *hipertensión portal* se observa ascitis, esplenomegalia firme no dolorosa y signos de circuitos portocava como várices gastroesofágicas, gastropatía hipertensiva, hemorroides internas y red venosa colateral en las paredes abdominal y torácica. El sangrado de las várices esofágicas es una causa frecuente que desencadena la encefalopatía hepática, con desenlace fatal en un gran número de pacientes cirróticos. La hipertensión portal es convenientemente dividida sobre la base de si la obstrucción del flujo ocurre antes, en, y/o más allá del sinusoides hepático (presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal). Las causas de la hipertensión portal aparecen en la tabla 34.

TABLA 34. CAUSAS DE HIPERTENSIÓN PORTAL

<b>Secundaria a un aumento de la resistencia del flujo sanguíneo</b>	
1. Prehepática (presinusoidal)	
➤	Idiopática, compresión por un tumor, trombosis venosa portal (Policitemia vera, hemoglobinuria paroxística nocturna, traumatismo e idiopática)
2. Hepática	
➤	Presinusoidal
	➤ Fibrosis congénita, enfermedades mieloproliferativas, sarcoidosis, schistosomosis, enfermedad de Wilson
➤	Sinusoidal y postsinusoidal
	➤ Cirrosis, hepatitis, enfermedad venooclusiva
3. Posthepática (postsinusoidal)	
➤	Insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva, síndrome de Budd-Chiari
<b>Secundaria a un aumento del flujo venoso portal</b>	
➤	Fístula arteriovenosa, sarcoidosis

La *encefalopatía hepática* se debe al aumento sérico de amonio, ácidos grasos, mercaptanos y aminoácidos aromáticos, que actúan como falsos neurotransmisores. Estos productos tóxicos son derivados del metabolismo de sustratos nitrogenados en el intestino, los cuales, al entrar en la circulación portal, no son metabolizados en el hígado cirrótico debido a que pasan a la circulación general por cortocircuitos anatómicos y funcionales; por esta razón se denomina encefalopatía portosistémica como sinónimo de encefalopatía hepática. El paciente presenta alteraciones del humor y la personalidad, deterioro progresivo de la conciencia, rigidez, hiperreflexia osteotendinosa, reflejo plantar extensor y aliento desagradable característico (*fetor hepaticus*). La encefalopatía hepática se desencadena generalmente por hemorragias digestivas, transgresiones dietéticas, infecciones, uso de sedantes o diuréticos y estreñimiento. Algunos pacientes con cirrosis pueden presentar encefalopatía crónica, sin embargo, en la mayoría suele aparecer en forma aguda e intermitente, reflejando un descompensación aguda de la función hepática y/o la presencia de uno o más factores precipitantes. Las manifestaciones clínicas se dividen en 4 estadios:

*Estadio I:* euforia o depresión, discreta confusión, lenguaje farfullante (atropellado, confuso) e inversión del patrón del sueño

*Estadio II:* Letargia, desorientación temporoespacial, confusión moderada y asterixis (temblor “aleteante”)

*Estadio III:* estupor, desorientación temporoespacial, lenguaje incoherente y asterixis

*Estadio IV:* coma y ausencia de asterixis

El *síndrome hepatorenal* consiste en una insuficiencia renal aguda asociada a un daño hepático avanzado (ictericia, ascitis y encefalopatía hepática); la mortalidad oscila alrededor del 90%. Al parecer, la oliguria y la azoemia se deben a una vasoconstricción arterial renal intensa como respuesta a una vasodilatación esplácnica que acompaña a la cirrosis. El paciente presenta hipotensión arterial, uremia progresiva, sodio urinario bajo (< de 10 mEq/L) e hiperosmolaridad de la orina semejante a una insuficiencia renal prerrenal (Tabla 35). Sin embargo, los riñones son estructuralmente normales.

TABLA 35. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME HEPATORRENAL

<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución de la tasa de filtración glomerular: creatinina sérica &gt;1,5 mg/dl</li> <li>2. Exclusión de <i>shock</i>, infección bacteriana, deshidratación y uso de agentes nefrotóxicos, incluyendo AINEs</li> <li>3. La función renal no mejora a pesar de los diuréticos y reponer la volemia con la administración de 1,5 litros de solución salina EV</li> <li>4. Ausencia de proteinuria y de evidencia ultrasonográfica de uropatía obstructiva o enfermedad del parénquima renal.</li> </ol>
<p>Criterios menores</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Volumen urinario &lt;500 ml/día</li> <li>2. Sodio urinario &lt;10 mEq/L</li> <li>3. Osmolaridad urinaria &gt; Osmolaridad plasmática</li> <li>4. Presencia en la orina de &gt;50 glóbulos rojos por campo</li> <li>5. Sodio sérico &lt;130 mEq/L</li> </ol>
<p>Todos los criterios mayores son necesarios para el diagnóstico. Los criterios menores no son necesarios pero son útiles para apoyar el diagnóstico</p>

La clasificación de Child-Pugh se usa para establecer la severidad y el pronóstico de la cirrosis hepática con base en alteraciones clínicas y paraclínicas (Tabla 36).

TABLA 36. ESCALA DE SEVERIDAD DE LA CIRROSIS (CHILD-PUGH)

Factor	Puntos	1	2	3
Bilirrubina sérica total (mg/dl)		<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albúmina sérica (g/dL)		>3,5	3,0-3,5	<3,0
Tiempo de protrombina		<4 seg	4-6 seg	>6 seg
Ascitis		Ausente	controlada	mal controlada
Encefalopatía hepática		Ausente	mínima	avanzada
La suma total de estos valores es de 15. De 1 a 6 (grado A) se considera una cirrosis compensada; de 7 a 9 (grado B), un deterioro funcional significativo; y de 9 a 15 (grado C), cirrosis descompensada.				

**CAUSAS DE CIRROSIS.** Son múltiples, pero se describirán las más frecuentes como la cirrosis alcohólica o de Laennec, la postnecrótica, la cardíaca, la biliar primaria y la biliar secundaria.

**Cirrosis alcohólica o de Laennec.** Se observa en individuos con hábitos alcohólicos crónicos. Por lo general se asocia a una pobre ingesta de alimentos y, por consiguiente, con una nutrición deficiente. El factor determinante es la cantidad de etanol y no el tipo de bebida alcohólica. Estos pacientes, antes de desarrollar la cirrosis suelen presentar esteatosis hepática y brotes severos de hepatitis alcohólica de curso reversible. En la patogenia, los factores principales son la cantidad de alcohol consumido, el estado nutricional del paciente y los rasgos genéticos y metabólicos. Además, hay evidencia de que una infección crónica concomitante por virus de la hepatitis C acelera significativamente el desarrollo de cirrosis alcohólica. En la mayoría de los casos hay una correlación lineal entre la dosis, la duración del abuso del alcohol y el desarrollo de hepatopatía. El equivalente de 10 g de alcohol son 3 onzas de whisky de 40°, 100 cc de vino de 12° y 250 cc de cerveza al 5%. Cantidades pequeñas como 20 g de alcohol en mujeres o 60 g en el hombre pueden producir lesión hepática cuando se consume diariamente durante años. El umbral para desarrollar cirrosis oscila entre 60 a 160 g diarios durante 8-10 años. La gama de alteraciones

histológicas asociadas varía desde hígado graso-hepatitis alcohólica-cirrosis; el estadio final se desarrolla en un 10-20% de los grandes bebedores crónicos. Las variaciones de patrón del hábito de beber y la susceptibilidad individual, determinan un cuadro clínico variable, ya que la cirrosis puede ser clínicamente asintomática, tener rasgos de hepatitis alcohólica o estar dominada por las complicaciones: hipertensión portal con esplenomegalia, ascitis, síndrome hepatorenal, encefalopatía e incluso carcinoma hepatocelular.

**Cirrosis postnecrótica.** Es el resultado de la agresión del hígado por diferentes noxas como el virus de la hepatitis B y C, tóxicos como el fósforo, y, finalmente, medicamentos o sustancias que actúan por mecanismos de hipersensibilidad, como metildopa, metotrexate, ketoconazol o isoniazida. En muchos casos no es claro el antecedente de una hepatitis, lo que supone el padecimiento de una “hepatitis anictérica” años antes al descubrimiento de la cirrosis.

**Cirrosis cardíaca.** Es consecuencia de la congestión hepática, generalmente por más de 10 años, que es observada en la insuficiencia cardíaca crónica, el *cor pulmonale* y la pericarditis constrictiva. El aumento de la presión venosa central se transmite en forma retrógrada a las venas hepáticas; dicha congestión se opone a la entrada de sangre arterial y portal a los lóbulos hepáticos, lo cual lleva a la necrosis hepatocelular. Con una congestión pasiva prolongada e isquemia por disminución de la perfusión secundaria a un gasto cardíaco reducido se produce una necrosis de los hepatocitos centrolobulillares, lo cual conduce a una fibrosis en estas áreas centrales. Al examen macroscópico del hígado se observan áreas rojizas (congestivas) alternando con áreas pálidas (fibróticas), con un patrón que se ha denominado “hígado en nuez moscada”. Clínicamente, la hepatomegalia, en un comienzo, es congestiva, blanda y dolorosa; a medida que pasa el tiempo disminuye de tamaño y se hace firme. Se observa una elevación de las aminotransferasas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La hemorragia por várices esofágicas y el coma hepático son poco frecuentes en esta variedad de cirrosis.

**Cirrosis biliar primaria.** Es una entidad que se presenta preponderantemente en mujeres jóvenes (>90%). El proceso consiste en una inflamación crónica con fibrosis de los conductillos biliares de naturaleza inmunológica. Se asocia frecuentemente al síndrome de Crest, síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune, anemia perniciosa, acidosis tubular renal y colangiocarcinoma. Son características la presencia en el plasma de anticuerpos IgG antimitocondriales (títulos > 1:40), aumento de inmunoglobulinas IgM, crioglobulinemia y anticuerpos circulantes contra las células de los conductos biliares. Los hallazgos tempranos

consisten en una colestasis en la cual la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa están desproporcionalmente alteradas con respecto a la bilirrubina y las aminotransferasas. Clínicamente, en la cirrosis biliar primaria son resaltantes prurito (muchas veces precede a la aparición de la ictericia), astenia, ceguera nocturna, equimosis, dermatitis, acolia, melanosis (oscurecimiento de la piel expuesta al sol), esteatorrea, síndrome de malabsorción, osteomalacia, xantelasmas periorbitarios y xantomas periarticulares por elevación del colesterol en el plasma. El diagnóstico diferencial incluye obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, hepatitis crónica activa, colangitis esclerosante y colestasis inducida por fármacos. La ecografía es importante para el diagnóstico y a veces la pancreatocolangiografía endoscópica retrógrada (PCER). La biopsia hepática puede ser diagnóstica pero a menudo resulta inespecífica. Estos pacientes responden al ácido ursodesoxicólico a la dosis de 15 a 20 mg/Kg VO repartidos en dos o tres tomas. La colestiramina (secuestrante de sales biliares) es útil para el prurito y la hipercolesterolemia a la dosis de 8 a 12 g VO en cuatro tomas; el colestipol 5 a 30 g y las vitaminas A, D y K para reponer su pobre absorción intestinal. También se han usado la colchicina 0.6 mg/Kg al día; y el metotrexate 15 mg VO semanal. Como último recurso se emplea el trasplante hepático. El ácido ursodesoxicólico, de gran utilidad en el tratamiento de la colestasis y el prurito por ser hidrofílico, actúa al sustituir ácidos biliares hidrofóbicos hepatotóxicos que tienen efecto detergente sobre la membrana plasmática de los hepatocitos; estos ácidos biliares hidrofóbicos aumentan la polaridad, fluidez de la membrana celular y disuelven el colesterol y los fosfolípidos de la misma, provocando su destrucción. El ácido ursodeoxicólico tiene efectos protectores y coleréticos al aumentar el flujo biliar lo cual incrementa la salida de ácidos biliares hepatotóxicos. Por otro lado, inhibe la reabsorción de los mismos a nivel del íleon terminal. Existen evidencias de que el ácido ursodeoxicólico tiene además un efecto inmunomodulador al interferir con la expresión aberrante del antígeno HLA en la superficie de las células hepáticas, observado en la cirrosis biliar primaria.

**Cirrosis biliar secundaria.** Es consecuencia de una obstrucción extrahepática del árbol biliar por un tiempo prolongado, usualmente más de un año, que lleva a una colangitis crónica no supurativa. Son causas frecuentes los cálculos biliares la estenosis del esfínter de Oddi y los carcinomas de las vías biliares y la cabeza del páncreas. Una causa rara, pero observada en nuestro medio, es la *colangitis esclerosante idiopática*. La obstrucción biliar lleva a la necrosis de las células de los conductillos, posteriormente a la necrosis de los hepatocitos y, finalmente, a la cirrosis en menos del 10% de los casos. La

ictericia obstructiva extrahepática por cálculos coledocianos cursa con dolor importante en el hipocondrio derecho. Pero en el cáncer de las vías biliares, de la ampolla de Váter o de la cabeza del páncreas es notable una ictericia de aparición rápida y progresiva con escaso dolor en el hipocondrio derecho; además de una vesícula palpable y no dolorosa (signo de Curvoisier). Otras manifestaciones de la ictericia obstructiva extrahepática son el prurito (por acumulación de sales biliares), fiebre por la colangitis, acolia, coluria, síndrome de malabsorción y sangrados por deficiencia de los factores dependientes de la vitamina K.

## DIAGNÓSTICO

Una vez confirmada la cirrosis con alteraciones bioquímicas y lesiones anatomopatológicas, en la mayoría de los casos es difícil determinar su agente casual. Sin embargo, a veces, los antecedentes son tan obvios que facilitan el diagnóstico (alcoholismo, hepatitis viral en años anteriores, uso de medicamentos y congestión hepática crónica). La ausencia de estos precedentes obliga a pensar en una cirrosis criptogénica. La anemia es un hallazgo frecuente y obedece a múltiples factores, saber, deficiencia de ácido fólico, pérdidas sanguíneas crónicas por el tubo digestivo (várices esofágicas, úlcera péptica o gastritis), hiperesplenismo y efecto directo del alcohol sobre la médula ósea. La leucopenia y trombocitopenia se observan como consecuencia del hiperesplenismo o por acción directa del alcohol sobre la médula ósea.

Las pruebas de “funcionalismo hepático” revelan aumento de la bilirrubina a expensas de la directa; en la cirrosis biliar, la bilirrubina puede alcanzar hasta 30 mg%. Se observan elevaciones de las enzimas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa alrededor de 250 U, así como de la fosfatasa alcalina, además de deficiencia de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, V, VII, IX y X), que se manifiestan por prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial. Se observa hipoalbuminemia con hipergammaglobulinemia. La paracentesis se debe hacer para descartar una neoplasia asociada o la existencia de una peritonitis espontánea. La biopsia hepática debe hacerse solo en casos de duda diagnóstica, es decir, en los pacientes en los cuales la historia clínica, especialmente los antecedentes y otros exámenes auxiliares, no permiten un diagnóstico con un grado aceptable de certeza y también cuando vaya a contribuir decisivamente en la toma de decisiones terapéuticas. Puede hacerse con seguridad por punción o por laparoscopia. Es útil no solamente para el diagnóstico, sino para el pronóstico

y para seguir el resultado de la terapéutica. Sus indicaciones especiales son la confirmación diagnóstica de la cirrosis biliar primaria, la hepatitis crónica por virus C y la hepatitis crónica autoinmune. La biopsia hepática requiere la cooperación del paciente y la normalidad de las pruebas de coagulación sanguínea. Está contraindicada en presencia de sepsis biliar, obstrucción biliar severa, ascitis, coagulopatías y enfermedad pleural derecha.

La radiografía de las vías digestivas superiores puede revelar la presencia de várices esofágicas o gástricas. La esofagogastroscofia confirma la presencia de várices esofágicas, gastropatía hipertensiva (mucosa ingurgitada y friable) y coexistencia de úlcus péptico u otras lesiones. La laparoscopia es útil para confirmar el aspecto macroscópico de la cirrosis y la toma de biopsia dirigida. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, o eventualmente la colangiografía transparietohepática, son necesarias para definir si la obstrucción es intra o extrahepática, y si es de naturaleza calculosa o neoplásica. El ultrasonido y la TC abdominal revelan un patrón sugestivo de cirrosis.

## TRATAMIENTO

Es indispensable actuar sobre las causas desencadenantes: abstinencia absoluta del alcohol, suspender medicamentos potencialmente hepatotóxicos, utilizar el  $\alpha$ -interferón para la hepatitis viral cónica activa, controlar la congestión hepática crónica o desobstruir quirúrgicamente el árbol biliar extrahepático. Las medidas generales para todo paciente cirrótico son limitar el consumo de carnes rojas, evitar las paracentesis masivas, mayores de 1000 ml (a menos que sea para aliviar una dificultad respiratoria y que el paciente no responda al tratamiento médico estricto), controlar prontamente las infecciones, evitar el estreñimiento, limitar el uso de sedantes y los diuréticos potentes como la furosemida. En pacientes que no respondan a las medidas terapéuticas, que permanezcan con cirrosis descompensada y que reúnan ciertos criterios, el trasplante hepático es el tratamiento de elección. Se requiere un momento apropiado, ya que los altos costos y el fracaso son los grandes obstáculos.

**Dieta.** Cuando no existe inminencia de encefalopatía hepática se debe indicar una dieta rica en calorías, entre 30 a 45 calorías por Kg p diarias, con un contenido de proteínas alrededor de 1 g/Kg, e insistir en los aminoácidos ramificados. Usar complementos vitamínicos, en especial tiamina, 100 mg VO diarias; y ácido fólico, 5 mg VO TID. Las vitaminas A, D y otras necesarias para

el metabolismo celular se obtienen en los complejos vitamínicos comerciales. La vitamina K<sub>1</sub> se indica en caso de sangrado por insuficiencia hepática y con tiempos de coagulación prolongados. El cloruro de sodio (o sal de cocina) se debe restringir al máximo, menos de 2 g diarios, sobre todo cuando existe ascitis y/o edema importante de los miembros inferiores. También se debe reducir la ingesta de líquidos.

**Diuréticos.** Debido a que los pacientes con cirrosis padecen de un hiperaldosteronismo secundario, el más recomendado es la espironolactona a la dosis de 200 a 400 mg VO diarios repartidos en dos o tres tomas. Los diuréticos del asa de Henle, como la furosemida, se deben limitar a pacientes con una excreción renal de sodio menor de 10 mEq/L o con grandes edemas, siempre a dosis moderadas no mayores de 40 mg VO diarios, debido a que pueden producir depleción de electrólitos, hipovolemia, deterioro renal y desencadenar una encefalopatía hepática.

**VÁRICES ESOFÁGICAS.** El tratamiento puede ser médico o quirúrgico; aunque estos reducen los sangrados, desafortunadamente no han logrado disminuir la mortalidad del paciente cirrótico. Los medicamentos usados para prevenir el sangrado son los betabloqueadores no selectivos; estos reducen el gasto cardíaco, la presión de la vena porta, el flujo sanguíneo en el territorio esplácnico y en la circulación colateral portosistémica superior por vasodilatación. La dosis de propranolol de acción prolongada oscila entre 40 y 160 mg VO diarios; preferiblemente en las noches; las dosis deben ser suficientes como para reducir la frecuencia cardíaca en un 25% o menos de 55 por minuto, o la presión sistólica no menor de 90 mm Hg. Si no hay tolerancia a los betabloqueadores se puede usar el mononitrato de isosorbide a la dosis de 20 a 40 mg VO BID. Los tratamientos invasivos consisten en escleroterapia (controla el sangrado en un 90%), ligadura endoscópica, derivaciones portocavas, particularmente la esplenorrenal y las de abordaje percutáneo, como el cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). La ligadura de las várices es superior a los betabloqueadores en la prevención secundaria del sangrado por várices esofágicas. Para la escleroterapia se usan diferentes productos como etanol, polidocanol y oleato de etanolamina. La escleroterapia y la ligadura de las várices solo se emplean cuando ha ocurrido el primer sangrado, ya que no están indicados como profilácticos en la prevención primaria del sangrado.

**ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.** Cuando es inminente (somnia, asterix y confusión) se debe corregir lo más pronto posible.

1. Hacer un tacto rectal para determinar la presencia de melenas o enterorragia. Si hay criterios de sangrado digestivo superior se hace una endoscopia digestiva superior para definir el sitio del sangrado
2. Restringir la ingesta de proteínas y, si es posible, iniciar la alimentación parenteral con aminoácidos de cadena ramificada
3. Corregir el desequilibrio hidroelectrolítico: deshidratación, hipokalemia e hiponatremia
4. Lactulosa. Este es un polisacárido sintético no absorbible que tiene la propiedad de desdoblarse en ácido láctico y ácido acético al crear un medio ácido en la luz intestinal en forma indirecta, impide la amoniogénesis por parte de las bacterias intestinales y la absorción del amoníaco, además de tener un efecto laxante osmótico suave. La dosis es de 30 a 60 ml VO cada 4 horas, lo mínimo suficiente como para favorecer 2 a 4 evacuaciones diarias semidiarreas. También se usa el ácido acético diluido como enema.
5. Antibióticos que inhiban la flora intestinal. Indicar uno de estos como metronidazol, 500 mg VO o EV cada 8 horas; rifaximina 200-400 mg VO cada 6 horas; cefotaxima, 500 mg EV cada 6 horas o ciprofloxacina, 500 mg VO cada 12 horas.

## REFERENCIAS

- ARROYO V. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:81.
- FRIEDMAN SL: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1655.
- GARCIA G AND BOSCH J. Management of varices and variceal haemorrhage in Cirrhosis. *N Eng J Med.* 2010; 362:823-32.
- JAFFE DL, CHUNG RT & FRIEDMAN LS. Management of portal hypertension and its complications. *Med Clin N Am.* 1996; 80 (5): 1021-1034.
- MC GUIRE BM & BLOOMER JR. Complications of cirrhosis. *Postgrad Med.* 1998; 103 (2): 209-224.

- MENON KVN & KAMATH PS. Managing the complications of cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75; (5): 501-509.
- O'BRIEN AO, WILLIAMS R. Nutrition and endstage liver disease: Principles and Practice. *Gastroenterology.* 2008; 134:1729
- SARIN SK, LAMBA GS, KUMAR DM. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *New Engl J Med.* 1999; 340: 988-993.
- VERA M, NIETO N. Células estrelladas hepáticas y hepatopatía alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006; 98: 674-684.

# ASCITIS

José Ernesto Moros Guédez

## INTRODUCCIÓN

La ascitis se define como la acumulación de líquido de cualquier naturaleza, mayor de 200 ml, en la cavidad peritoneal. El 75% de los casos se debe a la cirrosis hepática, el 12% a las neoplasias, el 8% a la insuficiencia cardíaca crónica y el 5% a la tuberculosis, pericarditis constrictiva, enfermedades pancreáticas y renales. La orientación de este capítulo está dirigida básicamente a la ascitis por cirrosis; primero por su gran frecuencia y segundo por las diferentes alternativas terapéuticas. El tratamiento de la ascitis, de etiología diferente a la cirrosis, puede ser médico o quirúrgico y radical o paliativo, en base a la naturaleza de la enfermedad. Las causas de la ascitis pueden englobarse en los siguientes grupos, de acuerdo al mecanismo fisiopatológico:

1. *Disminución de la presión coloidosmótica de la sangre (hipoalbuminemia):* cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, desnutrición y enteropatía perdedora de proteínas
2. *Hipertensión portal.* La obstrucción del drenaje de la porta produce un gradiente a través de los capilares espláncnicos que puede ser *presinusoidal*: obstrucción de la vena porta por trombosis o compresión tumoral y por fibrosis hepática, como en la esquistosomiosis; *sinusoidal*: cirrosis, hepatoma, metástasis hepáticas; *postsinusoidal*: trombosis de las venas supra hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) u obstrucción de la cava inferior, insuficiencia cardíaca crónica y pericarditis constrictiva
3. *Alteración de la permeabilidad capilar y/o peritoneal.* Se puede deber a neoplasias: carcinomatosis peritoneal, tumores (páncreas, ovario, colon, hígado o estómago), mesoteliomas, pseudomixoma peritoneal y síndrome de Meigs; este último se describe clásicamente como un tumor benigno del ovario (fibroma),

ascitis y derrame pleural derecho y. Peritonitis (bacteriana, biliar, tuberculosa o micótica).

4. *Obstáculo de la circulación linfática.* Por daño anatómico de los linfáticos (a veces quiloperitoneo) por carcinoma retroperitoneal, intraabdominal o torácico; traumatismos; linfadenitis mesentérica por TBC; adherencias y bandas peritoneales; linfomas y obstrucción del conducto torácico por tumores.
5. *Patología de órganos intraabdominales:* pancreatitis y ruptura de quistes o vísceras.

La ascitis del paciente cirrótico se debe a varios mecanismos: hipertensión portal, hipoalbuminemia e hiperaldosteronismo secundario. La extravasación de líquido a la cavidad peritoneal condiciona una hipovolemia, factor que induce a la secreción excesiva de aldosterona, con la consiguiente retención patológica de sodio/agua y la excreción desmedida de potasio. Muchos pacientes cirróticos eliminan por la orina sólo 10 mEq de sodio en 24 horas, aun con ingestas diarias de 2 a 3 g de cloruro de sodio (34 a 51 mEq de sodio) y la consiguiente acumulación rápida del líquido ascítico. Existe además una retención patológica de agua por una producción no osmótica de hormona antidiurética, probablemente como consecuencia de una reducción del volumen plasmático efectivo y no por el estímulo normal de secreción de ADH, que es la hiperosmolaridad del plasma.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ascitis, cuando es mínima o moderada, por lo general no produce síntomas, pero cuando es masiva causa una serie de manifestaciones por compresión, como anorexia, llenura postprandial, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, dificultad respiratoria e incapacidad para dormir. Las complicaciones más importantes de la ascitis por cirrosis son la encefalopatía hepática, la peritonitis espontánea, la ruptura de una hernia umbilical, descompensación cardiovascular y hemorragias por várices gastroesofágicas.

Es necesaria la cantidad de 1.000 ml de líquido ascítico para poder ser detectado al examen físico. Clínicamente a la inspección, se observa un abdomen distendido, con piel brillante, ombligo prominente y abultamiento de los flancos (“abdomen de batracio”). Podemos observar también un patrón venoso en el centro del abdomen “*caput medusae*” con una dirección del flujo que se aleja del

ombiligo, hacia arriba y abajo, reflejo de la hipertensión portal. A la palpación, el signo de “peloteo o témpano” se refiere al golpe que producen las vísceras aumentadas de tamaño o tumores cuando se impulsa bruscamente la superficie de la pared abdominal, en presencia de líquido. A la percusión encontramos matidez desplazable (el líquido se moviliza hacia las zonas declives al cambiar el paciente de posición) y onda líquida ascítica o “signo de la oleada”. Las colecciones pequeñas de líquido ascítico se pueden detectar con el paciente boca abajo, apoyándose en las rodillas y manos; al percutir desde los flancos hacia el ombligo, se consigue la matidez en la parte más declive.

La *peritonitis espontánea* se sospecha cuando un paciente con ascitis desarrolla fiebre, dolor abdominal, disminución de los ruidos hidroaéreos, hipotensión arterial y encefalopatía hepática, sin desencadenantes aparentes. La hipótesis más aceptada sobre la fisiopatología sugiere la siguiente secuencia de eventos: traslocación bacteriana desde la luz intestinal, a través de la mucosa, a los ganglios linfáticos mesentéricos; progresión de las bacterias a lo largo de los conductos linfáticos y contaminación de la sangre por la linfa infectada, lo cual mantiene una bacteriemia prolongada. La ascitis al llegar a contaminarse con bacterias, se produce un crecimiento bacteriano en un medio con una capacidad opsonizante disminuida. La infección generalmente es mono microbiana. El líquido ascítico puede ser turbio y revela leucocitos mayor de  $500 \text{ mm}^3$  con más de 50% de neutrófilos ( $>$  de 250 neutrófilos por  $\text{mm}^3$ ) y un pH menor que el del plasma ( $<$  de 7.35). Los gérmenes más frecuentes son: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus grupo D*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, y menos frecuentemente los anaerobios. Se deben tomar 10 ml de líquido ascítico y sembrarlo en medios de hemocultivos. Debido a que la concentración de bacterias en el líquido ascítico es generalmente baja, sólo es positivo en un 40%; simultáneamente se deben realizar hemocultivos. La “ascitis neutrocítica cultivo negativo” se refiere a una peritonitis espontánea con cultivo negativo; por el contrario, la “bacteriascitis” cursa con cultivo positivo, polimorfonucleares menos de  $250 \text{ mm}^3$  y ausencia de signos de infección sistémica o peritoneal. Ambas entidades clínicas requieren el uso de antibióticos. Los antibióticos de elección, mientras se recibe el resultado del cultivo y antibiograma, son la cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina-tazobactán o las quinolonas por 10 a 14 días. Debido a la alta tasa de recurrencias (alrededor de 70% en el primer año), se ha sugerido el uso profiláctico con rifaximina 200 mg/día, ciprofloxacina (750 mg/semanal) o trimetoprim-

sulfametoxazol, una tableta de doble potencia/día. La peritonitis espontánea se complica frecuentemente con el síndrome hepatorenal. Se ha demostrado que se reduce esta eventualidad con la administración de albúmina a la dosis de 1.5 g/Kg en 6 horas y al tercer día, 1 g/Kg.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de un paciente con ascitis es imprescindible realizar una historia clínica exhaustiva y un examen físico minucioso. En la anamnesis se debe investigar la historia de una ingesta aumentada de alcohol, un episodio previo de ictericia, hematuria o cambio en los hábitos intestinales. Esta información puede aumentar el índice de sospecha de cirrosis, nefrosis o un tumor de colon con metástasis peritoneales. También se debe investigar antecedentes de transfusiones, promiscuidad sexual, tatuajes y uso de drogas intravenosas, para orientar a cerca de la probabilidad de una hepatitis viral crónica. Si al examen físico, el hígado es de tamaño y consistencia normal la hipertensión portal probablemente sea presinusoidal o extrahepática; si el hígado es firme o no se palpa la causa de la ascitis probablemente es una cirrosis; si es de consistencia leñosa y macronodular la causa probable es una infiltración tumoral. Si hay dolor a la palpación del hígado y reflujo hepatoyugular la causa probable es una insuficiencia cardíaca crónica. Otros hallazgos al examen físico, cuando están presentes orientan a la etiología de la ascitis, el eritema palmar y las telangiectasias (angiomas “arácnidos”) sugieren cirrosis; una linfadenopatía supraclavicular orienta a una neoplasia gastrointestinal. Un nódulo peri-umbilical, de consistencia aumentada sugiere metástasis de un tumor primario pélvico o gastrointestinal.

Es sumamente útil analizar el líquido ascítico desde diferentes puntos de vista: propiedades organolépticas, citoquímico, estudios microbiológicos (coloración de Gram, Ziehl Nielsen, cultivos para bacterias, hongos y BK) y citología coloreada con Papanicolaou. Los procedimientos auxiliares empleados para el diagnóstico de la ascitis son:

**Líquido ascítico.** la paracentesis se hace de preferencia en zonas avasculares, como la parte media de la línea umbilico-púbica o las fosas ilíacas, preferiblemente la izquierda, con una aguja o catéter N° 20. Pueden extraerse hasta 50 ml con fines diagnósticos. Hay que asegurarse que el tiempo de protrombina no sobrepase de 6 segundos del control y que el recuento plaquetario no sea inferior a 50.000 mm<sup>3</sup>.

El análisis del líquido es importante para orientar el diagnóstico de la enfermedad; los *trasudados* se observan en la hipertensión portal por cirrosis, insuficiencia cardíaca crónica, síndrome nefrótico, pericarditis constrictiva, hepatitis fulminante, trombosis de la vena porta, mixedema y, los *exudados*, sugiere que la ascitis no es por hipertensión portal, sino por neoplasias, peritonitis (piógena o tuberculosa), síndrome nefrótico, enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica o pseudoquistes). La ascitis quilosa se encuentra en la obstrucción de los linfáticos peritoneales o del conducto torácico por traumatismos, tumores, tuberculosis peritoneal, filarías y, eventualmente, en el síndrome nefrótico. Las características del quiloperitoneo son de un líquido turbio, lechoso o cremoso por la linfa, con aumento de los triglicéridos (más de 1000 mg/dl) y glóbulos microscópicos de grasa que se tiñen con Sudán III. La citología coloreada con Papanicolaou puede ser positiva en un 50 a 60% de pacientes con neoplasias.

El *trasudado*, se caracteriza por bajos niveles de proteínas y, el *exudado*, mayor concentración. El gradiente de presión venosa hepática es el “estándar de oro” para el diagnóstico de hipertensión portal; sin embargo, en la práctica clínica se recurre a pruebas bioquímicas para diferenciar un exudado del trasudado. Las pruebas más usadas son las proteínas totales del líquido ascítico (PTLA), la concentración de albúmina en el líquido ascítico (CAA), el gradiente de albúmina suero/líquido ascítico (GASA) y, el índice de proteínas ascitis/suero (IPAS). La sensibilidad y especificidad del GASA es de 93% y 47% respectivamente; para las PTLA es 80% y 89%; para la CAA 85% y 87% y para el IPAS 83% y 80% respectivamente. Como se observa la CAA ofrece la mayor sensibilidad y especificidad, con una diferencia estadísticamente significativa, comparado con los otros tres parámetros ( $p < 0,01$ ). La *exactitud diagnóstica* para discriminar una ascitis por hipertensión portal o no hipertensión portal con la CAA, PTLA e IPAS es 86% en comparación con 70% del GASA, se concluye que, las tres primeras deben ser usadas para una aproximación diagnóstica más acertada (Tabla 37).

TABLA 37. DIFERENCIA ENTRE UN EXUDADO Y TRASUDADO

	<b>Exudado</b>	<b>Trasudado</b>
Aspecto macroscópico	Turbio, hemorrágico o quiloso	Ambar claro
Densidad	>1.016	<1.016
Recuento celular*	>1.000/mm <sup>3</sup> . Linfocitosis	<250/mm <sup>3</sup> PMN Células mesoteliales
Amilasas elevadas	Pancreatitis, úlcus perforado	No
Infarto mesentérico		
PTLA**	>2.5 g	<2.5 g
CAA***	>1.5	<1.5
GASA****	<1,1 g/dl	>1,1 g/dl
IPAS*****	>0.5	<0.5
Colesterol	>100 mg/dl	<36 mg/dl
Fibronectina	>85 mg/L	<85 mg/dl
Ácido siálico	>300 mg/L	<300 mg/L
Ferritina	>3.000 mg/ml	<3.000 mg/dl

\* Cuando predominan glóbulos rojos se piensa en tuberculosis, neoplasias y pancreatitis; polimorfonucleares en peritonitis bacteriana; linfocitos en tuberculosis; y células atípicas o malignas, en cáncer

\*\* Proteínas totales del líquido ascítico

\*\*\*\*\* Concentración de albúmina en líquido ascítico

\*\*\* Gradiente de albúmina entre el suero y el líquido ascítico

\*\*\*\* *Índice de proteínas ascitis/suero*

El aumento exagerado de la fosfatasa alcalina en el suero sugiere neoplasia del hígado. Los pacientes cirróticos presentan hiponatremia dilucional, aunque el contenido total de sodio está exageradamente elevado por el hiperaldosteronismo secundario; además, se puede observar hipokalemia, prolongación del tiempo de protrombina y disminución de la albúmina sérica.

La *ascitis maligna* es la más hemorrágica; sin embargo, puede ser quilosa o mucinosa; además, leucocitos > de 1000 por mm<sup>3</sup>, con más de 70% de linfocitos. En estos procesos malignos se han encontrado elevadas una serie de sustancias que orientan al diagnóstico: *colesterol* mayor de 100 mg/dl; *fibronectina* mayor de 85 mg/dl, ésta es una glicoproteína opsonizante, de alto peso molecular,

derivada de la matriz extracelular de muchos tejidos, sintetizada por macrófagos, fibroblastos, hepatocitos y células neoplásicas; *ácido siálico*, mayor de 300 mg/dl; éste es un sacárido constituyente de la superficie celular (glicoproteína y glicolípido) y la *ferritina*, mayor de 3.000 mg/ml; esta proteína almacena hierro, presente en todas las células del organismo, pero fundamentalmente en el sistema fagocítico mononuclear y el parénquima hepático. El diagnóstico definitivo de la ascitis maligna se establece con la biopsia a través de una laparotomía o laparoscopia.

Para el diagnóstico de la peritonitis tuberculosa, además de las pruebas convencionales (demostración del BK en el líquido y la biopsia peritoneal), se puede evaluar la actividad de la *adenosina-deaminasa*, enzima que cataliza la conversión de adenosina a inosina y es liberada por los linfocitos y macrófagos durante la respuesta inmune celular; un valor superior a 32 U/L tiene una sensibilidad de un 95% y especificidad del 98% en pacientes con peritonitis tuberculosa.

**Radiografía simple del abdomen.** Son sugestivos de ascitis una imagen difusa homogénea en “vidrio esmerilado”, pérdida de la línea de la grasa peritoneal y borramiento de la imagen de los músculos psoas.

**Ultrasonido abdominal.** Permite diferenciar si el líquido es libre o tabicado, o si hay un tumor sólido asociado. Puede detectar hasta 100 ml de líquido en el espacio de Morrison (entre el lóbulo hepático derecho y el riñón). Junto con la TC, es una excelente guía para practicar biopsias con aguja fina de tumores o masas.

**TC abdominal.** Sirve para confirmar los hallazgos del ultrasonido.

## TRATAMIENTO

La efectividad del tratamiento médico en los pacientes con ascitis por cirrosis hace poco probable que se recurra a procedimientos quirúrgicos como el “shunt” peritoneocavo o las derivaciones portocava. En líneas generales se espera una pérdida progresiva de peso de 0.5 a 1 Kg diario. En la ascitis diferente a la del cirrótico, se orienta básicamente a la terapéutica de la enfermedad primaria o subyacente, como la tuberculosis o las enfermedades que produzcan trasudados; sin embargo, en otras enfermedades, el tratamiento es eminentemente paliativo, como la carcinomatosis peritoneal (promedio de vida 20 semanas), la trombosis de la vena porta y el síndrome de Budd-Chiari. El tratamiento recomendado para la ascitis del paciente con cirrosis es el siguiente:

1. *Reposo* relativo en cama para favorecer la diuresis

2. *Restricción de la ingesta del sodio*. Es imprescindible mantener un régimen estricto hiposódico menor de 2 g de NaCl diarios; cuando la retención de sodio es muy acentuada, a veces es necesario reducir la ingesta a 0.5 g al día

3. *Restricción de líquidos* a menos de 1.500 ml diarios, particularmente si existe una hiponatremia severa

4. *Diuréticos*. Están fundamentalmente indicados cuando la excreción de sodio urinario es menor de 10 mEq/L en la orina de 24 horas; el objetivo es elevar la eliminación renal de sodio por encima de 80 mEq en 24 horas. Los diuréticos se deben comenzar con dosis bajas y observar la respuesta, porque pueden desencadenar desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal. El diurético de elección es la espironolactona, inhibidor de la acción de la aldosterona en el túbulo contorneado distal; ésta elimina el sodio y se reabsorbe potasio, que de hecho mejora la hipokalemia frecuente en estos pacientes. La dosis recomendada es de 200 a 400 mg VO diarios, repartidos en dos tomas. Un 40% aproximado de los pacientes cirróticos no responden a la espironolactona, particularmente si el sodio urinario es menor de 30 mEq/L; por esta razón se deben asociar diuréticos del asa de Henle, como la furosemida a la dosis de 20 a 40 mg VO diarios.

La falta de respuesta al tratamiento convencional de la ascitis y su aumento progresivo, con o sin dolor abdominal, hacen pensar en una enfermedad asociada o una complicación de la ascitis, como los tumores o absceso hepático, carcinomatosis peritoneal o peritonitis espontánea. En todos estos pacientes se observa deterioro del estado general, anorexia, fiebre, enflaquecimiento, aumento de la hepatomegalia y menoscabo de las pruebas del funcionalismo hepático.

5. *Paracentesis masiva terapéutica*. En pacientes con hipertensión portal, actualmente se recomienda la extracción de hasta de 3 a 4 litros diarios, en especial cuando el paciente no mejora con las medidas anteriores o existen dolor abdominal, dificultad respiratoria o inminencia de ruptura de una hernia umbilical por la distensión. Tiene el inconveniente de producir complicaciones si no se toman ciertas medidas: hipotensión arterial por depleción de volumen, encefalopatía hepática, empeoramiento de la función hepática, insuficiencia renal, expoliación de proteínas, hiponatremia, infección y sangrado. Para evitar estas complicaciones se recomiendan las siguientes precauciones:

- a. Extraer 3 a 4 litros lentamente, una a dos veces por semana
- b. Administrar albúmina humana simultáneamente, al 25 %, pobre en sal, a la dosis de 10 g por cada litro de líquido ascítico extraído
- c. Iniciar el uso de diuréticos inmediatamente para impedir la reaparición de la ascitis

6. *Shunt peritoneo-venoso*. Es un tratamiento eficaz y rápido para la ascitis refractaria no infectada; sólo el 5 a 10% de los pacientes son elegibles para este procedimiento. Se utiliza el dispositivo de LeVeen, que consiste en un catéter que se coloca en la cavidad peritoneal, a nivel del hipogastrio; luego se conecta a una válvula especial de una sola vía en la pared abdominal, de donde sale un tubo de silicón que atraviesa el tejido celular subcutáneo para desembocar en la vena cava superior. El líquido circula desde la cavidad peritoneal gracias al gradiente abdomino-torácico inspiratorio. No es recomendable en hepatopatías graves, várices esofágicas sangrantes, insuficiencia cardíaca, historia de peritonitis espontánea, ictericia mayor de 4 mg% y derrame pleural. Pueden ocurrir complicaciones graves como trombosis de venas centrales, edema pulmonar, CID, septicemias, hemorragia subcutánea y obstrucción de la sonda, razones por las que ha caído en desuso. Para evitar complicaciones como la CID o el edema pulmonar se recomienda la remoción del líquido ascítico durante el acto quirúrgico. Lamentablemente no existen diferencias significativas en la sobrevida de pacientes tratados con “shunt” peritoneovenoso y el tratamiento médico. Actualmente se emplea el *shunt portosistémico transyugular intrahepático* (TIPS) que no requiere anestesia ni es invasivo. Consiste en la introducción, bajo control angiográfico, de una endoprótesis (*stent*) a través de la yugular hasta las venas suprahepáticas y al propio hígado, lo que crea una derivación portocava directa. Tiene el inconveniente de que se obstruye y desencadena encefalopatía hepática con frecuencia.

7. *Shunt porto-cavo*. Se usa de preferencia para várices esofágicas sangrantes, particularmente el “shunt” espleno renal. El único *shunt* que mejora la ascitis es el portocava latero-lateral, pero desafortunadamente no aumenta la sobrevida de estos pacientes.

## REFERENCIAS

- COLLI A, BUCCINO G, COCCILO M, ET AL. Diagnostic accuracy of sialic acid in the diagnosis of malignant ascites. *Cancer*. 1989; 63: 912-916.

- JAFFE D ET AL. Management of portal hypertension and its complications. *Med Clin N Am.* 1996; 80: 102.
- FERIS J. Peritonitis bacteriana espontánea. *RCG.* 2001; 16: 31-32.
- LIPSKY MS, STERNBACH MR: Evaluation and initial management of patients with ascites. *AFP.* 1996; 54: 1327.
- MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS WITH ASCITES DUE TO CIRRHOSIS. An update. *Hepatology.* 2009; 49:2087.
- PRIETO M, GÓMEZ-LECHÓN MJ, HOYOS M ET AL. Diagnosis o malignant ascites. Comparison of ascitis fibronectin, cholesterol and serum ascites albumin difference. *Dig Dis and Scinc.* 1988; 33: 833-838
- RIMOLA A., GARCÍA-TSAO G., NAVASA METAL. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J. Hepatology.* 2000; 32: 142:153.
- RODRÍGUEZ VARGAS BO, MONGE SALGADO E, MONTES TEVES P, SALAZAR VENTURA S, GUZMÁN CALDERÓN E. Eficacia de la gradiente de albúmina sangre-ascitis y los análisis de proteínas en líquido ascítico en el diagnóstico de ascitis hipertensiva portal. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(1):23-8.
- RUNYON BA. Management of adults patients with ascitis due to ccirrhosis: An update. *Hepathology.* 2009; 49: 2087.
- SORT P, NAVASA M, ARROYO V ET AL: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999; 341 (6): 1-8.
- SUCH J & RUNYON BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical Infect Dis.* 1998; 27: 669- 676.
- VOIGT MD, KALVARIA I, TREY C., ET AL. Diagnostic value of ascitis adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. *The Lancet.* 1989; 751-753.

# LITIASIS BILIAR

Carlos Gáinza

## INTRODUCCIÓN

La litiasis biliar se refiere a la presencia de cálculos en cualquier parte de las vías biliares. Los factores que están estrechamente asociados a esta patología son el envejecimiento, el sexo femenino, la obesidad, la reducción brusca del peso corporal y la prevalencia en ciertas áreas demográficas; secundariamente contribuyen el uso prolongado de anticonceptivos orales, embarazo, multiparidad, hiperlipidemias, intervenciones de cirugía bariátrica, resecciones intestinales, gastrectomías y piloroplastia con vagotomías. Según la naturaleza de los cálculos biliares se pueden conseguir tres tipos: colesterol, bilirrubinato de calcio, también llamados de “pigmento negro”, y los de bilirrubina o “pigmento marrón”. En el mundo occidental predominan los de colesterol; estos contienen un 80% de colesterol y otros componentes (bilirrubina y calcio) y son generalmente grandes, duros, amarillo-grisáceos, de superficie granular, brillantes al corte y *radiolúcidos*. Una manera de orientar que un cálculo sea básicamente de colesterol es por la presencia de cristales de colesterol en la bilis duodenal.

Los cálculos de bilirrubinato de calcio se observan en pacientes con hemólisis; la bilirrubina no conjugada, al ser poco soluble, se precipita con facilidad en la vesícula; estos son pequeños, negros, de forma irregular y *radiopacos*. Los compuestos de bilirrubina son frecuentes en pacientes asiáticos, de edad mayor, sexo femenino y están notablemente asociados a infecciones del tracto biliar, que promueven la desconjugación de la bilis; son pequeños, marrones, blandos e irregulares; se encuentran sobre todo en las vías biliares y son *radiolúcidos*.

En la formación de los cálculos de colesterol influyen varios factores como la presencia de bilis litogénica, la velocidad de excreción de las sales biliares y el incompleto vaciamiento de la vesícula. La bilis litogénica o “saturada”, altamente

concentrada en colesterol, proveniente del hígado; en nuestro medio constituye un factor trascendental en la génesis de la litiasis biliar. En condiciones normales, los ácidos biliares mantienen la solubilidad del colesterol e impiden su precipitación. La relación colesterol/ácidos biliares, llamada **índice litogénico**, normalmente es menos de 1; cuando es mayor se considera una bilis saturada. La velocidad de excreción de las sales biliares está determinada básicamente por la cantidad de dichas sales que retornan al hígado a través de la circulación enterohepática; de tal manera que la excreción del colesterol a la bilis va a depender del movimiento de estas sales. Muchos factores contribuyen a la disminución del retorno de las sales biliares al hígado y, por consiguiente, a la mayor saturación de colesterol en la bilis, como el ayuno prolongado, la hipomotilidad intestinal, las enfermedades del íleon terminal (donde normalmente se absorben las sales biliares) y la deficiencia de la colecistoquinina, observada en la fibrosis quística. El vaciamiento incompleto de la vesícula debido a la disminución de la motilidad de la misma facilita la cristalización del colesterol; se observa en el embarazo, uso de anticonceptivos orales, diabéticos y tras la vagotomía. También influye la hipersecreción vesicular de mucina y glicoproteína, que aceleran la nucleación de los cristales de colesterol.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La litiasis biliar puede ser un hallazgo casual por radiografía simple del abdomen o ultrasonido abdominal en pacientes por lo demás asintomáticos (70%); estos, generalmente no manifiestan síntomas a largo plazo, solo un 10% lo hace a los 4 años y un 20% a los 15. Existe sin embargo una serie de síntomas atribuidos a la litiasis biliar, usualmente muy vagos e inespecíficos, observados en otras enfermedades gastrointestinales, como náuseas, intolerancia a las grasas, meteorismo, flatulencia y molestias en el hipocondrio derecho. Los cuadros clínicos que pueden observarse en la litiasis biliar son el cólico biliar o hepático, la colecistitis aguda, el hidrocolecisto, el piocolecisto y la ictericia obstructiva. Se ha observado asociación entre colecistolitiasis, colecistitis crónica y carcinoma de la vesícula.

**Cólico biliar.** Se debe a la impactación de un cálculo en cualquier parte de la vía biliar. Representa el dolor clásico del árbol biliar: es de aparición brusca, postprandial y nocturna; se localiza en el cuadrante superior derecho, es intenso, irradiado al hombro derecho y/o espalda, dura de horas a días, es recidivante y se calma con antiespasmódicos corrientes y AINES; concomitantemente,

náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos, y a veces ictericia discreta y transitoria. Puede desencadenar una colecistitis aguda, hidrocolecisto, piocolecisto o una ictericia obstructiva. La presencia de una masa piriforme, tensa, dolorosa, que desciende con la inspiración, habla en favor de un hidrocolecisto; cuando es muy dolorosa y existen signos de irritación peritoneal se piensa en piocolecisto.

**Colecistitis aguda.** Puede presentarse en forma aguda o ser una exacerbación aguda de una colecistitis crónica. En el 94% de los casos es secundaria a una litiasis vesicular; sin embargo puede existir la llamada “colecistitis acalculosa”, observada en septicemias, fiebre tifoidea, hiperalimentación parenteral, diabetes mellitus y tras una cirugía cardiovascular. El cuadro clínico consiste en un dolor localizado en el hipocondrio derecho, de comienzo insidioso, rápidamente progresivo, intenso, irradiado al hombro derecho o espalda, se calma con el uso de antiespasmódicos y antibióticos, dura de horas a días y es recidivante. A diferencia del cólico biliar, se observa fiebre importante y un estado tóxico. El examen físico revela un signo de Murphy positivo (al hacer presión digital en el punto cístico se produce un dolor exquisito con la inspiración y midriasis); además se puede palpar un empastamiento o una masa profunda poco delimitable en el hipocondrio derecho, a veces con signos de irritación peritoneal, correspondiente a la reacción perivesicular que forma un “plastrón vesicular”. La colecistitis aguda puede evolucionar a una colecistitis crónica, a un absceso perivesicular y perforación a la cavidad peritoneal, o a una víscera hueca vecina, como el duodeno o yeyuno, con formación de fistulas. Los exámenes de laboratorio revelan una marcada leucocitosis con desviación a la izquierda y hemocultivos positivos. El tratamiento de la colecistitis aguda grave es la colecistectomía de emergencia; cuando resulta difícil la resección de la vesícula se hacen drenajes paliativos como la colecistostomía. Los gérmenes más frecuentemente observados son los gramnegativos, razón por la cual se usan antibióticos como ampicilina, cefalosporinas de 3ª generación más aminoglucósidos; cuando se sospecha de gérmenes anaeróbicos se indican los antibióticos apropiados.

**Ictericia obstructiva.** Ocurre cuando un cálculo de tamaño considerable se impacta en cualquier parte de la vía biliar principal. Después de un cuadro clínico de cólico biliar aparece ictericia progresiva, coluria, acolia, prurito intenso y aumento de la fosfatasa alcalina. Cuando no se resuelve la obstrucción puede presentarse fiebre con escalofríos, sugestivos de una colangitis ascendente. El examen físico revela ictericia verdínica, signos cutáneos de rascado, vesícula palpable y dolorosa (hidrocolecisto), además de hepatomegalia por la estasis

biliar. Actualmente, el manejo inicial de la ictericia obstructiva por cálculos es su extracción mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para el diagnóstico, y para localización de la litiasis y corte del esfínter de Oddi (esfinterotomía) la cirugía endoscópica.

## DIAGNÓSTICO

Los procedimientos de imagenología no invasivos como la radiografía simple del abdomen, el ecograma, la TC y la RM son de extraordinario valor para el diagnóstico de la litiasis biliar. Los procedimientos invasivos son la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la ecoendoscopia y en algunos casos la colangiografía transhepática percutánea.

**Ultrasonido abdominal.** Este procedimiento tiene una sensibilidad y especificidad del 95% y detecta cálculos muy pequeños. Es ideal para demostrar una colecistitis aguda, caracterizada por engrosamiento de la pared vesicular, distensión del órgano y líquido perivesicular; igualmente, permite detectar dilatación del tracto biliar principal (el colédoco normalmente mide menos de 10 mm) y conductos biliares intrahepáticos, expresión de obstáculos, bien sea por litiasis o neoplasias.

**TC abdominal.** No es superior al ecograma para detectar cálculos biliares, colecistitis aguda u obstrucción por cálculos en el colédoco. Sin embargo, es más conveniente para captar cálculos con buen tenor de calcio, ver dilatación del colédoco y, sobre todo, para el diagnóstico diferencial con patologías que se confunden con los cuadros clínicos de litiasis biliar, como neoplasias, colestasis intrahepática (colangitis esclerosante y la cirrosis biliar primaria).

**Colangiorresonancia.** La evaluación selectiva de la vía biliar por RM se ha convertido en la prueba diagnóstica no invasiva de mayor sensibilidad y especificidad para la evaluación de enfermedades de la vía biliar. No amerita sedación o contraste endovenoso, es económica y rápida para obtener imágenes de los conductos biliares.

**Ecografía endoscópica (Ecoendoscopia).** Es un procedimiento relativamente reciente, costoso pero mínimamente invasivo y con baja tasa de complicaciones. Consiste en introducir a través del tubo digestivo un endoscopio que lleva implantado en su extremo distal un transductor de ecosonografía de alta frecuencia (5-20mhz). Al llevarlo en la proximidad duodenal del confluente biliopancreático permite obtener imágenes de excelente calidad y gran precisión diagnóstica porque evita la interposición de gases u otros órganos que entorpecen la ecografía convencional.

**Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).** Es el procedimiento más preciso para determinar la existencia de cálculos en el colédoco, enfermedades pancreáticas y obstrucción biliar de otra naturaleza. Actualmente tiene indicación en el manejo de la ictericia obstructiva de origen inflamatorio, litiásico, neoplásico (duodeno, ampolla de Vater, páncreas o vías biliares) anomalías congénitas, complicaciones postoperatorias y parasitosis (áscaris, tenias o *Fasciola hepática*). También está formalmente indicada en el manejo de la pancreatitis aguda biliar severa asociada a colangitis obstructiva y en el diagnóstico de la colangitis esclerosante y la cirrosis biliar primaria.

Tras la ubicación endoscópica de la ampolla de Vater y mediante instrumental especial se accede a la vía biliar y se practica, bajo visión fluoroscópica, un colangiograma con contraste yodado. Una vez hecho el diagnóstico, mediante cirugía endoscópica se hace el corte del esfínter de Oddi (esfínterotomía) para ampliar el acceso a la vía biliar. Actualmente hay una amplia gama de instrumentos para extraer cálculos y garantizar el drenaje biliar con endoprótesis biliares plásticas o metálicas. Las complicaciones del procedimiento dependen en gran medida de la experiencia del cirujano endoscopista, del equipo médico que lo acompaña y de la calidad del instrumental. Las complicaciones más frecuentes son pancreatitis aguda, sangrado a través de la esfínterotomía y, en menor frecuencia, perforación duodenal.

**Colangiografía transhepática percutánea.** Está indicada solo cuando no hay acceso endoscópico de las vías biliares intrahepáticas por estenosis infranqueables. Mediante una punción percutánea con la aguja de Chiba se localiza un conducto biliar dilatado y, con dispositivos especiales introducidos a través de esta vía, se puede intentar el drenaje biliar. El procedimiento es complejo y se aplica en pocos centros especializados de radiología invasiva.

## TRATAMIENTO

Las modalidades terapéuticas se aplican según las manifestaciones clínicas y las condiciones del paciente. Debe ser observada periódicamente debido a que causa poca morbilidad y ausencia de mortalidad por largos periodos de seguimiento, mientras que la colecistectomía no está exenta de producir morbilidad. En pacientes sintomáticos y asintomáticos con litiasis vesicular y barro biliar se indica de entrada la colecistectomía por vía laparoscópica. Además, la *colecistectomía en pacientes asintomáticos* se emplea en casos de pólipos vesiculares asociados a litiasis, vesícula en porcelana, adenomatosis de

la vesícula, tratamientos para la obesidad, pacientes con anemia drepanocítica, adenomiomatosis de la vesícula y gastrectomía subtotal.

**Cirugía.** La *colecistectomía por vía laparoscópica* es la conducta de elección para muchos pacientes con litiasis biliar sintomática (cólicos biliares y colecistitis aguda y crónica). Con este procedimiento se puede manejar alrededor de un 90% de los pacientes; ha desplazado a la colecistectomía convencional, pues el abordaje es más sencillo, económico, estético y con mínima estancia hospitalaria postoperatoria. La morbimortalidad es mayor en diabéticos y cuando se interviene de urgencia. Una colecistectomía electiva tiene una mortalidad del 0.1% y se describen complicaciones postquirúrgicas relacionadas con lesiones vasculares y del árbol biliar. En casos complicados, previo inicio por vía laparoscópica, puede continuarse con una colecistectomía por vía convencional.

Es imprescindible antes de la cirugía descartar la presencia de litiasis en los conductos biliares mediante la ecografía, que se expresa por dilatación del colédoco y/o las vías biliares y elevación de la bilirrubina, aminotransferasas y fosfatasa alcalina. La presencia de cálculos en las vías biliares debe ser resuelta mediante la colangiografía endoscópica retrógrada (CPRE) y la esfinterotomía para evitar complicaciones en el postoperatorio inmediato como ictericia, colangitis y fuga de la sutura del conducto cístico con bilioperitoneo. En caso de no disponer de CPRE preoperatoria es necesario que el cirujano haga una colangiografía transoperatoria, y si hay evidencia de litiasis en el conducto biliar se debe practicar la coledocotomía para la extracción de cálculos y poner un drenaje en "T" o sonda de Kher; esta se deja por el lapso de un mes y se retira luego de una colangiografía radiológica que verifica la ausencia de litiasis residual en la vía biliar. En caso de persistir litiasis en el colédoco se refiere al cirujano endoscopista para la resolución mediante CPRE y esfinterotomía.

## REFERENCIAS

- APSTEIN MD, CAREY MC: Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26:343.
- BATESON MC. Gallbladder disease. *BMJ.* 1999; 318; 1745-1748.

- 
- HIROTA, MASAHIKO, ET AL. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:78-82.
- LAMMERT F, MIQUEL JF: Gallstone disease: From genes to evidence-based therapy. *J Hepatol*: 2008; 48: S124.
- PAPI C ET AL. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 147.
- ROMANGIOLO J, BARDON M, RAHME E. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography: A meta-analysis of test performance in Suspected Biliary Disease. *Annals of Intern Med.* 2003; 139:547-57.
- SOCIETY OF AMERICAN GASTROINTESTINAL AND ENDOSCOPIC SURGEONS (SAGES). Guidelines for the Clinical Application of Laparoscopic Biliary Tract Surgery. January 2010.
- STRASBERG, STEVEN M. Acute Calculous Cholecystitis. *N Eng J Med.* 2008; 358:2804-11.
- VANNEMAN NIELS GERARD, VAN ERPECUM KAREL J. Pathogenesis of Gallstones. *Gastroenterol Clin N Am.* 2010; 39:171-183.
- YOO KYO.SANG, LEHMAN GLEN A. Endoscopic Management of Biliary Ductal Stones. *Gastroenterol Clin N Am.* 2010; 39:209-227.



## PANCREATITIS AGUDA

*Iván Rivas  
Emerson Useche*

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas que compromete con frecuencia tejidos peripancreáticos y en algunas ocasiones órganos a distancia. Puede ir desde un cuadro edematoso de curso benigno hasta la destrucción por necrosis de la glándula con falla multiorgánica y evolución fatal; sin embargo el 90% de los enfermos cura con medidas de soporte general. La mortalidad por esta enfermedad oscila en un 5%; es mayor en la pancreatitis aguda con necrosis que en la edematosa intersticial (17 vs 3%) y superior en la pancreatitis con necrosis infectada que en la no infectada (30% vs 12%). Es una condición dinámica, evolutiva, y su severidad puede cambiar súbitamente en el transcurso de la enfermedad. Se describen básicamente dos tipos de pancreatitis aguda: edematosa intersticial y necrotizante.

*Pancreatitis edematosa intersticial.* Los síntomas generalmente se resuelven dentro de la primera semana. La mayoría de estos pacientes tiene crecimiento difuso del órgano por un edema inflamatorio. En la TC, el parénquima luce homogéneo y la grasa peripancreática muestra cambios inflamatorios mínimos.

*Pancreatitis necrotizante.* Cerca del 5-10% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrolla necrosis importante del parénquima pancreático, tejido peripancreático y, frecuentemente, de ambos. El deterioro de la perfusión pancreática y los signos de necrosis evolucionan progresivamente, lo cual explica por qué una TC inicial no es fidedigna para evaluar de entrada la extensión de la necrosis. La historia natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable e impredecible, puede permanecer sólida o líquida, estéril o infectada, persistir o desaparecer con los días.

Los mecanismos exactos que inician el cuadro clínico se desconocen, el tejido pancreático es inaccesible y la enfermedad tiene una evolución extremadamente rápida. Desde el punto de vista fisiopatológico existen factores extracelulares (respuesta neural y vascular) y factores intracelulares que se involucran (inhibición de la secreción, activación enzimática, calcio, disminución de proteínas termolábiles, señales inflamatorias y mecanismos de apoptosis) y llevan a la inflamación, edema y muerte celular. Las células acinares liberan citoquinas y mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa e interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-6), además de factores antiinflamatorios como IL-10 y antagonistas de los receptores de IL-1. Aparecen múltiples mediadores inflamatorios como el factor activador de plaquetas (FAP), sustancia P, neutrófilos, factor nuclear-kB, activador de la proteína-1, elastasas y catepsinas. Seguidamente se produce una activación prematura de la tripsina que activa otras enzimas pancreáticas, como la kaliceína, fosfolipasa A<sub>2</sub> y la elastasa, que conducen a la autodigestión del páncreas, elastolisis y efectos sistémicos severos como SDRA, insuficiencia renal aguda y colapso circulatorio. La liberación de péptidos vasoactivos produce vasodilatación, destrucción de las paredes de los vasos intrapancreáticos con aumento de la permeabilidad capilar, edema, salida de líquidos ricos en enzimas proteolíticas y trombosis, que perpetúan la necrosis aguda de la glándula.

Se considera que la causa más frecuente de la pancreatitis aguda es la litiasis vesicular (40-70%) seguida por el alcohol (25-35%). Se recomienda el empleo de pruebas genéticas en pacientes menores de 30 años sin etiología definida. A continuación se mencionan las causas más frecuentes de la pancreatitis aguda.

*Mecánicas:* Litiasis y microlitiasis biliar, las cuales producen reflujo de bilis al conducto de Wirsung (Opie 1) u obstrucción del conducto de Wirsung sin reflujo biliar (Opie 2), traumatismos abdominales, úlcera gastroduodenal penetrada y páncreas divisum.

*Químicas y metabólicas:* Hábito alcohólico crónico mayor de 5 años y más de 50 g diarios, hipertrigliceridemia >1000 mg/dl (1-4% de los casos), hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

*Infecciosas:* Virus (coxsackie, micoplasma, HIV, Herpes simple y los virus de la parotiditis y hepatitis A, B, C, E). Parásitos (*Ascaris lumbricoides*). Hongos (*Candida albicans*). Bacterias (*Salmonella*).

*Inflamatorias:* Vasculitis y emponzoñamiento por alacranes.

*Medicamentos: Frecuentes:* ácido valproico, asparaginasa, azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina y didanosina. *Poco frecuentes:* IECAS, acetaminofen, furosemida, sulfasalazina y tiazidas. *Raros:* carbamazepina, estrógenos, corticosteroides, minociclina, tetraciclina, nitrofurantoína, estrógenos, estatinas, tamoxifeno, isoniazida, interferón, claritromicina, metronidazol, trimetropin-sulfametoxazol.

*Iatrogénicas:* Cirugía de vías digestivas y biliares (esplenectomía, gastrectomía distal y esfinteroplastia), colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) en 15% de los casos, trasplante cardíaco, cirugía de *bypass* cardiopulmonar.

*Otras:* Enfermedad inflamatoria intestinal, isquemia (lupus eritematoso sistémico, drepanocitosis, eclampsia); toxinas (intoxicación por organofosforados). Tumores primarios del páncreas o metástasis de cáncer pulmonar en pacientes mayores de 40 años e idiopática..

Es importante definir y estratificar la severidad de la pancreatitis aguda: se debe identificar quién requiere tratamiento agresivo agudo, qué pacientes ameritan traslado a nivel terciario y quién presenta complicaciones locales o sistémicas y falla orgánica. La falla orgánica implica el compromiso de tres sistemas: respiratorio, cardiovascular y renal, y se define como un *score* de dos o más para uno de estos tres sistemas usando el *score* modificado de Marshall, el cual tiene el mérito de la simplicidad. Existen dos fases identificadas de la pancreatitis aguda: la fase temprana (< 1 semana), caracterizada por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o falla orgánica, y la fase tardía (> 1 semana), caracterizada por las complicaciones locales (coleciones peripancreáticas, necrosis y pseudoquistes). La nueva clasificación de Atlanta (2012) define tres grados de severidad.

*Pancreatitis aguda leve.* Resalta la ausencia de falla orgánica y de complicaciones locales o sistémicas; no requiere estudios de imagen pancreática, su mortalidad es muy baja y los pacientes pueden egresar en la fase temprana.

*Pancreatitis aguda moderadamente severa.* Se caracteriza por la presencia de falla orgánica transitoria (< 48 horas) o de complicaciones locales o sistémicas en ausencia de falla orgánica persistente.

*Pancreatitis aguda severa.* Se caracteriza por persistencia de la falla orgánica; esta se desarrolla en la fase temprana y se manifiesta como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Estos pacientes generalmente tienen una o más

complicaciones locales. Cuando ocurre en los primeros días tiene una mortalidad del 36-50%, que aumenta si a eso se suma una necrosis infectada.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma capital de la pancreatitis aguda es el dolor en el epigastrio y/o mesogastrio, de aparición brusca, usualmente después de la ingesta de abundantes alimentos y alcohol. El dolor es intenso, en “puñalada”, continuo y en la mitad de los casos se irradia en forma de “cinturón” a la espalda, se alivia con la flexión del tronco y se exacerba con la ingestión de alimentos, dura más de 24 horas; concomitantemente, náuseas, vómitos y distensión abdominal. La presencia de fiebre y taquicardia hace pensar en colangitis, necrosis con infección sobregregada o absceso pancreático. El paciente presenta facies álgida, con ictericia moderada, taquicardia e hipotensión, ausencia de ruidos hidroaéreos y contractura muscular del hemiabdomen superior. La palpación de una masa en el epigastrio, fiebre, leucocitosis y elevación de las amilasas, hacen pensar en un absceso pancreático. A veces se observan equímosis en los flancos, “signo de Grey-Turner”, o en la región umbilical, “signo de Cullen”; estos, generalmente son de mal pronóstico. Los signos clínicos de alarma son taquicardia, hipotensión, taquipnea, hipoxemia, hemoconcentración, oliguria y encefalopatía. El diagnóstico de falla orgánica viene dado por el esquema modificado de Marshall, el cual toma en cuenta parámetros respiratorios ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), renales (creatinina sérica) y cardiovasculares (presión arterial sistólica). Tiene la ventaja de que puede ser utilizado al ingreso y en días sucesivos.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda debe hacerse con otras entidades clínicas que se manifiestan con dolor epigástrico, como colecistitis aguda, úlcera péptica perforada o penetrada al páncreas, infarto del miocardio de cara inferior, obstrucción intestinal, accidente vascular mesentérico y aneurisma disecante de la aorta abdominal. El diagnóstico de la pancreatitis aguda requiere dos de los tres hallazgos siguientes: dolor abdominal clínicamente sugestivo de pancreatitis, amilasa y/o lipasa sérica  $>3$  veces el valor normal y hallazgos típicos de pancreatitis aguda por TC contrastada (menos comúnmente por ultrasonido o RM).

**Amilasa sérica.** Se eleva en las primeras 24 horas de la enfermedad y se normalizan entre el 3° y 5° día. Otras causas de hiperamilasemia se ven en

vísceras perforadas, isquemia intestinal, apendicitis y parotiditis. Puede ser normal en la pancreatitis inducida por alcohol e hipertrigliceridemia.

**Lipasa sérica.** Tiene mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de esta patología; sin embargo también se eleva en enfermedades no pancreáticas como apendicitis, colecistitis e insuficiencia renal. Los diabéticos tienen niveles de lipasas elevados, de manera que para el diagnóstico de pancreatitis aguda en ellos se requieren valores 3 a 5 veces del normal.

**Otras alteraciones de laboratorio:** leucocitosis, hemoconcentración, hiperglicemia, creatinina elevada, elevación (fosfatasa alcalina, aminotransferasas y deshidrogenasa láctica), hipertrigliceridemia, anemia, laboratorio de CID, hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, hipocalcemia e hipoxemia. La mayoría de estos cambios son transitorios y algunos de mal pronóstico.

**Radiografía simple del abdomen.** Pueden observarse varios signos: íleo paralítico generalizado, dilatación aislada de un asa intestinal delgada “asa centinela” y signo del “colon cortado”. El estudio de las vías digestivas superiores con medio de contraste puede revelar ensanchamiento de la “C duodenal”, bien sea por el edema o por la presencia de un absceso o por quiste pancreático.

**Radiografía del tórax.** Generalmente es normal; sin embargo, cuando se complica con procesos respiratorios pueden aparecer derrame pleural izquierdo, atelectasias, elevación de uno de los hemidiafragmas y edema pulmonar.

**Ultrasonido abdominal.** Se debe hacer en todos los pacientes con pancreatitis aguda, ya que permite demostrar el aumento del tamaño del páncreas por el edema o la presencia de necrosis masiva, abscesos o pseudoquistes. Es el mejor examen para explorar patología de la vesícula y vías biliares (litiasis) y como guía para los procedimientos quirúrgicos. El ultrasonido endoscópico es particularmente útil para identificar neoplasias subyacentes, adenomas de la ampolla de Vater y microlitiasis.

**TC abdominal con contraste.** Es preferible hacerla después de una semana de iniciados los síntomas y se debe tener precaución con el contraste endovenoso en pacientes con insuficiencia renal, hipotensos o con hemoconcentración. Se utiliza para establecer el diagnóstico en pacientes con dudas y que no mejoran en las primeras 72 horas del ingreso. Es útil para el diagnóstico de la pancreatitis necrotizante y puede descartar otras condiciones como pancreatitis crónica (calcificaciones), neoplasias pancreáticas, infarto esplénico, complicaciones

vasculares (trombosis de la vena porta, trombosis de la vena esplénica y pseudoaneurismas) y ascitis. Se pueden utilizar los criterios de Balthazar-Ranson.

**RM y colangiorrsonancia.** Es equivalente a la TC en su capacidad para diagnosticar pancreatitis aguda, hallazgos de necrosis y excluir otras enfermedades que semejan una pancreatitis aguda. La RM con colangiopancretografía es mejor que la TC para determinar la anatomía ductal y la presencia de coledocolitiasis menor a 3 mm; es particularmente útil en pacientes con insuficiencia renal y alergia al medio de contraste.

La pancreatitis aguda puede tener complicaciones locales y sistémicas. *Locales:* colección líquida aguda peripancreática, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda y necrosis encapsulada; además de disfunción de la salida gástrica, trombosis venosa portal o esplénica y necrosis del colon. *Sistémicas:* además del compromiso extrapancreático se suman la exacerbación de comorbilidades preexistentes como enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Criterios pronósticos.** Se considera una pancreatitis aguda severa si presenta 3 o más criterios de Ranson (Tabla 38). La mortalidad es de 3% con menos de 3 criterios; 62% de 3 a 4 y 100% con 5 o más. Los criterios de Ranson tienen la desventaja que debe esperarse 48 horas para completar la evaluación y cada criterio vale 1 punto.

TABLA 38. CRITERIOS DE RANSON

Al ingreso	A las 48 horas
Edad mayor de 55 años	Calcio menor de 8 mg%
Glicemia mayor de 200 mg%	PO <sub>2</sub> menor de 60 mm Hg
Leucocitosis >16 x 10 <sup>9</sup> /L	Déficit de base >4 mEq/L
LDH mayor de 350 U/L	BUN por encima de 5 mg/dl
AST y ALT superior a 250 UI/L	en relación al ingreso
Secuestro de líquidos >6 litros	Caída del hematocrito >10%

**Criterios pronósticos Apache-II (Acute physiology and chronic health evaluation).** Se basan en los valores iniciales de 12 medidas fisiológicas ordinarias, edad y estado previo de salud. Se puede medir al ingreso (primeras 24 horas) y diariamente. Varios estudios demuestran que un puntaje >8 se asocia a elevada mortalidad. No permite discriminar entre pancreatitis estéril o necrotizante, y su disminución en las primeras 48 horas sugiere pancreatitis leve.

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** Presencia de más de 2 de los siguientes criterios: pulso  $> 90/\text{min}$ , frecuencia respiratoria  $> 20/\text{min}$  o  $\text{PaCO}_2 > 32$ , temperatura  $> 38^\circ\text{C}$  o  $< 36^\circ\text{C}$ , glóbulos blancos  $> 12$  o  $< 4 \times 10^9/\text{L}$ .

**Criterios de severidad según la TC abdominal:** Páncreas normal (grado A) 0 puntos. Crecimiento focal o difuso (grado B) 1 punto. Cambios intrínsecos, bandas de grasa (grado C) 2 puntos. Colección de líquido mal definida (grado D) 3 puntos. Múltiples colecciones de líquido o gas dentro o adyacente al páncreas (grado E) 4 puntos. Lo anterior se suma al puntaje de necrosis: Sin necrosis 0 puntos. Necrosis de un tercio del páncreas 2 puntos. Necrosis de la mitad del páncreas 4 puntos. Necrosis de más de la mitad del páncreas 6 puntos. Este índice de severidad tomográfico va de 0-10, los puntajes más altos indican obviamente una mayor severidad de la enfermedad.

**Otros criterios de mal pronóstico.** Existen varias escalas que intentan valorar el pronóstico de la pancreatitis aguda. Una escala que valora tres parámetros: hematocrito  $> 44$ , frecuencia cardíaca  $> 100 \text{ pm}$  y glicemia  $> 126 \text{ mg/dl}$ . Escala Bisap (BUN sérico, estatus mental, SIRS, edad y derrame pleural) y, la modificada Bisap-O que adiciona varios elementos: índice de masa corporal mayor de 25; en la obesidad  $> 30$  se describen múltiples posibles mecanismos: aumento de ácidos grasos libres, elevación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa e IL-6 y disminución de la movilidad diafragmática; hematocrito elevado ( $\geq 44$  al ingreso que no desciende en las primeras 24 horas luego de la expansión con soluciones cristaloides), proteína C reactiva  $> 15 \text{ mg/L}$ , derrame pleural o infiltrados pulmonares que aparece en las primeras 24 horas, creatinina  $> 2.0 \text{ mg/dl}$ , glicemia  $> 250 \text{ mg/dl}$  y Apache 0 (Apache-II + índice de masa corporal).

## TRATAMIENTO

**Tratamiento médico.** Es importante calmar el dolor, dieta absoluta, hidratación parenteral, antibióticos y otras medidas. Pacientes que presenten una pancreatitis aguda con deterioro clínico, severidad de sus comorbilidades o falla multiorgánica, deben ser trasladados a una Unidad de Cuidados Intensivos.

**Analgésicos.** Se usan analgésicos no opiáceos por vía parenteral; a veces es necesario el uso de narcóticos como meperidina o morfina, 1 mg/4-6 horas.

**Dieta.** En pancreatitis leve, la alimentación oral puede iniciarse cuando alivie el dolor abdominal, aparezcan ruidos hidroaéreos, ausencia de náuseas y

vómitos y el paciente manifieste apetito, lo cual generalmente ocurre al tercero o cuarto día. Se debe comenzar con líquidos claros y progresivamente agregar alimentos muy blandos sin grasa. Si el paciente presenta pancreatitis severa y permanece de 3-5 días sin alimentación oral, debe iniciarse la nutrición enteral para prevenir complicaciones infecciosas. La nutrición parenteral total debe evitarse, a no ser que se carezca de una vía enteral o no se aporten suficientes calorías. Si el paciente no tiene un íleo importante, resulta menos complicada la alimentación enteral total a través de una sonda yeyunal, aun cuando hay evidencias que la alimentación nasogástrica es más fácil y tan buena como la naso yeyunal. Con la nutrición enteral se reducen costos, hay menos infecciones, no se alteran los electrolitos y se conserva la integridad del intestino.

**Hidratación parenteral.** Se debe indicar una hidratación abundante con 250-500 ml por hora de soluciones cristaloides isotónicas. El manejo intensivo es más eficaz en las primeras 12 a 24 horas; el paciente hipotenso y taicárdico puede requerir la administración de bolus extras para manejo más rápido. Se prefiere la solución salina 0.9% o Ringer lactato para mantener el volumen intravascular, con registro permanente de la PVC y el gasto urinario (diuresis >0,5 ml/Kg/hora). Algunos autores prefieren el Ringer lactato, porque disminuye el porcentaje de pacientes que desarrollan SIRS en comparación con la solución salina. Generalmente se requieren hasta 6 litros en las primeras 24 horas para disminuir el BUN y mejorar la microcirculación pancreática, hecho que disminuye el riesgo de necrosis e isquemia intestinal, que incrementan la translocación bacteriana.

**Antibióticos.** Son recomendables en caso de infección extrapancreática como colangitis, bacteriemia, infección de catéteres, infecciones urinarias y neumonías. El uso de antibiótico-profilaxis en pacientes con pancreatitis aguda severa o necrosis estéril no aporta beneficios y aumenta el riesgo de una superinfección por hongos. Deben ser iniciados por la sospecha clínica de sepsis mientras llegan los cultivos. Se debe considerar una necrosis infectada o necrosis extrapancreática en aquellos pacientes febriles que no mejoran o se deterioran en los primeros 7 a 10 días de hospitalización. En este grupo de pacientes se puede hacer una punción con aguja fina guiada por TC e iniciar antibiototerapia de amplio espectro antes de recibir el cultivo y antibiograma. Los gérmenes mas implicados son los gramnegativos y *S. aureus*. Se recomiendan los antibióticos con buena penetración al tejido pancreático como imipenen-cilastatin, fluoroquinolonas y metronidazol, por 2 a 4 semanas.

**Otras medidas.** En caso de náuseas y vómitos se indica prometazina a la dosis de 12,5 a 25 mg EV c/8 horas o los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> como el ondansetron 4 a 8 mg EV c/8 horas. Protección gástrica con omeprazol 40 mg c/12-24 horas. La hipocalcemia se trata con gluconato de calcio al 10% 10 a 20 ml EV c/4-6 horas. Si la saturación de oxígeno es <95% se debe administrar oxígeno húmedo por catéter nasal.

Los pacientes deben ser instruidos para dejar el hábito alcohólico y tabáquico. Asimismo, hay que evitar los medicamentos posiblemente implicados en la pancreatitis. El control de los lípidos séricos, especialmente la hipertrigliceridemia, debe ser optimado para prevenir futuros ataques de pancreatitis por hiperlipidemias. El sobrepeso y la obesidad se deben tomar en cuenta.

**Tratamiento quirúrgico y procedimientos invasivos.** Incluyen colecistectomía, ultrasonido endoscópico, colangiografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y drenaje de colecciones pancreáticas y peripancreáticas.

**Colecistectomía.** Previene futuros episodios de pancreatitis en caso de colelitiasis. Si el paciente está en buenas condiciones generales y no hay complicaciones, debe ser efectuada antes de que egrese. También puede indicarse en las semanas siguientes en caso de pancreatitis severa o complicada para permitir que el proceso inflamatorio o la colección de líquidos se organicen o resuelvan. La colecistectomía debe hacerse preferiblemente por laparoscopia.

**Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE).** Se debe indicar en las primeras 24 horas del ingreso en pacientes con colangitis. En la pancreatitis aguda leve de etiología biliar sin evidencia de obstrucción biliar, la esfinterotomía no ha demostrado ventajas en cuanto a la evolución natural de la enfermedad. Se debe usar con cautela y en pacientes bien seleccionados en la pancreatitis severa y obstrucción biliar por un cálculo atascado en el tercio distal del colédoco (sospechado por hiperbilirrubinemia y ALT  $\geq 3$  veces del valor normal) y colangitis clínica (fiebre y leucocitosis). No se debe usar indiscriminadamente por la posibilidad de reactivar la pancreatitis, desencadenar una colangitis o transformar una pancreatitis necrotizante estéril en infectada. Se puede utilizar como estudio previo a la colecistectomía electiva cuando se demuestra dilatación del colédoco por ultrasonido abdominal o elevación de las pruebas hepáticas y coledocolitiasis confirmada por ultrasonido endoscópico o colangiografía. Los procedimientos son esfinterotomía, litotripsia o extracción de cálculos con cestas apropiadas e instalación de prótesis intraluminales *stent*.

*Drenaje de colecciones pancreáticas y peripancreáticas.* Las colecciones líquidas alrededor del páncreas son frecuentes en los pacientes con pancreatitis aguda severa. La mayoría se resuelve espontáneamente pero algunas se transforman en un pseudoquistes y abscesos. Cuando estos son asintomáticos se tratan conservadoramente, mientras que los pseudoquistes que causan dolor abdominal, obstrucción o se asocian con infección o sangramiento, deben ser drenados endoscópicamente por vía subcutánea o cirugía abierta según el caso y la experiencia particular del equipo médico tratante.

1. Colección líquida aguda peripancreática. Se desarrolla en la fase temprana. Con la TC no se observa una pared definida, es homogénea, confinada a los planos de la fascia normal del retroperitoneo, puede ser múltiple, generalmente estéril, no se asocia a necrosis y se resuelve espontáneamente.
2. Pseudoquiste pancreático. Es una colección líquida circunscrita rodeada por una pared inflamatoria bien definida fuera del páncreas, con necrosis mínima o sin ella, y se evidencia después de las 4 semanas del inicio de la pancreatitis.
3. Colección necrótica aguda. Es una colección que contiene grados variables de líquido y necrosis asociada con una pancreatitis necrótica. La necrosis puede abarcar el parénquima y los tejidos peripancreáticos.
4. Necrosis infectada. El diagnóstico se sospecha por el deterioro clínico del paciente. Fiebre, leucocitosis y presencia de gas dentro de la lesión, demostrada por TC.

La conducta ante una necrosis pancreática estéril debe ser conservadora durante las primeras 2 a 3 semanas, porque los procedimientos quirúrgicos aumentan la morbimortalidad. Si después de este período persiste dolor abdominal, se debe plantear la necrectomía, que se facilita porque se ha establecido la organización y delimitación del tejido necrótico. Otro método alternativo es la necrectomía laparoscópica cuando el área de necrosis se adhiere a la pared del estómago o duodeno, (previa valoración con ultrasonido endoscópico), procedimiento que disminuye el riesgo de sangrado arterial. Las indicaciones quirúrgicas de urgencia dentro de las primeras semanas de la enfermedad son síndrome compartamental, dolor sugestivo de infarto o perforación intestinal y hemorragia severa por un pseudoaneurisma.

La conducta ante una necrosis infectada es la aspiración dirigida por TC, coloración de Gram y cultivo. En pacientes estables con necrosis infectada,

la cirugía debe retrasarse por más de 4 semanas para permitir la licuefacción y desarrollo de la pared fibrosa alrededor de la necrosis, pero en enfermos sépticos (la mayoría de estos pacientes presentan leucocitosis, fiebre y falla multiorgánica), el tratamiento de elección es la necrectomía. Si la aspiración demuestra bacterias gramnegativas se recomienda el uso de cualquiera de las siguientes alternativas: carbapenemes, fluoroquinolonas más metronidazol o una cefalosporina de tercera generación más metronidazol. Si el Gram revela bacterias grampositivas se debe utilizar la vancomicina. Existen métodos menos invasivos, recomendados en pacientes sintomáticos con necrosis infectada, como la necrectomía retroperitoneal percutánea, necrectomía laparoscópica o drenaje percutáneo con catéter

## REFERENCIAS

- ABOU-ASSI S, CRAIG K, O'KEEFE S. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2255-62.
- ARVANITAKIS M, DELHAYE M, DE MAERTELAERE V, ET AL. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 715-23.
- BANKS PA, FREEMAN ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 101: 2379-2400.
- BANKS PA, BOLLENT, DERVENIS C, ET AL. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62:102-111.
- FROSSARD J, STEER M, PASTOR C. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2008; 371; 143-52.
- LANKISCH P, BREUER N, BRUNS A, ET AL. Natural history of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2797-805.
- PANDOL SJ ET AL. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127-1151.
- PAPACHRISTOU G, MUDDANA V, YADAV D, ET AL. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II and CTSI score in predicting organ failure, complications

and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 435-41.

PETROV M, VAN SANTVOORT H, BESSELINK M, ET AL. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis. *Ann Surg.* 2008; 247: 250-7.

TENNER SCOTT, BAILLIE J, DEWITT J, ET AL. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *AJG.* 2013; doi.1038.

SWAROOP V, CHARI S, CLAIN J. Severe acute pancreatitis. *JAMA.* 2004; 291: 2865-2868.

UK WORKING PARTY ON ACUTE PANCREATITIS. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(Suppl III): iii1-iii9.

VAN SANTVOORT H, BESSELINKM, BAKKER O, ET AL. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1491-502.

WHITCOMB D. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2142-50.

## ABSCESO HEPÁTICO AMIBIANO

*José Eugenio Montilla*

### INTRODUCCIÓN

El absceso hepático amibiano es una colección purulenta formada dentro del parénquima del hígado a consecuencia de la infección por *Entamoeba histolytica*, que llega al órgano por vía sanguínea y proveniente del intestino. Casi siempre el absceso es único o doble, se localiza en el lóbulo derecho y cerca de la cúpula del hígado debido al mayor flujo portal dirigido a esa porción hepática. Contiene un material achocolatado e inodoro en el que difícilmente se puede encontrar la amiba. Hay una serie de factores que se han asociado como predisponentes, como la desnutrición, las malas condiciones higiénicas, el alcoholismo y el SIDA.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según su evolución, se puede presentar en tres fases:

1. Hepatitis amibiana aguda, con manifestaciones clínicas leves
2. Absceso agudo, en el que predominan la fiebre y el dolor en la zona hepática
3. Absceso crónico, con deterioro del estado general, hepatomegalia y anemia.

Los síntomas varían en su duración desde una semana hasta meses. El dolor del absceso hepático, generalmente es de aparición insidiosa, se localiza en el hipocondrio derecho, de intensidad moderada, con sensación de peso o distensión constante, aumenta con la inspiración profunda con la tos, el decúbito lateral derecho y al apoyarse en la pierna derecha, se irradia a la espalda, al hombro y a la región supraclavicular derecha. Si la localización del absceso es en el lóbulo izquierdo, el dolor se percibe en epigastrio o en hipocondrio izquierdo e irradiado

hacia la región retroesternal, algunas veces hacia el precordio y aun hacia el hombro izquierdo y se pueden auscultar los ruidos cardíacos en el epigastrio. Por lo general se acompaña de fiebre vespertina, escalofríos, sudoración, anorexia, vómitos y distensión abdominal. Puede observarse aumento del volumen de la base del hemitórax derecho si el absceso fuera de considerable dimensión

Se puede palpar una hepatomegalia difusa que predomina en el sitio de la lesión, de consistencia aumentada, tensa, superficie lisa y de borde romo. La digitopresión intercostal inferior derecha y la percusión en el área hepática son dolorosas. Una ictericia moderada se presenta en el 8% de los casos. Cuando el absceso se insinúa sobre el hemidiafragma derecho puede producir un cuadro respiratorio con tos seca, polipnea, disminución unilateral de la expansión respiratoria, matidez, ausencia de vibraciones vocales, murmullo vesicular disminuido, estertores crepitantes y frote pleural. Cuando el absceso se drena a la cavidad torácica se suele producir un empiema o comunicarse con un bronquio importante y provocar una vómica o hemoptisis masiva. La perforación a la cavidad pericárdica, observada en los abscesos del lóbulo izquierdo del hígado, puede conducir a una pericarditis con taponamiento cardíaco. La inminencia de ruptura del absceso a la cavidad libre del abdomen origina un cuadro de irritación peritoneal localizado en el hemiabdomen superior y la ruptura a la cavidad libre ocasiona una peritonitis generalizada. El absceso hepático amibiano puede confundirse con hepatitis aguda, absceso hepático piógeno, neoplasias del hígado, quiste hidatídico y con patologías extrahepáticas como empiemas del hemitórax derecho, absceso subfrénico, colecistitis aguda, absceso perinefrítico y pielonefritis.

## DIAGNÓSTICO

Los exámenes de laboratorio suelen revelar una leucocitosis moderada con neutrofilia y aumento de la velocidad de sedimentación. Elevación discreta de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina y de la bilirrubina (a expensas de la directa). Pruebas serológicas específicas positivas como el ELISA, la difusión en gel de agar y la contraimmunodifusión; la primera en títulos por encima de 1:512.

La Rx del tórax puede mostrar elevación del hemidiafragma derecho, borramiento del ángulo costodiafragmático, atelectasia y derrame pleural. La radiografía del abdomen evidencia un crecimiento de la densidad hepática. Otros procedimientos como gammagrafía, ultrasonido y tomografía axial computadorizada del área hepática son de notable valor para determinar el

número de abscesos, la localización, el tamaño y la respuesta al tratamiento. El ultrasonido es el método ideal para el diagnóstico, puesto que es no invasivo, es económico y no requiere inyecciones, catéteres ni radiación, de tal manera que puede ser usado en forma repetida, incluso en embarazadas.

## TRATAMIENTO

**Medidas generales:** reposo relativo en cama, dieta blanda, analgésicos antipiréticos, hidratación con solución glucosada al 5% en caso de deshidratación y oxígeno con mascarilla si hay compromiso respiratorio.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

*Metronidazol.* Es la droga de elección; la dosis para el adulto es de 750 mg TID por 7 a 10 días. Como alternativa, el tinidazol o el ornidazol, a la dosis de 2 g VO diarios en una sola toma por 3 a 5 días consecutivos. Estos medicamentos vienen en presentaciones parenterales para aquellos pacientes muy graves (o que no toleran la vía oral) y se pueden combinar con la emetina.

*Emetina.* Se debe usar en caso de que los nitroimidazoles no sean tolerados por el paciente, que sus condiciones sean muy críticas, que aparezcan complicaciones o que no haya respuesta terapéutica satisfactoria. Se usa bajo la forma de clorhidrato de emetina a la dosis de 1 mg/Kg (máximo 60 mg diarios y total 600 mg) al día IM, o la dehidroemetina, 1.25 mg/Kg (máximo 80 mg y total 800 mg) al día por 7 a 10 días. Se recomiendan controles periódicos de electrocardiograma. Aunque emetina y dehidrometina son muy efectivas contra la forma invasiva de *E. histolytica* y ampliamente utilizadas en el pasado, no son de fácil acceso en el presente. Es útil alertar sobre el hecho de que no se debe perder mucho tiempo en pruebas terapéuticas cuando hay falla medicamentosa; se debe considerar más bien la posibilidad de drenaje.

*Agentes luminales.* Son necesarios para erradicar los posibles portadores de quistes de *E. histolytica* que colonizan el intestino. Se debe escoger cualquiera de las siguientes alternativas: *aminosidina*, 500 mg VO TID por 10 días; *furoato de diloxanida*, 500 mg TID VO por 10 días; *diyodo-hidroquinolina*, 650 mg VO TID por 21 días o *cloro-yodo-hidroquinolina*, 250 mg VO TID por 7 días. *Antibióticos.*

El metronidazol y similares imidazoles son efectivos contra bacterias anaeróbicas, es decir, tienen una cobertura más allá de antiparasitaria, pero un

tratamiento contra bacterias aeróbicas gramnegativas se indica en casos de duda etiológica, posibilidad de absceso mixta y en condiciones de edad avanzada, mal estado general, leucocitosis o ictericia pronunciada.

La aspiración percutánea bajo control ultrasonográfico se practica en caso de presentarse las siguientes modalidades:

- a. Lesiones muy voluminosas mayores de 10 cm, en especial cuando hay señales clínicas y ultrasonográficas de inminencia de ruptura sospechada cuando el absceso es > de 10 cm muy cerca de la superficie del órgano, abombamiento local de la pared abdominal y signos de irritación peritoneal localizado
- b. Cuando se ha producido la ruptura a la cavidad pleural (toracocentesis o toracotomía)
- c. Cuando hay escasa respuesta y se sospecha ruptura tras 3 a 5 días de tratamiento médico

El drenaje quirúrgico a través de una laparotomía se indica en las siguientes condiciones:

- a. Cuando el drenaje percutáneo ha fallado
- b. Cuando la lesión se llena reiteradamente a pesar del tratamiento médico o de la aspiración percutánea
- c. Cuando el absceso se abre a la cavidad peritoneal u órgano vecino
- d. Cuando existe un absceso del lóbulo izquierdo del hígado para prevenir la ruptura al pericardio o mediastino

## REFERENCIAS

- FOTEDAR R. Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. Clin Microbiol Rev. 2007; 20: 511.
- LUCAS R & UPCROFT J. Clinical significance of the redefinition of the agent of amoebiasis. Rev Latinoam Microbiol. 2001; 43 (4): 183-187.
- PINILLA R, ANÁLIDA E ET AL. Enfoque clínico y diagnóstico del absceso hepático. Rev Med Chile 2003; 131 (12): 1411-1420.
- SINGH JP & KASHYAP A. A comparative evaluation of percutaneous catheter drainage for resistant amebic liver abscesses. Am J Surg. 1989; 158: 58-62.

- 
- SHANDERA WX, BOLLAM P, HASMMEY RH ET AL. Hepatic amebiasis among patients in a public teaching hospital. *Southern Med J*. 1998; 91 (9): 829-837.
- STANLEY SL. Amoebiasis. *Lancet*. 2003; 361: 1025.
- URDANETA H Y COVA J. Entamoeba histolytica. Abordajes diagnósticos. *GEN* 1998; 52 (4): 265-269.
- VAN ALLAN R, KATZ MD, JOHNSON MB ET AL. Uncomplicated amebic liver abscess: Prospective evaluation of percutaneous therapeutic aspiration. *Radiology*. 1992; 183: 827-830.



# HEPATOPATÍA Y EMBARAZO

Virginia Salazar Matos

## INTRODUCCIÓN

Durante la gestación ocurren una serie de cambios fisiológicos en la mayoría de aparatos y sistemas que en ocasiones simulan una alteración patológica de esos órganos. Desde el punto de vista hepático, las modificaciones más significantes durante el embarazo incluyen la disminución de las proteínas plasmáticas (albúmina) y la duplicación de los valores de la fosfatasa alcalina. Por otra parte, el incremento de algunos factores de la coagulación y el fibrinógeno genera un *estado de hipercoagulabilidad*. Las principales causas de falla hepática severa durante la gestación son el hígado graso agudo del embarazo, la preeclampsia-eclampsia y el síndrome HELLP. En el embarazo, las enfermedades hepáticas pueden ser consecuencia de procesos inherentes al propio estado de gravidez o enfermedades hepáticas agudas o preexistentes.

## ENFERMEDADES HEPÁTICAS INHERENTES

### AL PROPIO EMBARAZO

1. Hiperemesis gravídica
2. Síndrome preeclampsia-eclampsia
3. Síndrome HELLP
4. Colestasis intrahepática del embarazo
5. Hígado graso agudo del embarazo

## ENFERMEDADES HEPÁTICAS AGUDAS Y PREEXISTENTES

1. Hepatitis viral
2. Hepatitis (tóxica, alcohólica)
2. Cirrosis hepática

**Hiperemesis gravídica.** Las náuseas acompañan al embarazo en un 70 a 85% de las gestantes, el vómito alrededor del 50% y solo el 1% hiperemesis gravídica o vómito pernicioso del embarazo. La hiperemesis gravídica se aplica únicamente a la condición de vómitos intratables y trastornos de la nutrición de la embarazada y ocurre frecuentemente durante el primer trimestre de la gestación. Las pacientes son generalmente primigestas, menores de 20 años, con sobrepeso y embarazo múltiple. Cursa con náuseas y vómitos prolongados que originan deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, desnutrición relativa y pérdida de peso (5% o más). Presentan ictericia y alteración de las pruebas hepáticas: la hiperbilirrubinemia, generalmente es menor de 3,5 mg/dl y las aminotransferasas aumentan levemente (menos del triple). La albúmina y el tiempo de protrombina tienden a permanecer normales. El tratamiento consiste en hidratación parenteral, nutrición adecuada y antieméticos como antagonistas de la dopamina (metoclorpramida 10 mg EV cada 6 horas o prometazina 25 mg IM o EV cada 8 horas); vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina; antihistamínicos (dimenhidrinato, difenhidramina o meclizina) IM o VO cada 6-8 horas. La experiencia en humanos con los antagonistas de serotonina como el ondansetrón, es poca, pero en animales embarazados no se han observado malformaciones.

**Síndrome preeclampsia-eclampsia.** La preeclampsia es una alteración del *tejido endotelial*, de etiología desconocida que solo desaparece cuando se termina la gestación y ocurre aproximadamente en el 5 a 10% de las embarazadas. La preeclampsia se caracteriza por hipertensión arterial, proteinuria y edema de grado variable; cuando aparecen convulsiones se denomina eclampsia que ocurre en 0,2 a 0,5% de los embarazos. Aunque el 75% de las convulsiones eclámpicas ocurre antes del parto, cerca del 50% se puede presentar en el postparto (primeras 48 horas). El síndrome preeclampsia-eclampsia puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en los extremos de la edad fértil, menores de 20 años y mayores de 35 años, y no tiene una base genética clara, pero parece existir predisposición familiar. Aunque la mortalidad ha ido reduciendo, constituye la *causa principal de muerte materna durante el embarazo*.

La disfunción hepática es una manifestación inusual de la preeclampsia leve, sin embargo, el hígado es blanco de lesiones en el 50% de los casos de la preeclampsia severa. La complicación hepática tiende a presentarse en la segunda mitad del embarazo o en el tercer trimestre, y se manifiesta por dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos (40%), ictericia (20%), aumento de peso y edema. Además, existe alteración de las pruebas hepáticas con aumento moderado de las aminotransferasas (<250UI), elevación de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia leve (< 5 mg%) y prolongación del tiempo de protrombina. La trombocitopenia y elevación del ácido úrico se asocian a complicaciones.

La preeclampsia leve con enfermedad hepática requiere un seguimiento cuidadoso, terapia obstétrica adecuada, pruebas seriadas de la función hepática y recuento plaquetario, para prevenir el avance y complicaciones de la enfermedad. Por lo general, se acelera el nacimiento tan pronto como sea posible. Cuando la hepatopatía ocurre durante una preeclampsia severa, la morbimortalidad materna y fetal crece intensamente, por lo que la interrupción del embarazo es impostergable. En estudios histológicos, el 15% de las pacientes con preeclampsia leve, tiene necrosis hepática focal, mientras que en la toxemia fatal 75% presenta necrosis hepatocelular, depósitos de fibrina con hemorragia periportal y subcapsular. En algunos casos, después del parto, los signos de disfunción hepática se resuelven progresivamente, con retorno a la normalidad en una semana.

Si el embarazo está cerca del término (fetos viables) se debe interrumpir inmediatamente el embarazo por vía vaginal o cesárea. Si el feto está inmaduro se intenta tratamiento conservador, aunque existe un riesgo aumentado de DPP, insuficiencia renal aguda y ruptura hepática. Si tiene menos de 32 semanas de gestación se indica un esteroide EV como inductor de madurez pulmonar fetal y posteriormente se interrumpe el embarazo. La inminente ruptura de un hematoma hepático y el deterioro hemodinámico materno-fetal son indicaciones para la interrupción inmediata del embarazo. En líneas generales, el tratamiento consiste en hospitalizar a la paciente para garantizar el reposo en decúbito lateral izquierdo y facilitar el monitoreo de la hipertensión, además de controlar estrictamente la diuresis y el uso de medicamentos.

**Expansores de volumen.** Los cristaloides y coloides son útiles para la estabilización hemodinámica.

**Sulfato de magnesio.** Ha demostrado ser el fármaco anticonvulsivante de elección, ya que previene las convulsiones en pacientes con preeclampsia y

evita su recurrencia en la eclampsia. La dosis inicial es de 4 a 6 g EV durante 20 minutos; luego, 8 g diluidos en solución dextrosa al 5% y pasar 1-2 g EV por hora en infusión continua. Al administrar este fármaco se debe monitorear cada 4 horas la diuresis, el reflejo patelar y la frecuencia respiratoria; si ocurre oliguria, abolición completa del reflejo patelar o depresión respiratoria, se debe administrar el antagonista de la sobredosis de sulfato de magnesio, que es el gluconato de calcio al 10%, a la dosis de 10 ml EV.

**Antihipertensivos.** Son usualmente administrados cuando la presión arterial diastólica es mayor de 110 mmHg. Su objetivo es prevenir complicaciones cerebrales (hemorragia y encefalopatía). La meta es mantener la presión diastólica entre 90 a 95 mmHg. *No se deben utilizar en el embarazo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora, antagonistas de los receptores de angiotensina, diazóxido o nitroprusiato sódico.* Los fármacos más utilizados durante el embarazo son los siguientes:

- a. Hidralazina: 5 mg EV cada 15 a 20 min
- b. Nifedipina. Calcioantagonista que mejora irrigación de la unidad fetoplacentaria por vasodilatación de las arterias uterinas, vasos umbilicales y cerebrales del feto. La dosis es de 10 a 20 mg sublingual STAT o 30 mg VO cada 12 a 24 horas
- c. Labetalol. Bloqueante alfa y beta que ha demostrado ser eficaz y bien tolerado por la madre y el feto. La dosis es de 2 mg/min en infusión continua o 20 mg EV STAT, 40 mg a los 10 min y 80 mg los siguientes 10 min hasta un máximo de 300 mg. Posteriormente se indica 200 mg VO cada 8-12 horas, hasta 2400 mg en 24 horas.

**Síndrome HELLP.** El síndrome HELLP (**H**emolysis-hemólisis, **E**levated **L**iver enzymes-elevación de enzimas hepáticas y **L**ow **P**latelets- descenso de plaquetas) se refiere a embarazadas con anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia. Ocurre en el 10% de las pacientes con preeclampsia-eclampsia severa y representa una *enfermedad grave* en la mujer embarazada. Aparece generalmente al término de la gestación (segundo o tercer trimestre); sin embargo, un 30% de las pacientes presenta los síntomas entre las 24 y 48 horas posteriores al parto. Su incidencia es de 1 a 6 por 1000 embarazos y puede recurrir en las siguientes gestaciones en un 3 a 27%. Aunque la patogénesis no está completamente definida, se piensa que el síndrome HELLP es consecuencia de un vasoespasmo importante

que finaliza en hemólisis microangiopática y daño de las células endoteliales, con el subsecuente consumo de plaquetas y depósito de fibrina. El principal órgano involucrado es el hígado y en casos severos se producen hematomas e infartos que se desarrollan en el área subcapsular y contribuyen a la necrosis hepática.

Las manifestaciones clínicas consisten en malestar general y astenia (90%), náuseas, vómitos o cefalea (50%), dolor en el epigastrio o hipocondrio derecho (50-75%), aumento de peso y edema (>50%). Puede cursar con hipertensión arterial por encima de 160/110 mmHg y proteinuria; aunque estos hallazgos de preeclampsia pueden faltar. Se puede complicar con desprendimiento prematuro de la placenta, CID, insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda, edema pulmonar agudo y SDR. La ruptura hepática puede ocurrir en el 1% de los casos. Los exámenes que orientan al síndrome HELLP son los siguientes: anemia hemolítica microangiopática con eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en frotis de sangre periférica; LDH > 600 U/L, bilirrubina total >1.2 mg/dl, AST > 70 U/L y conteo de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>. Estos pacientes a diferencia de la preeclampsia tienen marcadores inflamatorios elevados: PCR e interleuquinas (1Ra y 6).

En el síndrome de HELLP puede utilizarse el sistema de clasificación de Tennessee y el de Mississippi. El de Tennessee incluye: AST >70 U/L, LDH > 600 U/L y plaquetas <100 x10<sup>9</sup>/L y el de Mississippi: AST >40U/L y LDH >600 U/L y: Clase I: plaquetas <50 x10<sup>9</sup>/L; Clase II: plaquetas 50-100 x10<sup>9</sup>/L; Clase III: plaquetas 100-150 x10<sup>9</sup>/L.

El síndrome HELLP puede ser difícil de distinguir de otras causas de anemia hemolítica microangiopática como síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, CID e hígado graso agudo del embarazo (Tabla 39).

TABLA 39. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA HE MOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA

Características	HELLP	SUH	PTT	CID	HGE
Alteraciones hepáticas	+	-	-	-	++
Alteraciones neurológicas	+/-	-	+	+/-	+
Insuficiencia renal	+/-	++	+	+/-	+/-
Trombocitopenia	+	+	+	+	+/-
Hemólisis	+	+	+	+	-
Coagulopatías	-	-	-	+	+

HELLP = Síndrome HELLP; SUH = Síndrome urémico hemolítico; PTT = Púrpura trombótica trombocitopénica; CID = coagulación intravascular diseminada; HGE = hígado graso agudo del embarazo

La interrupción del embarazo es la terapia definitiva debido al deterioro rápido y progresivo de la madre. La mortalidad es alta, aproximadamente el 3% y puede asociarse a morbilidad importante como desprendimiento prematuro de la placenta, CID, IRA, edema agudo de pulmón, hematoma subcapsular hepático y desprendimiento de retina. La mujer embarazada con HELLP debe ser hospitalizada inmediatamente para su estabilización preparto y de ser necesario trasladar a centros de referencia.

**Colestasis intrahepática.** La colestasis intrahepática del embarazo es una forma reversible de colestasis que ocurre generalmente en las últimas semanas del embarazo y persiste hasta el parto; generalmente es de curso benigno, familiar y recurrente. Su incidencia en Europa es aproximadamente de 10 a 150 por 10.000 embarazos. Es una condición que aparece en el segundo y tercer trimestre de la gestación; se caracteriza por una colestasis intrahepática con elevación plasmática de ácidos biliares y bilirrubina, que causan *prurito e ictericia*. Se considera que los estrógenos y la progesterona cumplen un papel en su etiología. Su alta incidencia en grupos familiares, poblaciones escandinavas y chilena indica su predisposición genética. La recurrencia en los siguientes embarazos es de 45 a 70% y los síntomas se resuelven en una a dos semanas tras el parto.

Antes, la CIE era considerada una entidad que no afectaba adversamente la evolución materna ni fetal. Sin embargo, en la actualidad hay controversias acerca del efecto fetal de la colestasis en vista a la alta frecuencia de partos prematuros (19 a 60%), sufrimiento fetal agudo (22 a 33%) y mortinatos en 1 a 2%, posiblemente por la toxicidad fetal del ácido biliar.

El síntoma más común de esta enfermedad es el *prurito severo* que aparece típicamente en palmas y plantas, y que generalmente es más intenso en la noche, por lo que produce una molestia real en las pacientes y puede preceder a la ictericia hasta por 4 semanas. El prurito coincide con la ictericia en más del 90% de los casos pero puede presentarse como único síntoma de disfunción hepática hasta en un 50%. Otros síntomas resaltantes son dolor en el epigastrio y hepatomegalia dolorosa.

Los exámenes de laboratorios revelan un patrón obstructivo, elevación moderada de la fosfatasa alcalina, las aminotransferasas, 5-nucleotidasa, bilirrubina directa (3-4 mg%) y colesterol. La biopsia hepática demuestra una colestasis intrahepática, vacuolización y dilatación del retículo endoplásmico, sin daño hepatocelular.

El tratamiento sintomático del prurito con difenhidramina se ha usado con éxito, sin embargo, la administración de ácido ursodeoxicólico (UDCA) ha demostrado inhibir la absorción intestinal de ácidos biliares e incrementar su secreción, por lo que normaliza el nivel de ácidos biliares en sangre, mejora las pruebas hepáticas, alivia el prurito y mejora la sobrevida del feto. Esta droga es bien tolerada por la madre y no tiene efectos adversos en los hijos. La dosis de UDCA es de 15 mg/Kg/día. La colestiramina no es recomendada rutinariamente, ya que existen controversias sobre su acción fetal. Los esteroides vía oral también se usan para mejorar los síntomas.

**Hígado graso agudo del embarazo.** El hígado graso agudo del embarazo (HGE) es un rara y grave complicación que afecta 1 de 7.000 a 16.000 embarazos y no implica riesgo de recurrencia en los siguientes. Ocurre en el tercer trimestre (después de la semana 28 de gestación) y se asocia en un 50% a preeclampsia. Afecta fundamentalmente a primíparas jóvenes con una alta mortalidad materno-fetal, pero debido al diagnóstico temprano y tratamiento adecuado se ha reducido la mortalidad materna a un 18% y la neonatal de 7 a 58%. Generalmente la hepatopatía es reversible en el postparto.

Es de causa desconocida, sin embargo se incriminan algunas toxinas, tal como sugiere el hecho de que las tetraciclinas y valproato pueden producir una lesión hepática parecida. Las deficiencias nutricionales en el embarazo también han sido propuestas, principalmente la deficiencia de proteínas, carnitina y aminoácidos. Recientemente se han implicado defectos genéticos metabólicos en la oxidación de ácidos grasos como la aparición en el feto (portador homocigoto), de la deficiencia de *3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa* de cadena larga como causa de la enfermedad (madre heterocigoto). El síndrome de Reye en niños tiene presentación clínica y patología hepática similar al hígado graso agudo del embarazo.

Clínicamente se caracteriza por la aparición súbita de náuseas y vómitos en el 75% de los casos y dolor en el cuadrante superior derecho en el 50 a 60%. La ictericia ocurre en más del 70% de las pacientes. Otros síntomas y signos incluyen fiebre y taquicardia (50%), oliguria (40%) y sangrado gastrointestinal (60%). Posteriormente puede ocurrir deterioro del nivel de conciencia, insuficiencia renal y hepática, ascitis, convulsiones y coma. Se complica frecuentemente con hipertensión arterial, pancreatitis aguda, anemia hemolítica microangiopática, CID, hemorragia postparto, parto prematuro e infecciones puerperales.

Los exámenes de laboratorio revelan elevación de las aminotransferasas (300 a 500 U/ml) y de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia a expensas de la directa (<10 mg%), retención azoada, hipeuricemia, hiperamoniemia, hipoglicemia marcada y sostenida (50%), hipofibrinogenemia, PT y PTT prolongados, además de trombocitopenia y leucocitosis de 20.000 a 30.000 xmm<sup>3</sup>.

Macroscópicamente, el hígado es pequeño y amarillo e histológicamente se observa el hepatocito con múltiples vacuolas que contienen ácidos grasos y triglicéridos, necrosis hepática mínima y colestasis. Las *microvesículas lipídicas* en el hígado son características.

El tratamiento de esta afección hepática consiste en interrumpir el embarazo por cesárea, manejo de la hipoglicemia y evitar las coagulopatías. La recuperación de las pacientes puede durar varias semanas.

**Cirrosis hepática.** La cirrosis hepática es infrecuente durante el embarazo. Las mujeres con enfermedad hepática severa tienen menos posibilidad de concebir, y si lo logran, la insuficiencia hepática se agrava durante la gestación. Algunos autores sugieren la interrupción del embarazo si durante el primer trimestre hay aparición de insuficiencia hepática. La complicación más temida durante la gestación, en todas las pacientes cirróticas, es la hemorragia por ruptura de várices esofágicas, más frecuente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo debido a los cambios hemodinámicos que ocurren, vasodilatación periférica, aumento de la volemia, del volumen minuto cardíaco y de la presión intraabdominal. En estas pacientes, las posibilidades de mortinatos y partos prematuros son altas. La mortalidad fetal es elevada (30 a 40%) en todas las formas de cirrosis, aunque en pacientes con cirrosis biliar primaria, el resultado para el feto es mejor.

**Hepatitis viral.** Es la causa más frecuente de ictericia en cualquier trimestre del embarazo y complica el 0,2% de los embarazos. Por lo general es de curso benigno y no deja secuelas teratogénicas. La inflamación hepática puede ser causada por numerosos virus, drogas o tóxicos, y las manifestaciones clínicas de todas las formas de hepatitis son similares. Los agentes virales más comunes, causantes de hepatitis en el embarazo, son el virus de hepatitis A (VHA), el virus de hepatitis B (VHB), el virus hepatitis C (VHC), el virus hepatitis E (VHE), el virus hepatitis G (VHG) y el virus de Epstein-Barr (VEB).

El VHA es un virus RNA que se desactiva con la luz ultravioleta y el calor. El modo primario de transmisión es vía fecal-oral y la infección afecta predominantemente al hígado. No existe estado de portador del virus y la

transmisión perinatal no ocurre debido al paso simultáneo de anticuerpos IgM (anti-VHA) de la madre al feto.

La infección por VHB es usualmente transmitida por la inoculación de sangre o productos sanguíneos infectados, o por contacto sexual. Aproximadamente el 5 a 10% de las personas infectadas con VHB se hacen portadores crónicos del virus. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y la hepatitis fulminante ocurre aproximadamente en el 1% de los pacientes con esta hepatitis. La presencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) es la primera manifestación de infección aguda viral y aparece antes de la evidencia clínica de enfermedad. La persistencia mayor de seis meses del HBsAg, después de la fase aguda de la hepatitis, está asociado con hepatitis crónica por VHB. El anticuerpo del core (HBcAb), normalmente no está presente en sangre, excepto en la infección aguda por VHB, específicamente al comienzo de la enfermedad clínica. El antígeno e (HBeAg) solo se encuentra cuando el HBsAg está presente, por lo que sirve como un indicador de replicación viral e infectividad. Las embarazadas con HBeAg positivo en el tercer trimestre, frecuentemente transmiten su infección al feto (transmisión vertical) en un 80 a 90% en ausencia de inmunoprofilaxis, mientras que aquellas que son HBeAg negativo raramente infectan al feto. Por tanto, *la determinación del HBeAg es un factor pronóstico de la transmisión de la enfermedad al neonato.*

La transmisión al feto del VHB, por lo general no ocurre durante el primer o segundo trimestre de gestación, sino en el momento del parto, ya sea a través de la placenta o al ingerir secreciones y sangre de la madre infectada. La inmunoprofilaxis en el neonato con inmunoglobulina hiperinmune contra VHB + vacuna contra VHB: 0,5 ml IM al nacer (primeras 12 horas), al mes y a los seis meses, han logrado disminuir la transmisión vertical al 3%. La cesárea se recomienda, aunque no ha demostrado disminuir significativamente, la transmisión vertical.

La hepatitis por VHD requiere del VHB, HBsAg positivo para su replicación. El agente delta está aislado en más del 50% de los casos de hepatitis fulminante por VHB. En la hepatitis por VHC, más del 80% de los individuos infectados se hace portador crónico y está asociado a hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. La transmisión vertical ocurre en el 7 a 8% de los embarazos infectados y este aumenta con la infección concomitante por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No existe inmunoprofilaxis neonatal y produce alta mortalidad materno-infantil.

La transmisión de la infección VHE es oral-fecal, pues es una enfermedad autolimitada. Las embarazadas con infección aguda tienen un riesgo del 15% de falla hepática fulminante, con 5% de mortalidad. La infección por VHG es más probable encontrarla en personas infectadas por VHB o VHC o con historia de abuso de drogas endovenosas. No hay estado de portador crónico. La transmisión vertical no se ha observado.

La hepatitis viral aguda del embarazo, en general no produce malformaciones congénitas, mortinatos, abortos o retardo de crecimiento intrauterino; pero sí partos prematuros, particularmente si la infección ocurre en el tercer trimestre.

## REFERENCIAS

- BERKANE N. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 941
- CASTRO MA, FASSET MJ, REYNOLDS TB, ET AL. Reversible peripartum liver failure: a new perspectiva on the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy base don 28 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 181:389-395
- CIFUENTES R. Ginecología y obstetricia basadas en las evidencias. Náuseas y vómitos en el embarazo. *Intervenciones, Bogotá, 2002. Distribuna LTDA, 161-166, 2002*
- DECHERNEY ALAN, NATHAN LAUREN. Hypertensive states of pregnancy in *Current Obstetric & Gynecologic. Diagnosis & Treatment. Ninth edition, International edition. 2003 pp (338-353) (428-450)*
- FESSENMEIER M. COPPAGE K, LAMBERS D, ET AL. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1416-19
- GLEICHER N. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo en *Enfermedades del hígado. 3º edición, Latham P, Editorial Panamericana, 2004, pp 1304-1316*
- IBDAH JA, YANG Z, BENNET MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000; 71:182

- 
- JEWELL D, YOUNG G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue3. 2001. Oxford:Uptade software.
- KUMAR D, TANDON RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:3
- RAHMAN TM, WENDON J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 2002; 95:343-357
- RYDER SO, BECKINGHAM IJ: ABC of diseases of liver, páncreas and biliary sistem: Acute hepatitis. *Br Med J*. 2001;322:151.
- ZAPATA R, SANDOVAL L, PALMA J, ET AL. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Liver Int*. 2005; 25(3):548-54.
- LEE NM, BRADY CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;28; 15(8): 897-906.
- JOSHI D, JAMES A, QUAGLIA A, WESTBROOK RH, HENEGHAN MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:594-605.
- MARTIN A AND DAVID SASS D. Liver disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40(2):335-353.
- VISKE BE. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 800.



# ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

*Olga Silva Pacheco de Zerpa*

## INTRODUCCIÓN

El esófago es un órgano hueco muscular cuya función principal es la propulsión hacia el estómago del bolo alimenticio y los fluidos que recibe de la faringe. Existe un conjunto de afecciones esofágicas caracterizadas por disfagia y eventual dolor torácico, que se confunden frecuentemente con las manifestaciones clínicas de la insuficiencia coronaria. En USA, un 30% de los pacientes sometidos a una arteriografía coronaria por dolor torácico son normales y un 50% de ellos presenta patología esofágica. Entre estas se mencionan la acalasia, la esofagitis por reflujo y la hernia hiatal; otras menos frecuentes son el espasmo esofágico difuso, el esófago en cascanueces, la hipomotilidad esofágica o parálisis completa con disfagia, regurgitación y esofagitis de la esclerosis sistémica, la hipertensión del esfínter esofágico inferior, y el megaesófago de la enfermedad de Chagas, muy raro en nuestro medio. La evaluación de estos pacientes debe ser hecha a través de estudios radiológicos con medio de contraste, la manometría esofágica, el registro ambulatorio del pH esofágico, la prueba con el edrofonio y la endoscopia. Se hará una descripción de las patologías esofágicas más frecuentes.

## ACALASIA

Es un trastorno de la motilidad del esófago caracterizado por ausencia del peristaltismo y falta de relajación completa del esfínter esofágico inferior durante la deglución, hecho que aumenta la resistencia al flujo alimentario. Afecta pacientes de uno y otro sexo y a cualquier edad, cuyo promedio oscila entre los 30 y 60 años. Su prevalencia es aproximadamente 10 por 100.000 habitantes y la incidencia alrededor de 0.5 casos por 100.000 habitantes por año. Desde el punto de vista patogénico se describen múltiples alteraciones, primarias como pérdida

de las células ganglionares e inflamación del plexo mientérico (aganglionosis virtual), y secundarias, dadas por obstrucción esofágica prolongada y estasis por cambios degenerativos del nervio vago y/o núcleo motor dorsal del vago con alteraciones de la mucosa y/o del músculo liso; fisiopatológicamente se produce una alteración importante de las células ganglionares inhibitorias (óxido nítrico) con pérdida de la relajación del esfínter esofágico inferior para la deglución, así como la propagación secuencial de la peristalsis. Desde el punto de vista etiológico existen varias teorías. Teoría genética: puede ser hereditaria, pero solamente 1 a 2% de la población con acalasia es familiar; teoría de la autoinmunidad, dada por la presencia de antígenos de histocompatibilidad clase IIDQW1; teoría infecciosa: bacterias (difteria, clostridium, tuberculosis y sífilis), virus (herpes simple tipo 1, varicela zoster y polio), teoría degenerativa: asociada a procesos neurológicos o psiquiátricos (enfermedad de Parkinson, neurofibromatosis y depresión) y otros (tóxicos, traumas y/o lesiones isquémicas del esófago).

Los pacientes con acalasia, inicialmente son asintomáticos por mucho tiempo hasta que inician con disfagia gradual (97%), principalmente para sólidos y grados variables para líquidos fríos, ansiedad, regurgitación (75%), dolor torácico (30-50%), pérdida de peso (58%) y pirosis (36%). El diagnóstico de la acalasia se establece con la historia clínica y estudios complementarios como la Rx de tórax, esofagograma, manometría, esofagoscopia y ultrasonido endoscópico.

1. Rx del tórax. Se puede observar pérdida de la burbuja gástrica, nivel hidroaéreo en el mediastino posterior y/o ensanchamiento del mediastino.
2. Esfagograma con medio de contraste. Revela una función motora alterada con espasmos difusos ocasionales, gran dilatación del órgano (deformidad sigmoidea) y estrechamiento de la luz esofágica inferior en "rabo de cochino o "pico de pájaro".
3. Estudio manométrico. Es la "prueba de oro" para el diagnóstico de la acalasia. Muestra alteraciones motoras y de presión a nivel del esfínter esofágico superior, inferior y cuerpo esofágico, aperistaltismo del cuerpo esofágico y relajación parcial o ausente del esfínter esofágico inferior, con una presión mayor de 30 mm Hg (normal entre 12 y 30 mm Hg).
4. Esfagoscopia. Se puede observar gran contenido de líquido y restos alimentarios en el esófago; la unión esófago gástrica se ve puntiforme y en casos severos hay dificultad para el paso del instrumento hacia el estómago. Además, la esofagoscopia permite descartar otras patologías.

5. Ultrasonido endoscópico (ecoendoscopia), sobre todo en paciente con pseudoacalasia.

El tratamiento se basa en los siguientes puntos:

1. Dieta. Debe ser blanda o líquida, según la gravedad de la situación; se sugiere masticar e ingerir los alimentos lentamente.
2. Medicamentos. Cualquiera de las siguientes alternativas: calcioantagonistas como nifedipina, 10 a 30 mg VO TID; diltiazem, 60 a 90 mg VO cada 6 horas o medicamentos psicotrópicos como el trazodone, 50 mg VO TID o el diazepam, 10 mg VO en las noches.
3. Dilatación esofágica con balones neumáticos distensibles. Ofrece buenos resultados entre el 65 y 75% de los casos. La expectativa de éxito con la dilatación alcanza hasta el 90% con dilatadores de 4 cm de diámetro y se reduce a 86 y 74% cuando se aplica dilatadores de 3,5 o 3 cm. El éxito de la dilatación es mejor en individuos mayores que en jóvenes. Estos balones se instalan a la altura del esfínter esofágico inferior para que lo ensanchen y rompan algunas fibras musculares; el procedimiento se puede repetir una o dos veces bajo control fluoroscópico y poca sedación previa. La expectativa de un buen resultado es máxima si la presión del esfínter esofágico inferior cae por debajo de 10 mmHg. El resultado del tratamiento se mide inicialmente por la mejoría sintomática; sin embargo, un 30% de los pacientes, aunque se siente mejor, sigue con un pobre vaciamiento del esófago. El control con el esofagograma y la manometría son las pruebas objetivas para evaluar el resultado clínico
4. Toxina botulínica. La inyección de esta en la unión gastroesofágica inhibe la liberación de acetilcolina.
5. Cirugía. La *miotomía de Heller por vía laparoscópica* se hace sobre el esfínter esofágico inferior asociado a un procedimiento antirreflujo (funduplicatura parcial). Es útil cuando la dilatación no ha ofrecido resultados satisfactorios; esta puede ocasionar complicaciones como esofagitis severa por reflujo y hemorragias importantes. La *esofagoplastia* consiste en desarrollar un tubo a expensas de la curvatura mayor del estómago que se deja prendido al fondo gástrico; luego, se asciende hasta la región del cuello, donde se puede unir al esófago por vía transpleural, retroesternal o subcutánea. Cuando la acalasia es grave se debe recurrir a una gastrostomía para alimentar al paciente.

## ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

La ERGE es una patología de síntomas crónicos que afectan la calidad de vida del paciente y es producida por el reflujo del contenido gástrico, duodenal y/o biliar, con o sin daño de la mucosa esofágica. Fisiopatológicamente se describen múltiples mecanismos: relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), pérdida transitoria de la eficiencia del EEI, presencia de hernia hiatal, pH 1 o 1.3 que activa la pepsina, anormalidades del vaciamiento gástrico, factores genéticos e hipersensibilidad visceral. Los síntomas típicos son pirosis y regurgitación, pero puede haber sialorrea, crisis de hipo por espasmos, eructos, dolor retroesternal, disfagia, disfonía, vómitos y manifestaciones extraesofágicas: broncoespasmo, erosión dental y otitis media. Los síntomas se agravan con los alimentos que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior, como café, té, alcohol, chocolate, cebolla, menta, pimienta, exceso de grasa, anís y bebidas efervescentes. Contribuyen los esfuerzos, posición supina o agacharse, estrés, obesidad y embarazo. La esofagitis se puede complicar con estenosis esofágica, hemorragias, úlcera péptica, esófago de Barrett (enfermedad premaligna) y adenocarcinoma.

La endoscopia tradicional puede revelar lesión del esófago; sin embargo, cambios mínimos pueden ser solo reconocidos con las nuevas técnicas endoscópicas, que incluyen endoscopia de alta resolución, magnificación, cromoendoscopia, *narrow-band imaging* (NBI), *fuji intelligent color enhancement* (FICE) y endomicroscopia focal. El diagnóstico de ERGE se confirma con los siguientes exámenes:

1. Esofagograma con medio de contraste. Permite diagnosticar estenosis del esófago, úlceras esofágicas, hernia hiatal y reflujo del bario
2. Estudios manométricos. Se mide la presión en diferentes sitios del esófago, tanto en reposo como en la deglución; una presión inferior a 5 mm de Hg habla en favor de la enfermedad
3. Esofagoscopia. Permite observar la mucosa esofágica, presencia de esofagitis (erosiones y ulceraciones), pliegues gástricos dentro del esófago y reflujo gastroesofágico. Además, descarta otras patologías que pueden cursar con las mismas manifestaciones clínicas: úlceras, várices, tumores y hemorragia esofágica
4. Registro ambulatorio del pH esofágico
5. Monitoreo de pHesofágico. Sirve para cuantificar el reflujo y permite modificar la dosis del IBP

6. Impedanciometría esofágica. Detecta el flujo de líquido o gas en el esófago, independiente del pH
7. Prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones. Se considera hoy un método adecuado para el diagnóstico de ERGE en pacientes con síntomas clásicos.

El tratamiento consiste en evitar cítricos, chocolate y grasas; reducir el peso del paciente, levantar la cabecera de la cama y no comer 3 horas antes de dormir. Actualmente se consideran los inhibidores de la bomba de protones como los medicamentos de elección para ERGE, luego, los bloqueadores de los receptores  $H_2$ . Las siguientes alternativas son esomeprazol o pantoprazol, 40 mg OD o BID según la respuesta del paciente; omeprazol, 20 mg; lanzoprazol, 30 mg VO BID por 3 meses. Sin embargo, se pueden usar cualquiera de los bloqueadores de los receptores  $H_2$  a dosis mayores y más frecuentes que las usadas en la úlcera péptica, por semanas a meses, según la respuesta del paciente. Las dosis son las siguientes: cimetidina (hoy día poco usada en el mundo), inicialmente, 600 mg VO cada 6 horas y luego 300 mg cada 6 horas; ranitidina, 300 mg cada 12 horas y luego 150 mg cada 12 horas; famotidina, 40 mg cada 24 horas y luego 20 mg cada 24 horas. También son útiles los procinéticos como la domperidona, 10 mg o metoclopramida (antagonista de la dopamina) 10 a 15 mg VO, ambos 15 minutos antes de cada comida. El tratamiento quirúrgico (sutura endoscópica, método de Stretta y colocación de biopolímeros biocompatibles como el *enterix*) se usa para casos especiales como pacientes que no pueden tomar permanentemente IBP o por sus efectos secundarios y falla del tratamiento endoscópico que intenta mejorar la barrera de la unión gastroesofágica.

## ESÓFAGO DE BARRETT

Esta enfermedad se considera una lesión premaligna para el desarrollo de cáncer esofágico, predomina en el sexo masculino 4:1, por encima de los 40 años; se relaciona estrechamente con la constante agresión del esófago por el contenido gástrico (ácido clorhídrico, pepsina y sales biliares) y el compromiso esofágico de la esclerosis sistémica. El esófago de Barrett se caracteriza por que el epitelio estratificado plano del esófago distal es reemplazado por epitelio cilíndrico, al menos a 2 cm de la unión gastroesofágica, con gran tendencia a progresar al adenocarcinoma entre un 0.3 a 0.5% al año. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento sintomático son los mismos que los de ERGE. Con la

endoscopia se observa una mucosa de color rosado salmón, de aspecto “gástrico”, lengüetas mucosas eritematosas que se extienden en sentido proximal a partir de la unión esofagogástrica. Para pacientes con displasia severa se recomienda cualquiera de las siguientes alternativas: radiofrecuencia, extirpación tisular fotodinámica con Laser o electrocoagulación multipolar. La resección y o disección endoscópica de la displasia o adenocarcinoma se hace en lesiones susceptibles de ser resecadas por esta vía.

## HERNIA HIATAL

Es una condición en la cual el cardias del estómago se hernia hacia el tórax a través del hiato esofágico por debilidad del ligamento freno esofágico, que ata la unión gastroesofágica al diafragma, en el hiato, con pérdida de la eficiencia funcional de la unión gastroesofágica; el jugo gástrico regurgita al esófago y lo irrita con facilidad; predisponen la excesiva contracción de los músculos longitudinales del esófago o su acortamiento. Se observa hasta en un 50% de los pacientes sometidos a estudios radiológicos y/o endoscópicos. Se clasifica en tipo I (por deslizamiento) 95% de todo los casos; y los tipos II, III y IV, menos frecuentes, que corresponden a subclasificaciones de las hernias paraesofágicas. Muchos pacientes son asintomáticos o solo presentan molestias leves; sin embargo, los síntomas más importantes son pirosis, náuseas, eructos, regurgitación, dolor epigástrico meteorismo, timpanismo y postprandial. La regurgitación nocturna puede producir disfagia o neumonitis por aspiración. La enfermedad se complica frecuentemente con esofagitis por reflujo, estrechez esofágica, úlceras, hemorragias generalmente leves que producen anemia crónica, microcítica hipocrómica o causar una hematemesis franca. El diagnóstico se basa en la radiología, la endoscopia (mucosa gástrica por encima del diafragma) y la manometría. El tratamiento depende de la magnitud de la hernia.

### *Hernia hiatal pequeña con esofagitis moderada*

1. Dieta blanda y reducción de peso en los obesos. No hablar mucho o discutir mientras se come, y no masticar o tragar rápido. Igualmente, se deben evitar emociones y contrariedades en la mesa que puedan ocasionar espasmos esofágicos acentuados, regurgitación y vómitos. No es recomendable tomar líquidos inmediatamente antes o después de las comidas
2. No comer 3 horas antes de acostarse
3. Suprimir café, chocolate, tabaco, bebidas alcohólicas y AINES

4. Evitar condimentos fuertes y picantes, grasas en abundancia, comidas copiosas y medicamentos que disminuyan el tono del esfínter esofágico inferior, como calcioantagonistas, nitratos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos y teofilinas
5. Hacer caminatas después de las comidas; evitar fajas y cinturones apretados
6. Levantar la cama con tacos de madera en la cabecera (unos 10 a 15 cm de alto) para evitar la regurgitación nocturna.

Los medicamentos más empleados son:

- a. Fármacos que aumentan el tono del esfínter esofágico y calman las molestias de esofagitis, como la metoclopramida
- b. Medicamentos que reducen la acidez: cimetidina, ranitidina o famotidina, los inhibidores de la bomba de protones.
- c. Protectores de la mucosa gástrica como los antiácidos: 15 a 20 ml VO cada dos horas por dos semanas y luego reducción gradual. También se ha usado el magaldrato y sucralfato, tan efectivos como los medicamentos que reducen la acidez.

### ***Hernia hiatal rebelde al tratamiento médico***

Se emplea el tratamiento quirúrgico, particularmente si se presentan complicaciones severas como esofagitis péptica, estenosis, úlcera de la bolsa suprahiatal, hemorragia severa, anemia crónica, encarceración dolorosa y enfermedades pulmonares crónicas por regurgitación persistente. La técnica consiste en el cierre del hiato y la funduplicatura con invaginación del segmento distal del esófago en el *fundus* gástrico.

### **ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO**

El espasmo esofágico difuso (esófago en sacacorchos) es la causa más frecuente de dolor precordial no coronario y se confunde con el dolor de la insuficiencia coronaria, razón por la que se debe descartar de inmediato esta patología. Se observa con frecuencia en personas sobre los 55 años de edad y acompaña usualmente a una esofagitis por reflujo con pirosis. El cuadro clínico aparece en forma intermitente con disfagia aislada o asociada a dolor retroesternal. El dolor es opresivo, provocado por la deglución, la tensión

emocional e inclusive el reposo, se irradia los brazos y a la espalda; se alivia con el vómito y con la administración de nitroglicerina o calcioantagonistas. La esofagometría revela contracciones terciarias, espontáneas, múltiples y desorganizadas, alternando con ondas peristálticas normales, además de un aumento de la amplitud y duración de las contracciones del cuerpo esofágico con presión normal del esfínter esofágico inferior a la deglución. El esofagograma con medio de contraste revela contracciones esofágicas múltiples en forma de "sacacorchos". A la endoscopia, un esófago espástico y contraído con múltiples anillos de contracción. El tratamiento es a base de calcioantagonistas, hidralazina, nitratos, toxina botulínica y ansiolíticos.

## REFERENCIAS

- ARST J, TACK J, GALMICHE JP. Endoscopic antireflux procedures. *Gut* 2004; 53:1207.
- ESPINO E, A. Clasificación de Los Ángeles de esofagitis. *Gastroenterol Latinoam*. 2010; 21 (2): 184.
- FASS R, OFMAN J. Gastroesophageal reflux disease-Should we adopt a new conceptual framework?. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1901-9.
- KAHRILAS P ET AL. Approaches to the diagnosis and grading of Hiatal Hernia. *Best PractClingastroenterol*. 2008; 22(4): 601-616.
- KAHRILAS P. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1700.
- KAHRILAS P ET AL. AGAI medical position statement. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1383
- RILEY S, ATTWOOD S. Guidelines on the use of esophageal dilatation in clinical practice. *GUT*. 2004; 53 (Supp 1): i1- i6.
- SHAHEEN NJ ET AL. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with displasia. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2277.
- WALZER N, HIRANO I. ACHALASIA. *Gastroenterol Clin N Am*. 2008; 37: 807.

# ÚLCERA PÉPTICA

Gerardo Casanova Araque

## INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica consiste en una solución de continuidad por pérdida del tejido desde la mucosa hasta la *muscularis mucosae* del esófago, estómago, duodeno o yeyuno, debido a la acción corrosiva del ácido clorhídrico y proteolítica de la pepsina. La enfermedad es de distribución mundial y más frecuente en el sexo masculino entre los 20 y 60 años de edad. La infección por *H. pylori* y el consumo de AINEs son los factores etiológicos más frecuentes; otros menos comunes son los estados hipersecretores (síndrome de Zollinger-Ellison e hiperplasia de células G), mastocitosis, leucemia basofílica, quimioterápicos (5-fluoracilo, ciclofosfamida y metotrexato), radioterapia local, insuficiencia vascular por consumo excesivo de cocaína e infecciones por virus (*Herpes simplex-1* y *Citomegalovirus*).

La úlcera duodenal, generalmente está relacionada con aumento de la secreción de ácido y pepsina (dos veces mayor de lo normal); por el contrario, la úlcera gástrica se debe a la falla de los mecanismos defensivos de la mucosa (disminución del moco, bicarbonato, prostaglandinas y de la irrigación sanguínea), asociada muchas veces a *poca producción* de ácido y aumento de la permeabilidad de la mucosa a los hidrogeniones. Ciertas enfermedades se han encontrado asociadas a la úlcera péptica, como insuficiencia respiratoria crónica, hepatopatías crónicas, uremia e hiperparatiroidismo. Cuando en la úlcera duodenal no se encuentran factores etiológicos demostrables, se consideran idiopáticas y se debe pensar en una predisposición genética, hipersecreción ácida, vaciamiento gástrico rápido, estrés y hábitos tabáquicos. Las complicaciones más frecuentes de la úlcera péptica son las hemorragias, penetración a órganos vecinos, síndrome pilórico por cicatrización retráctil del píloro y perforación a la cavidad peritoneal; las úlceras gástricas se pueden complicar con fistulas gastrocolónicas.

Un 90% de los pacientes con úlcera duodenal y un 70% con úlcera gástrica está infectado por *H. pylori*, bacilo gramnegativo de forma espiral que produce daño directo de la mucosa gástrica. La transmisión ocurre a través del agua, aunque es factible la vía fecal-oral, oral-oral y oral gástrica. La infección se relaciona con las pobres condiciones socioeconómicas; por tal razón, la prevalencia es mayor en los países en desarrollo. La infección por *H. pylori* también está asociada al adenocarcinoma y al linfoma MALT gástrico (MALTOMA); su ulcerogenicidad y carcinogenicidad están vinculados a un *gen* asociado a la citoquina (CagA).

A partir de 1975 ha habido una disminución de la frecuencia de úlcera duodenal por el uso rutinario de los bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>; luego, en 1983, por los bloqueadores de la bomba de protones y desde 1985 por el tratamiento de la infección por *H. pylori*. La frecuencia de la úlcera gástrica permanece estable debido al uso de AINEs en adultos por encima de los 60 años. Es importante resaltar que en la práctica médica, muchos pacientes presentan manifestaciones clínicas parecidas a la úlcera péptica, no demostrándose lesiones con la endoscopia, y responden por lo general a las medidas terapéuticas para la úlcera péptica; esta entidad se conoce como “dispepsia no ulcerosa” o dispepsia funcional. Se describirán 4 tipos de úlceras: las *agudas*, o de estrés (Curling y Cushing), y las *crónicas*, o pépticas propiamente dichas (gástrica y duodenal). En la génesis de las úlceras de estrés, además del estímulo neurohormonal, influyen los disturbios de la microcirculación por hipovolemia, hipotensión e hipoxia, elementos estos que rompen la barrera defensiva del estómago, donde actúan el ión H<sup>+</sup>, la pepsina y las sales biliares.

**Úlceras de Curling.** Se deben a la estimulación gástrica a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (ACTH-CORTISOL). Son frecuentes en individuos con politraumatismos, quemaduras, *shock*, SDRA e insuficiencia renal aguda. Las úlceras aparecen en el curso de horas, se localizan de preferencia en el *fundus* gástrico (no comprometen el antro), son superficiales y no sobrepasan la *muscularis mucosae*.

**Úlceras de Cushing.** Se producen por estimulación excesiva del nervio vago. Son frecuentes en pacientes con enfermedades del SNC y traumatismos craneoencefálicos. Se caracterizan por ser profundas, pueden abarcar todo el espesor de la pared; se localizan en el esófago, estómago y duodeno, y se complican fácilmente con perforación y hemorragia.

El tratamiento de las úlceras de estrés debe ser básicamente profiláctico con el uso parenteral de los bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, los bloqueadores de la bomba de protones y el sucralfato.

## ÚLCERA GÁSTRICA

La úlcera gástrica predomina en el sexo masculino en una relación 3:1 y entre los 40 a 60 años de edad. Se localiza con más frecuencia en la curvatura menor del estómago hacia la cara posterior, donde la mucosa es más lisa, delgada y menos vascularizada. La presencia de una úlcera en la curvatura mayor, *fundus* del estómago y en la cara anterior, siempre es sospechosa de malignidad. La úlcera gástrica, a diferencia de la duodenal, en un 5% de los pacientes tiene la posibilidad de ser maligna; la degeneración neoplásica de la úlcera gástrica no está plenamente demostrada. Una forma de presentarse el cáncer gástrico precoz es el tipo III ulcerado, que obviamente no cicatriza con el tratamiento médico y muchas veces se cataloga como úlcera recurrente.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes se presentan con una variedad de síntomas o pueden permanecer asintomáticos. El clásico dolor de la úlcera gástrica aparece al poco tiempo de la ingesta de alimentos y tienen poco alivio con los antiácidos, se localiza típicamente en el epigastrio, aunque puede ubicarse en el cuadrante superior derecho u otras áreas del abdomen. Cuando el dolor se agrava y se irradia a la espalda es sugestivo de úlcera de la pared posterior penetrada y puede generar una pancreatitis aguda. Concomitantemente puede haber anorexia, vómitos, anemia y pérdida de peso; cuando estos son muy acentuados se debe sospechar de patología maligna. Las úlceras gástricas sangrantes se caracterizan por hematemesis, melenas o episodios de presíncopes; la melena puede ser intermitente o continua; raras veces hay hematoquecia (deposiciones sanguinolentas) por hemorragia masiva de úlceras localizadas en la curvatura menor que erosionan la arteria gástrica izquierda. En pacientes diabéticos que toman AINEs, la úlcera puede ser asintomática y generalmente se descubre por una hemorragia digestiva o la presencia de anemia ferropénica crónica. El examen físico es poco revelador de enfermedad, puede apreciarse cierta sensación dolorosa a la palpación del epigastrio. El hemiabdomen superior distendido se observa en el síndrome pilórico, en el cual, el estómago dilatado ofrece el clásico “signo del chapoteo” y visualización de las ondas peristálticas del estómago.

## DIAGNÓSTICO

La endoscopia con biopsia guiada por cromoscopia es esencial para distinguir y diferenciar las úlceras benignas de las malignas en un 95% de los pacientes. Es

necesario insistir en la evaluación histopatológica periódica de las úlceras gástricas, sobre todo en pacientes con sospecha de cáncer gástrico por edad avanzada, rebeldía a la cicatrización y/o presencia de anorexia, pérdida de peso o anemia. De igual manera, el seguimiento de lesiones premalignas como la metaplasia intestinal y la displasia, es importante para el diagnóstico precoz del cáncer gástrico.

La radiografía convencional y con doble contraste (gas y bario) ha sido un procedimiento tradicional y útil para el diagnóstico de la úlcera gastroduodenal. Con ella se comprueba la localización del “nicho ulceroso”, imagen de aspecto cónico y pseudodiverticular que no se modifica con los cambios de postura ni con la presión manual. Actualmente solo se utiliza en casos de obstrucción gastroduodenal (síndrome pilórico), sospecha de úlceras penetradas y para determinar la rigidez universal gástrica en la invasión carcinomatosa difusa del estómago “*linitis plástica*”. El *análisis del pH gástrico* ha perdido utilidad, aunque se puede emplear en los siguientes casos:

1. Para demostrar aclorhidria en un paciente con úlcera gástrica
2. Para diferenciar dos tipos de pacientes con *elevación de la gastrina sérica*: los que presentan gastritis atrófica con anemia perniciosa y aclorhidria y aquellos con el síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado por hiperclorhidria. Recordemos que los factores que estimulan la secreción ácida del estómago por las células parietales también provocan la liberación de factor intrínseco
3. Para valorar la eficacia de la cirugía selectiva en pacientes con úlcera duodenal

En la actualidad es imprescindible la investigación sistemática de *H. Pylori* para el diagnóstico y la respuesta al tratamiento. En vista de que esta bacteria produce la enzima *ureasa* que desdobra la urea en amoníaco y  $\text{CO}_2$ , se utilizan estas propiedades para su identificación. De manera que existen las pruebas de la *ureasa* rápida con el material biopsico y del aliento. Las muestras de tejido antral se ponen en un gel que contiene urea y un indicador; la presencia de *ureasa* produce un cambio colorimétrico que se detecta en minutos. Mediante la biopsia coloreada con hematoxilina eosina y Giemsa modificada se puede determinar el grado de inflamación de la mucosa gástrica y la densidad de la infección por *H. pylori*. Para identificar el microorganismo también se pueden hacer cultivos, prueba de ELISA para determinar anticuerpos IgG e IgA séricos y detección de antígenos de *H. pylori* en las heces.

*Prueba del aliento (Pytest)*. Tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 99%. El paciente debe estar 6 horas en ayunas, 30 días libre de antibióticos y

bismuto; está contraindicada en niños y mujeres embarazadas. Para llevarla a cabo se emplea urea marcada con carbono radioactivo ( $^{14}\text{CO}_2$ ), que al ser desdoblada por la *ureasa* de la bacteria libera  $^{14}\text{CO}_2$ , que es detectado por un dispositivo a través del aliento. En nuestro medio, lecturas altas de esta prueba coinciden con gastritis severa y alta densidad por *H. pylori*, y además de determinar su presencia y actividad, permiten demostrar su erradicación por el tratamiento.

## ÚLCERA DUODENAL

Tradicionalmente, la úlcera duodenal ha predominado en el sexo masculino, aunque hoy día la tendencia es a ser igual en hombres y mujeres. Esta patología aumenta con la edad y se relaciona con la prevalencia de infección por *H. pylori* y el consumo de AINES.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad puede ser asintomática, pero generalmente cursa con dolor que sigue un patrón “comida-alivio-dolor”. Comienza por lo común 2 a 3 horas después de la ingesta de alimentos y desaparece con la ingestión de comidas o alcalinos (antiácidos o leche) o al vomitar. Frecuentemente despierta al paciente en la madrugada. El dolor típico es en el epigastrio o región periumbilical, sordo, con sensación de “hambre y quemadura”. Generalmente no se irradia, pero cuando se ubica en la pared posterior del estómago y penetra el páncreas, puede irradiarse a la espalda y ser constante. Concomitantemente pueden existir síntomas digestivos inespecíficos: pirosis, llenura postprandial y flatulencia. El cuadro clínico clásico de la úlcera duodenal, dado por periodicidad, ritmicidad, cronicidad y recurrencia, ha cambiado últimamente por el uso generalizado de antiseoretos. El riesgo de padecer úlcera péptica por AINES depende de una serie de factores denominados de riesgo: edad superior a 60 años, sexo femenino, historia previa de úlcera péptica, dosis altas o combinación de AINES, esteroides, uso de anticoagulantes y enfermedades concomitantes: diabetes mellitas, cardiopatía isquémica, cirrosis hepática, EBOC e insuficiencia renal crónica.

## DIAGNÓSTICO

La endoscopia tiene una sensibilidad del 95 a 100%, razón por la cual se recomienda en todo individuo con sospecha de úlcera duodenal. El control

endoscópico rutinario no es necesario debido a que la clínica orienta a la curación, y además no existe la posibilidad de malignización. Se debe repetir en pacientes con úlceras crónicas cuando se plantee la cirugía o sean rebeldes al tratamiento médico por neoplasias malignas infiltradas de órganos vecinos (páncreas, vías biliares).

## TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Los objetivos más importantes del tratamiento de la úlcera péptica son aliviar el dolor, acelerar la cicatrización, evitar las complicaciones y prevenir las recurrencias. La erradicación de *H. pylori* cura la mayoría de las úlceras gastroduodenales. Cuando no se ofrecen tratamientos efectivos para *H. pylori* o se suspenden inoportunamente, se producen recaídas en un 60 a 80% a los 6 meses, y 80 a 100% al año. Cuando se sospeche malignidad de una úlcera gástrica se recomienda el control estricto con endoscopia y biopsia a la octava semana después de haber iniciado el tratamiento; si no ha cicatrizado en un 90% se debe practicar de nuevo la biopsia guiada con cromoscopia. En caso de ser positivas para adenocarcinoma gástrico se debe practicar la resección endoscópica o el tratamiento quirúrgico. Los elementos fundamentales del tratamiento de la úlcera péptica son farmacoterapia, dieta, control psicossomático, tratamiento de las complicaciones y cirugía.

**Tratamiento farmacológico.** Se basa en el siguiente esquema:

1. *Neutralizantes.* Neutralizan la acidez gástrica (antiácidos y magaldrato)
2. *Antisecretores.* Son medicamentos que inhiben la secreción ácida del estómago. Muchos pacientes los requieren por tiempo indefinido. Estos son:
  - a. Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina
  - b. Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y rabeprazol
3. *Antisecretores y citoprotectores.* Inhiben la estimulación de las células parietales y protegen la mucosa gástrica como el misoprostol; este se debe usar en pacientes con factores de riesgo o que no toleren los AINEs
4. *Citoprotectores.* Son medicamentos que aumentan la defensa de la mucosa: sucralfato y el bismuto coloidal (subsalicilato de bismuto)
5. *Antimicrobianos.* Se emplean combinados con los inhibidores de la secreción ácida para erradicar *H. pylori*. Hoy día, los mejores resultados se han obtenido con el uso de amoxicilina, furazolidona, quinolonas y tinidazol

6. *Sedantes*. Son útiles en pacientes hiperquinéticos, angustiados o agitados. Se recomiendan los sedantes suaves y a dosis bajas, como las benzodiazepinas (alprazolam) y la trifluoperazina

**Antiácidos.** Los antiácidos son sales insolubles que aumentan el pH del estómago y duodeno. Al lograr un pH mayor de 4 reducen la acción de la pepsina (por disminución de la conversión de pepsinógeno a pepsina); además, se unen a las sales biliares. Aunque los antiácidos han demostrado ser útiles en la úlcera péptica y de estrés, su uso ha caído muchísimo por haber sido sustituidos por los inhibidores de la secreción ácida del estómago, de mayor versatilidad, eficacia, mínimos efectos colaterales y escasa interacción con otros medicamentos. Su utilidad máxima ha quedado para la dispepsia no ulcerosa, la pirosis ocasional (transgresiones dietéticas y alcohol) y la dispepsia de los ancianos.

Para la elección de un antiácido deben tenerse en cuenta las siguientes condiciones: una máxima capacidad neutralizante que no produzca diarrea o constipación, conocer la cantidad de sodio que posee, que sea de bajo costo, sabor agradable y preferiblemente en presentaciones líquidas, pues esta forma se disuelve fácilmente y ejercen un efecto neutralizante rápido. La capacidad *buffer* de un antiácido se expresa en mEq de HCL neutralizado por 1 ml de antiácido, o también el volumen de antiácido necesario para neutralizar 140 mEq de ácido. En la práctica médica, ese volumen varía generalmente entre 30 y 40 ml por dosis. El magaldrato se usa de 1 o 2 gel en sobres o 10 ml dos o tres veces al día.

El antiácido de elección es una mezcla de hidróxido de aluminio y magnesio. La diarrea se produce por el contenido de hidróxido de magnesio y la constipación por el hidróxido de aluminio; en caso de diarrea por los preparados que combinan el magnesio y el aluminio se recomienda usar solamente el hidróxido de aluminio. En situaciones de insuficiencia renal crónica se aconseja el hidróxido de aluminio, que al unirse al fosfato de la dieta previene su absorción y, por consiguiente la hiperfosfatemia asociada a la insuficiencia renal. También se puede usar como alternativa el carbonato de calcio. Recordemos que los preparados de hidróxido de magnesio pueden conducir a una hipermagnesemia, por lo que no se deben usar en enfermos renales y el aluminio contribuye a la osteoporosis.

**Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina.** Aunque son medicamentos de primera línea en el tratamiento de la úlcera péptica, han sido reemplazados por las bondades de los inhibidores de la bomba de protones. La

superficie de las células parietales de la mucosa gástrica contiene receptores de histamina ( $H_2$ ) que promueven la secreción ácida, de tal manera que la estimulación de estos receptores con histamina conduce a la secreción del ácido clorhídrico. Estos fármacos, al unirse competitivamente a los receptores  $H_2$ , disminuyen la secreción ácida del estómago en un 50 a 75%, durante un período de 4 a 5 horas. Son absorbidos por el intestino delgado y no tienen efecto sobre el vaciamiento gástrico.

La *cimetidina* inhibe el citocromo p450, por lo que aumenta los niveles séricos de medicamentos metabolizados por este sistema microsomal como warfarina sódica, sulfonilureas, sildenafil, propranolol, calcioantagonistas, teofilinas, difenilhidantoína, carbamazepina, diazepam y lidocaína. Cuando se usan por 4 a 6 semanas, generalmente no producen complicaciones de importancia, pero por tiempo prolongado se ha observado una acción antiandrogénica (ginecomastia, galactorrea, atrofia testicular, oligospermia e impotencia sexual), además de neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia renal, cefalea, confusión mental, constipación o diarrea. A pesar de estos efectos, muchas veces es necesario prolongarla por varios meses a dosis bajas para evitar la recurrencia de la enfermedad. Las nuevas generaciones de estos medicamentos carecen de estos efectos colaterales, por lo que se pueden usar por tiempo prolongado. La *ranitidina* tiene una duración y una potencia 6 veces mayor que la cimetidina, aunque no hay diferencias significativas en cuanto a curación y recidivas. Los efectos antiandrogénicos de la ranitidina son menores y no retardan el metabolismo microsomal hepático de drogas como la warfarina sódica y el diazepam. La *famotidina* es 20 a 160 veces más potente que la cimetidina, y 3 a 20 más que la ranitidina; el efecto dura hasta 24 horas con 40 mg VO en la noche, aunque se han obtenido excelentes resultados con 20 mg VO BID. No tiene efectos antiandrogénicos y no interfiere con otros medicamentos, como lo hace la cimetidina; se ha asociado anemia aplásica (1:10.000).

La dosis recomendada de cimetidina es de 200 mg después de cada comida y 400 mg al acostarse, o 400 mg cada 12 horas o una sola dosis de 800 mg en las noches por 4 a 6 semanas; en casos severos, 200 mg EV cada 4 a 6 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis se debe reducir al 50%. El tratamiento prolongado, y a dosis bajas, se reserva para casos que recidiven o en pacientes con problemas médicos que contraindiquen la cirugía. Personas que tengan dificultad para desayunar, hiperactivos durante las primeras horas del día, es

recomendable una dosis cada 12 horas. La dosis de ranitidina es de 150 mg VO cada 12 horas, o 300 mg al acostarse, o 50 mg EV o IM cada 6 a 8 horas. La famotidina es de 20 mg VO BID o 40 mg en las noches, o 20 mg EV cada 12 horas y la nizatidina, 150 mg VO BID.

**Inhibidores de la bomba de protones.** Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son benzimidazoles que se unen e inactivan irreversiblemente la bomba de protones ( $H^+-K^+-ATPasa$ ), localizada en la célula parietal; es el paso final de la secreción de ácido a la luz gástrica durante la expulsión de  $H^+$  y su intercambio por K. Tienen un efecto antisecretor que dura de 24 a 72 horas. Se absorben en el intestino delgado, aunque son destruidos por el jugo gástrico, razón por la que se administran con cubierta entérica. Producen una curación de la úlcera gástrica en un 90 a 100% en 4 semanas, y son más efectivos que los antiácidos y los bloqueadores  $H_2$ .

La dosis de omeprazol es de 20 mg BID o 40 mg VO OD; lansoprazol, 30 mg VO OD o 15 mg BID; pantoprazol, 20 mg VO BID o 40 mg OD, esomeprazol, 40 mg VO OD y rabeprazol, 20 mg VO OD o 10 mg BID. El pantoprazol no tiene interacción con otros medicamentos y no requiere ajustar la dosis en insuficiencia renal y hepatopatías crónicas.

**Misoprostol.** Es un análogo de la prostaglandina  $E_1$  que inhibe la secreción del ácido gástrico; además, inhibe la *adenilciclasa*, un mediador en la acción de la histamina y es un citoprotector que aumenta la resistencia de la mucosa a las noxas. Es tan efectivo como la cimetidina en la cicatrización de la úlcera péptica. Es el medicamento de elección cuando se usan AINEs porque estos inhiben la síntesis de la prostaglandina protectora. Se usa a la dosis de 200 mcg antes de cada comida, y al acostarse (total en 24 horas 800 mcg).

**Sucralfato.** Es un disacárido sulfatado que al unirse al tejido necrótico de la úlcera la protege del ácido, pepsina y sales biliares. Es efectivo y seguro en el tratamiento de la úlcera duodenal. El sucralfato no se absorbe en el intestino y por lo tanto tiene pocos efectos colaterales. La dosis es de 1 g 30 a 60 minutos antes de las comidas y al acostarse, por 4 a 6 semanas.

**Subsalicilato de bismuto.** Es un medicamento de reserva cuando se sospecha resistencia de *H. pylori*. Aumenta la producción de moco y prostaglandinas, inhibe la pepsina y se adhiere a las paredes de la úlcera. Actúa tópicamente como un agente antimicrobiano contra *H. pylori* por alterar su membrana celular y tener actividad proteolítica; además, interfiere con la adhesión del microorganismo

al epitelio gástrico e inhibe la *ureasa* y *fosfolipasa*. El efecto antibacteriano del bismuto dura dos horas, por lo que se requiere usarlo con frecuencia y es tan efectivo como los bloqueadores  $H_2$ . La dosis de subsalicilato de bismuto es de 524 mg VO QID (antes de cada comida y al acostarse) y la de subcitrato de bismuto de 120 mg VO QID.

**Antimicrobianos.** Se emplean combinados con los antiseoretos para erradicar *H. Pylori*. En nuestro medio, las cepas de este microorganismo son resistentes al metronidazol y claritromicina, por lo que el esquema más usado y aceptado en Latinoamérica se describe a continuación.

Amoxicilina-clavulanato, 875 mg o amoxicilina, 1 g VO BID, furazolidona, 100 mg VO TID (se puede sustituir por claritromicina, 500 mg BID) e IBP VO BID (omeprazol, 20 mg; lansoprazol, 30, esomeprazol, 40 mg o rabeprazol, 20 mg). Al día siguiente de finalizado el tratamiento de 10-14 días, algunos autores recomiendan tinidazol, 2 g VO OD en una sola toma. En caso de sospechar resistencia de *H. pylori* se debe indicar cura cuádruple VO por 10-14 días: subsalicilo de bismuto, 524 mg TID, amoxicilina-clavulanato, 875 mg o amoxicilina, 1 g VO BID, levofloxacina, 500 mg VO OD (esta se puede sustituir por la tetraciclina, 500 md QID o metronidazol, 500 mg TID) e IBP a la misma dosis. Si persiste resistencia a estas combinaciones es recomendable el cultivo y antibiograma del microorganismo.

**Dieta.** Se tiene establecido que la cicatrización y curación de la úlcera péptica depende fundamentalmente del tratamiento farmacológico, particularmente de la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, una alimentación sana y los cambios de conducta (alcohol, cigarrillo y transgresiones dietéticas) contribuyen al alivio de los síntomas de estos pacientes. No existen evidencias claras de que ciertos alimentos afecten los pacientes con úlcera péptica; sin embargo, estos deben suprimirse ante una exacerbación del dolor.

En líneas generales es recomendable hacer tres comidas diarias básicas sin excederse en cantidad, y añadir alimentos suaves en pequeña cantidad a la media mañana, media tarde y al acostarse. No debe salirse de casa sin tomar el desayuno; comer despacio y masticar bien los alimentos.

**Deben evitarse.** Grasas de origen animal, alimentos y bebidas exageradamente fríos, calientes, duros o muy condimentados. Igualmente se deben evitar café, alcohol, tabaco, AINEs, bebidas gaseosas, embutidos, carnes ahumadas y fritas, picantes, encurtidos, vinagre, alimentos ácidos, quesos madurados, hortalizas crudas, cebolla, rábano, pepino, nueces y papas fritas.

**Pueden permitirse.** Frutas maduras como cambures, patilla, melón, lechosa, mangos; leche descremada, quesos frescos, café descafeinado, té, arroz, pasta, pan blanco, galletas, mantequilla, requesón, huevos, sopas de crema, carne molida, pollo, pescado fresco, hortalizas cocidas como coliflor, zanahoria, papas cocidas o en puré, flan, dulce de gelatina, *corn flakes* y compotas de frutas.

**Tratamiento psicossomático.** No hay duda de que algunos pacientes con úlcera péptica tienen una personalidad *sui generis*. Muchos de ellos son del tipo A, en ellos predomina la angustia, la soberbia, la ambición económica desmedida, una inconformidad ilimitada, hiperquinesia y hábitos socioculturales exagerados como la glotonería y el consumo desmedido de café, alcohol, tabaco y AINEs. Si bien es verdad que el tratamiento farmacológico alivia y acelera la cicatrización de la úlcera péptica, es la modificación de su patrón de vida el factor básico sobresaliente en la atención médica de estos pacientes.

## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA ÚLCERA PÉPTICA

**Hemorragia digestiva.** Es la complicación más frecuente de la úlcera péptica; el 80% cede espontáneamente. En la hemorragia masiva, el paso inicial es administrar IBP endovenosos y corregir la volemia y anemia con cristaloides y sangre fresca respectivamente. Controlar los trastornos de la coagulación como la trombocitopenia con concentrado de plaquetas y la prolongación del tiempo de protrombina, con vitamina K<sub>1</sub> o plasma fresco congelado. La supresión inmediata del ácido con los IBP es el principio farmacológico más importante para el manejo de las úlceras sangrantes; al reducir la acidez gástrica, mejora la hemostasia primaria porque disminuye la actividad de la pepsina en un ambiente más alcalino; recordemos que la pepsina antagoniza los procesos hemostáticos mediante la degradación del coágulo de fibrina. Al disminuir la producción de ácido y mantener un pH por encima de 6, la pepsina es notablemente menos activa. La dosis de pantoprazol y/o omeprazol es de 80 mg por bolo, seguido de 8 mg cada hora en infusión continua, por 72 horas; si a las 72 horas no hay evidencia de resangramiento se continúan por vía oral.

**Terapia endoscópica.** La evaluación endoscópica inicial clasifica los pacientes en alto o bajo riesgo de sangrado según la presencia o no de ciertos estigmas: sangrado activo, pulsátil o en capa (90% riesgo de resangrado), vaso sanguíneo visible (50% riesgo de resangrado) y coágulo fresco (30% riesgo de sangrado). En ausencia de estos estigmas, el paciente puede ser dado de alta

en las próximas 48 horas. Si permanecen los estigmas se requiere la endoterapia con cualquiera de las siguientes alternativas:

1. Epinefrina al 1:10000. Esta produce vasoconstricción del vaso sangrante
2. Alcohol absoluto. Se administran alícuotas de 0,5 a 4 ml. Existe el riesgo de producir perforación, particularmente en la **úlcera duodenal**.
3. Terapia térmica. El objetivo es cauterizar el vaso sangrante con sonda caliente, coagulación bipolar, argón plasma o *hemoclips*. La combinación de epinefrina con terapia térmica y/o *hemoclips* es superior a la sola inyección de epinefrina y/o alcohol.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

**Indicación quirúrgica de emergencia.** 5% de las úlceras sangrantes requiere cirugía; el procedimiento quirúrgico de emergencia se enfoca a la sutura de la úlcera para alcanzar la hemostasis y corregir la perforación. La indicación para cirugía urgente incluye:

1. Falla para lograr la hemostasis por vía endoscópica
2. Sangrado recurrente a pesar de intentos endoscópicos (muchos recomiendan la cirugía después de 2 intentos endoscópicos fallidos)
3. Perforación a cavidad peritoneal.

**Indicación quirúrgica electiva de la úlcera duodenal.** Con el uso de los IBP y el tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori*, la cirugía para la úlcera duodenal es cada día menos frecuente. Las indicaciones quirúrgicas son las úlceras refractarias al tratamiento médico, la intolerancia a la medicación, el rechazo al tratamiento médico y el síndrome pilórico. A continuación se describen los diferentes tipos de cirugía.

1. *Vagotomía*. Incluye la resección del nervio vago (vagotomía troncular), que elimina la estimulación autonómica de las células parietales, lo cual conduce sin embargo a la atonía gástrica y la estasis en más del 20% de los pacientes. Para evitar estas complicaciones es necesario hacer drenaje pilórico (piloroplastia) y colecistectomía. La vagotomía troncular ha sido sustituida por la selectiva y la supraselectiva.

2. *Vagotomía selectiva*. Preserva las ramas celíaca y hepática del nervio vago, hecho que disminuye la incidencia de atonía gástrica. La piloroplastia también es esencial en este procedimiento quirúrgico.

3. *Vagotomía supraselectiva*. Se seccionan las ramas proximales de los nervios anteriores y posteriores de Latarjet, hecho que denerva la masa de células parietales y conserva los nervios de la región piloro-antral.

4. *Gastrectomía subtotal con reconstrucción Billroth I (gastroduodenostomía) o Billroth II (gastroeyunoanastomosis)*. Se usa en las recidivas postvagotomía.

5. Vagotomía troncular con antrectomía y reconstrucción Billroth I o II; se usa para el síndrome pilórico. La reconstrucción en “Y” de Roux evita el síndrome de Dumping.

**Indicación quirúrgica electiva de la úlcera gástrica: Síndrome pilórico, úlceras gigantes, malignas y úlceras gástricas complicadas con fistulas gastrocolónicas. Los tipos de cirugía son:**

1. Gastrectomía subtotal con reconstrucción Billroth I Billroth II y/o reconstrucción en “Y” de Roux
2. Gastrectomía del 95% o total. Se usa para úlceras gigantes ubicada en el cuerpo y *fundus*

En la cirugía gastroduodenal pueden presentarse complicaciones como síndrome de Dumping, diarrea, malabsorción y deficiencia de nutrientes. El *síndrome de Dumping* tiene una incidencia del 10% y se debe al vaciamiento rápido del estómago. El paciente presenta plenitud postprandial, distensión y dolor abdominal, vómitos, borborigmos, mareos, fatiga, somnolencia, palpitaciones, diaforesis y pérdida de peso. Para controlarlo se indica la toma de alimentos en forma frecuente y poco abundante (5 a 6 veces al día), pobres en carbohidratos y con alto contenido proteico; se deben evitar las comidas muy frías o calientes y no tomar líquidos con los alimentos. A veces son útiles los anticolinérgicos.

La *diarrea* se presenta en el 7 y 25% de los casos; resulta eficaz la suspensión de productos lácteos y cafeína. El *síndrome de malabsorción* se debe a una alteración de la velocidad del vaciamiento gástrico, a la mezcla inadecuada de los alimentos con los jugos gastrointestinales y al crecimiento bacteriano. Se suele tratar con antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, y con corrección quirúrgica de ser necesaria. La *deficiencia de nutrientes* está

comprendida básicamente por las vitaminas B<sub>12</sub> y D, hierro, ácido fólico y calcio, elementos que se deben complementar en el tratamiento de estos pacientes.

## REFERENCIAS

- ALI A. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009; 122: 896.
- BARKUN A, BARDOU M, MARSHALL JK, ET AL. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003; 139 (10): 843-857.
- COVER T, BLASER M. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1863.
- FORD AC, DELANEY BC, FORMAN D. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD003840.
- KIKKAWA A, IWAKIRI R, OOTANI H. Prevention of the haemorrhage of bleeding peptic ulcers: effects of *Helicobacter pylori* eradication and acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 Suppl 2: 79-84.
- LANZA F. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 728.
- LO CC, HSU PI, LO GH, ET AL. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63 (6): 767-773.
- LAI KC, CHU KM, HUI WM, ET AL. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(7): 860-865.
- MALFERTHEINER P. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2009; 374: 1449.
- METZ D, JENSEN R. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1469.
- WALLACE JL. Recent advances in gastric ulcer therapeutics. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5(6) :573.

# SÍNDROME DIARREICO

*Francia Moy de S.*

## INTRODUCCIÓN

La diarrea se define como a 3 o más deposiciones en 24 horas de consistencia disminuida, típicamente, el paciente se queja de un aumento en el número de las evacuaciones con sensación de urgencia y consistencia líquida. También se define como el incremento del peso de la materia fecal superior a 200 g en 24 horas. La diarrea puede ser aguda (menos de 14 días), subaguda o persistente (se inicia en forma aguda y se prolonga por más de 14 días) y crónica (más de un mes).

El hábito intestinal depende de la capacidad de absorción, secreción, motilidad y permeabilidad del intestino; la alteración de estas funciones puede ocasionar diarrea, fundamentalmente por los siguientes mecanismos:

**Diarrea secretora.** Es la causa más frecuente de diarrea, generalmente es aguda, cursa con dolor abdominal leve y sin leucocitos en las heces. Se debe a una disminución de la capacidad absorptiva o de un aumento de la secreción intestinal, como ocurre en el cólera, infección por *Escherichia coli* enterotoxigénica o tumores secretantes de péptidos intestinales vasoactivos. Se trata de una diarrea acuosa y los síntomas suelen prolongarse al menos por 48-72 horas, a pesar de suprimir la ingesta de alimentos.

**Diarrea inflamatoria por alteración de la mucosa.** Generalmente es disenteriforme, hay fiebre, pujo, tenesmo y dolor abdominal severo. El examen de heces revela sangre y leucocitos, y la biopsia de mucosa intestinal, lesiones inflamatorias. La lesión de la mucosa disminuye la absorción de carbohidratos, que promueven la liberación de líquidos a la luz intestinal. Son ejemplos las diarreas inducidas por gérmenes enteroinvasivos (gastroenteritis viral que incluye el VIH, sobrecrecimiento bacteriano e infección parasitaria), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica y la enterocolitis crónica por radioterapia.

**Diarrea por alteración de la motilidad.** Es consecuencia de un aumento funcional del peristaltismo intestinal. El desorden más común es el síndrome de intestino irritable. Menos frecuentemente se puede observar en el hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 avanzada (asociada a neuropatía, nefropatía y retinopatía), resección de la válvula ileocecal, uso de drogas colinérgicas, cafeína o estrés. Ocasionalmente puede ocurrir una diarrea paradójica en caso de impactación fecal o tumor obstructivo con el consiguiente sobreflujo de líquido alrededor de las heces impactadas o de la obstrucción.

**Diarrea osmótica.** Se debe a la presencia de sustancias no absorbibles en la luz intestinal, donde al ejercer su actividad osmótica interfieren con la absorción de agua y su mayor paso al colon; se incluyen aquí los catárticos osmóticos (sorbitol, magnesio) y la deficiencia de lactasa, que al no hidrolizar la lactosa, esta actúa como un osmótico intestinal. También puede resultar de la ingestión crónica de ciertos dulces, caramelos, gomas de mascar y alimentos endulzados con carbohidratos no absorbibles como sorbitol o fructosa. Otros ejemplos son la insuficiencia pancreática exocrina, el vaciamiento rápido postgastrectomía y una superficie de absorción reducida (resección o *bypass* intestinal). Los pacientes refieren meteorismo y el carácter frecuentemente explosivo de sus deposiciones. Es característico de la diarrea osmótica que cesa con el ayuno.

## DIAGNÓSTICO

La historia clínica es sumamente importante; hacer hincapié en el comienzo de la diarrea (súbito o gradual) y en su duración. Precisar la frecuencia y naturaleza de las evacuaciones (acuosas, sanguinolentas o mucosas). Las diarreas sanguinolentas, comúnmente se deben a shigelosis, salmonelosis, amibiasis, enteritis severa por *Campilobacter* y colitis ulcerosa; son raras en la infección por *Clostridium difficile*. Las diarreas agudas acuosas son características de cólera o infección por *E. coli* enterotoxigénica. Averiguar si hay otros casos de diarrea en el hogar o en otras personas que hayan compartido los mismos alimentos. Detallar la naturaleza de los alimentos recientemente ingeridos. Interrogar sobre síntomas concomitantes tales como debilidad importante, fiebre, vómitos o dolor abdominal. También averiguar acerca de hospitalizaciones recientes, viajes en los últimos 3 meses y uso de medicamentos, especialmente antibióticos, en las últimas 6 semanas. Al examen físico es importante evaluar el grado de deshidratación, lo cual incluye el estado mental del paciente, frecuencia cardiaca, temperatura e hipotensión ortostática. Examinar cuidadosamente el abdomen

y buscar signos extraabdominales como exantema o artropatías. Los exámenes usados para el diagnóstico de un síndrome diarreico se orientan según el cuadro clínico y los antecedentes epidemiológicos del paciente.

1. Hematología básica, química sanguínea y electrolitos
2. Examen de las heces. La presencia de leucocitos habla a favor de una infección por bacterias invasivas o una colitis no infecciosa como una reactivación o crisis de una rectocolitis inflamatoria. Es útil el análisis microscópico de las heces en búsqueda de huevos y parásitos, cultivos ordinarios y especializados para el aislamiento de microorganismos y determinación de serotipos. El coprocultivo es recomendado cuando se sospeche *Shigellas*, *Salmonellas* y *Campylobacter*; particularmente si hay diarrea disenteriforme, manifestaciones sistémicas y fiebre mayor de 38°C. Determinación de la toxina de *Clostridium difficile* en las heces en casos seleccionados y pacientes hospitalizados.
3. Hemocultivo si el paciente está febril, séptico y/o inmunosuprimido
4. Rx simple de abdomen si hay dolor abdominal y distensión severa
5. Rectosigmoidoscopia y estudios radiológicos de las vías digestivas. Está indicada en pacientes con sangrado rectal, heces disentéricas y tenesmo de 3-4 días de evolución, que permanezcan sin diagnóstico luego de que el examen minucioso de las heces no oriente el diagnóstico.
6. Ultrasonido abdominal para detectar problemas vesiculares y pancreáticos en casos seleccionados.
7. Si se sospecha de un síndrome de malabsorción intestinal se deben pedir los siguientes exámenes: cuantificar las grasas en las heces (VN= < de 6 g en 24 horas); absorción de la D-Xilosa (al administrar 25 g de D-Xilosa VO se deben eliminar 4.5 g por la orina a las 5 horas); prueba de Schilling para determinar la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> y biopsia del intestino delgado.

## DIARREAS AGUDAS

Son las más comunes, particularmente en la edad pediátrica; lo más frecuente es que la diarrea dure menos de 2 semanas y generalmente lleva a una deshidratación importante, por lo que debe tratarse enérgicamente. Cualquier medicamento puede causar diarrea, por lo que debe obtenerse una cuidadosa historia de las

medicinas que toma el paciente. También hay que tener en cuenta insecticidas organofosforados, arsénico, champiñones, cafeína, medicinas “naturistas” y suplementos nutricionales. Generalmente, la diarrea comienza a los pocos días de iniciado el medicamento o de aumentar sus dosis y cede al suspenderlo.

Los microorganismos responsables de producir diarrea aguda pueden, por una parte, invadir y destruir las células de la superficie absorptiva de las vellosidades del intestino delgado proximal. Estas vellosidades descubiertas no elaboran suficiente lactasa para hidrolizar la lactosa de los alimentos en sus componentes absorbibles, de tal manera que la lactosa pasa directamente al íleon terminal, en donde produce aumento de la presión osmótica, distensión de las paredes intestinales y aumento del peristaltismo. En el colon, la lactosa es fermentada por las bacterias intestinales con aumento de la producción de ácido láctico, ácidos grasos de cadena corta, CO<sub>2</sub> e hidrógeno, y, como consecuencia se produce una clásica diarrea acuosa por lesión de la mucosa con pérdida de bicarbonato y, secundariamente, una acidosis metabólica. Por otra parte, los microorganismos pueden producir enterotoxinas que se adhieren a las células absorptivas de las vellosidades intestinales, en donde estimulan la actividad de la *adenil ciclasa* que favorece la conversión de ATP a AMP cíclico, este altera la permeabilidad celular, disminuye la absorción de sodio y aumenta la secreción del agua y electrólitos con una típica diarrea secretora acuosa.

**Diarreas agudas virales.** La gastroenteritis viral es la causa más común de diarreas agudas. Afecta preferentemente a niños y adultos jóvenes, tiene un período de incubación, generalmente, de 1 a 3 días. Los agentes más comunes son los *rotavirus*, resistentes a altas temperaturas, al pH ácido, cloro y detergentes, pero son destruidos por el alcohol etílico de 70°. Es una de las causas de la “diarrea del viajero” y esporádicamente diarreas del adulto; generalmente duran de 5 a 7 días. Otro virus es el *Norwalk*, pequeña partícula de 27 nm causante de brotes comunitarios; la transmisión es por vía fecal-oral a través de alimentos, agua o fomites contaminados; las deposiciones son acuosas, sin sangre, pus o moco, y se presentan con fiebre súbita, mialgias, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y, ocasionalmente, faringitis. Su cuadro clínico dura 1 o 2 días. Otros virus menos frecuentes son *Adenovirus entérico*, *Astrovirus* y *Coronavirus entérico*.

El tratamiento de las diarreas virales consiste en rehidratación oral o parenteral según la tolerancia y el estado de deshidratación: jugos de frutas, refrescos carbonatados (gaseosas) y sopas licuadas que, en líneas generales,

aporten glucosa, sodio y potasio. Hay que evitar la leche o sus derivados porque la diarrea puede asociarse a deficiencia transitoria de lactasa. Se recomienda la solución salina isotónica por vía parenteral con suplemento de potasio y bicarbonato más el uso de antieméticos como metoclopramida u ondasetron, en caso necesario. Se aconseja el uso de subsalicilato de bismuto, que reduce el número de deposiciones, las náuseas y los cólicos abdominales, y que además de estimular la reabsorción de sodio y agua se une a las enterotoxinas y tiene un efecto antibacteriano directo; es seguro y confiable para aliviar el síntoma diarreico de cualquier etiología; la dosis es de 262 mg (15 ml) cada 4 a 6 horas.

**Diarreas agudas por bacterias invasivas.** Se transmiten por el agua y los alimentos contaminados. La presentación de los pacientes con diarrea aguda de origen bacteriano puede ser clínicamente indistinguible de las otras etiologías, de modo que la decisión de administrar tratamiento antibiótico empíricamente debe ser cuidadosamente ponderado, pues, entre otros efectos, se predispone a una colitis por *C. difficile*. En la práctica clínica se inicia el tratamiento empírico con la ciprofloxacina, 500 mg VO BID por 5 días; esta quinolona es sumamente útil para la mayoría de las diarreas causadas por bacterias invasivas; se combina con el tratamiento antidiarreico, como el subsalicilato de bismuto y los derivados opiáceos como la loperamida o difenoxilato, que disminuyen el tiempo del tránsito intestinal y poseen un efecto proabsortivo y antisecretor del intestino. El examen de heces revela predominio de polimorfonucleares. Entre los microorganismos más frecuentes se destacan:

***Escherichia coli.*** Es uno de los agentes más comunes en la “diarrea del viajero”. Se multiplica en el colon, en donde produce una colitis con alteración del transporte del agua y electrólitos; también produce enterotoxinas. El tratamiento consiste en rehidratación y uso de ciprofloxacina o el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), 160 mg del componente TMP VO BID por 5 a 7 días, o rifaximina, 2 comprimidos de 200 mg c/12 horas durante 7 días.

***Shigellas.*** Las infecciones más frecuentes son causadas por estos bacilos gramnegativos como *S. sonnei*, *S. flexneri* y *S. boydii*; pero el cuadro más grave se debe a *S. dysenteriae*. Se produce una disentería (deposiciones con sangre, pus y moco) por invasión del área rectosigmoidea; además, fiebre alta, cólicos abdominales y tenesmo rectal. El tratamiento de elección es la combinación TMP-SMZ (como para *E. Coli*), o ciprofloxacina. En vista de que las *Shigellas* producen una toxina que invade las células epiteliales del intestino,

no se recomiendan los antidiarreicos como el difenoxilato porque disminuyen la motilidad intestinal y evitan la eliminación del microorganismo por las heces. Igualmente, la combinación de caolín y pectina tampoco tiene efecto favorecedor sobre la diarrea. El subsalicilato de bismuto es el medicamento más recomendable cuando se sospecha la presencia de microorganismos enteroinvasivos (*Salmonellas*, *Shigellas*, *Campylobacter* y *C. difficile*).

***Salmonellas***. Son bacilos gramnegativos, móviles y flagelados; actualmente se han identificado más de 2.000 serotipos. Las más patógenas son *S. typhimurium*, *S. enteritides*, *S. heidelberg* y *S. choleraesuis*. Son los agentes más frecuentemente propagados por los manipuladores de comidas. A las pocas horas de ingerido el alimento, los microorganismos invaden los enterocitos del intestino delgado, aunque también producen enterotoxinas y citotoxinas. Pueden producir fiebre, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea acuosa por invasión del intestino delgado o disenteriforme si invaden el colon, debido a una respuesta inflamatoria e inmune. El bacilo se localiza en las placas de Peyer del íleon, donde puede producir perforación. Suele cursar con pocas complicaciones; sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos con enfermedades malignas, el uso de inmunosupresores o con hemoglobinopatías puede ocasionar una septicemia de curso fatal. El tratamiento de elección es la ciprofloxacina o la combinación TMP SMZ a la misma dosis usada para *E. coli*.

***Campylobacter jejuni***. Es una bacteria curvada gramnegativa que se adquiere por comer pollo mal cocido, leche no pasteurizada, contacto con mascotas (perros, gatos), vacas, ovejas y de persona a persona. Tiene un período de incubación de 2 a 4 días. Puede causar una enteritis y colitis semejante a un ataque agudo de colitis ulcerosa: fiebre, malestar general, cólicos abdominales y deposiciones mucosanguinolentas. Se han observado asociaciones de esta bacteria con una artritis reactiva y el síndrome de Guillain-Barré. Aunque es una enfermedad autolimitada que dura alrededor de una semana, en pacientes inmunosuprimidos, ancianos y condiciones comórbidas es necesario tratarla con eritromicina por 5 a 7 días o los nuevos macrólidos. También se han usado la ciprofloxacina con buenos resultados.

***Yersinia enterocolítica***. Aunque es una bacteria invasiva, puede también comportarse como un agente enterotóxico. Las palomas son un reservorio importante y el microorganismo sobrevive a temperaturas de refrigeración. Tiene un período de incubación de 4 a 7 días. Las manifestaciones clínicas incluyen

fiebre, faringitis, diarrea, cólicos abdominales y, eventualmente, artritis y eritema nudoso. El cuadro clínico simula una apendicitis aguda o una ileitis terminal (enfermedad de Crohn) por producir ulceraciones en el íleon terminal. Puede complicarse con septicemia, miocarditis, glomerulonefritis, hepatitis o una artritis reactiva. El tratamiento está indicado en pacientes inmunosuprimidos o si se presentan complicaciones tales como infecciones invasivas, septicemia y en pacientes que tengan condiciones asociadas a un aumento de los depósitos de hierro. Se recomienda el uso de ciprofloxacina o TMP-SMZ por vía oral. En casos graves puede ser necesaria la administración de una cefalosporina de tercera generación endovenosa durante 2 a 3 semanas.

### DIARREAS AGUDAS POR BACTERIAS QUE GENERAN ENTEROTOXINAS

***Escherichia coli***. Esta bacteria produce enterotoxinas termoestables y termolábiles que pueden causar verdaderas epidemias. Las cepas más frecuentes son la enterotoxigénica (se adhiere y destruye el borde en cepillo de los enterocitos), enteroinvasiva y enterohemorrágica. *E. coli enterotoxigénica* produce una enterotoxina causante del 50% de la diarrea afebril acuosa del viajero. *E. coli enteroinvasiva* ocasiona un síndrome disentérico febril (parecido al causado por *Shigellas*) por invasión y destrucción de la mucosa del colon. *E. coli enterohemorrágica* ocasiona una colitis aguda y severa con un cuadro diarreico febril y sangre rutilante por una citotoxina. Se puede complicar con un síndrome urémico hemolítico y púrpura trombótica trombocitopénica.

En México, *E. coli enterotoxigénica* afecta más de un millón de norteamericanos visitantes al año, por lo que se le denomina “diarrea del viajero”. La enfermedad es, por lo general, autolimitada, con una duración de 3 a 7 días; cursa con evacuaciones acuosas, oscuras, fétidas, cólicos abdominales y ausencia de fiebre. El tratamiento de elección es la ciprofloxacina, aunque pueden ser útiles el TMP-SMZ o la doxiciclina, asociados a dosis moderadas de medicamentos antiperistálticos como el difenoxilato, la loperamida o el subsalicilato de bismuto. Es recomendable (cuando se visitan países en vías de desarrollo) evitar el consumo de aguas no potables, hielo, hortalizas crudas, frutas con cáscara y comidas en ventas ambulantes.

***Vibrio cholerae***. *Vibrio cholerae* es un bacilo curvo en forma de “coma”, gramnegativo. En Latinoamérica predomina el biotipo El TOR; se destruye fácilmente con el agua a más de 60°, el hipoclorito de sodio (lejía) y la

exposición al sol. Produce una enfermedad endémica en el extremo oriente (India, Bangladesh, Pakistán y Birmania), de donde parten epidemias al resto del mundo. La fuente de infección es el hombre enfermo y los portadores precoces, inaparentes o convalecientes (por manos sucias, desaseo, promiscuidad y a través del agua y los alimentos, particularmente el pescado crudo). El período de incubación es de 2 a 3 días. Las epidemias suelen ser explosivas, para luego extinguirse súbitamente. La enterotoxina ataca al intestino delgado pero sin afectar la mucosa, por lo cual no se observan fiebre o manifestaciones de infección sistémica. La enfermedad se caracteriza por cólicos abdominales, diarrea acuosa como “agua de arroz”, no fétida, con “olor a pescado”, de aparición súbita, hasta un litro por hora, grave y toxigénica, que rápidamente suele conducir a depleción electrolítica, deshidratación y *shock*. De no tratarse oportunamente ocasiona una mortalidad hasta del 60% por *shock* hipovolémico, acidosis metabólica y necrosis tubular aguda. El tratamiento consiste en la hidratación urgente bajo control con PVC y tetraciclinas, 500 mg VO cada 6 horas, o doxiciclina, 100 mg VO BID por 3 a 5 días. En los niños es útil la combinación TMP-SMZ. Otras alternativas en caso de cepas resistentes son furazolidona, 100 mg VO cada 6 horas; cloranfenicol, 500 mg VO cada 6 horas o eritromicina, 250 mg VO cada 4 horas. No se recomiendan los antidiarreicos o expansores del plasma. Es importante tomar medidas de aislamiento y control de utensilios de estos enfermos y aplicar la vacuna preventiva a los viajeros que se movilizan a las áreas endémicas.

***Staphylococcus aureus***. Produce frecuentemente intoxicaciones alimenticias por manipuladores de alimentos que albergan estafilococos en la piel, uñas o fosas nasales. Este microorganismo produce una toxina entérica termoestable cuando se favorece la incubación en alimentos no conservados en refrigeración a menos de 7°C. Cuatro a ocho horas después de la ingestión del alimento contaminado se produce bruscamente diarrea, náuseas, vómitos, cólicos abdominales sin fiebre. La duración de los síntomas excede rara vez las 24 horas y ocurre una rápida recuperación. Otra bacteria implicada en la intoxicación alimentaria por enterotoxina es *Clostridium perfringens*. El tratamiento es esencialmente sintomático.

***Aeromonas hidrophylas***. Es un bacilo gramnegativo que se encuentra en el agua e infecta ocasionalmente al hombre. Produce diarreas acuosas que duran de 1 a 7 días. El tratamiento consiste en medidas de apoyo y el uso de TMP-SMZ o ciprofloxacina.

***Bacillus cereus***. Es un microorganismo esporulado resistente al calor, que elabora una enterotoxina. Entre 12 a 24 horas después de ingerir los alimentos contaminados aparecen náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea acuosa abundante. La evolución es de 12 a 24 horas y la terapia es básicamente de apoyo.

***Clostridium difficile***. Es un bacilo anaeróbico grampositivo formador de esporas que ocasiona la mayoría de las diarreas adquiridas en el hospital asociadas al uso de antibióticos. El microorganismo se localiza comúnmente en el intestino, donde permanece inactivo. Cuando se altera la microflora intestinal por los antibióticos, usualmente clindamicina, ampicilina o cefalosporinas, *C. difficile* prolifera, se hace patógeno y produce enterotoxinas y citotoxinas que ocasionan ulceración intestinal. El cuadro clínico consiste en una diarrea grave y mucosanguinolenta denominada “colitis pseudomembranosa”. Los casos leves se resuelven con la suspensión del antibiótico, y los severos con la administración de metronidazol por 10 días; como alternativa, la vancomicina por 10 días. *Saccharomyces boulardii* u otro agente para restablecer la flora intestinal suele ser útil como coadyuvante al metronidazol y la vancomicina.

## DIARREAS AGUDAS PRODUCIDAS POR PROTOZOARIOS

***Balantidium coli***. Es un protozooario cuyo huésped es el cerdo y se transmite al hombre por quistes ingeridos con el agua contaminada. El cuadro clínico consiste en una diarrea aguda o una disentería crónica. El tratamiento de elección son las tetraciclinas por 7 a 10 días o el metronidazol por 5 días; secnidazol, 2 g VO OD por 2 a 3 días; tinidazol, 2 g VO OD por 2 a 3 días o nitazoxanida, 500 mg VO BID por 3 días.

***Blastocystis hominis***. En países tropicales y subtropicales produce epidemias de diarrea acuosa, cólicos abdominales y flatulencia. El tratamiento de elección es el metronidazol por 7 días o el tinidazol, el secnidazol o nitazoxanida. Como alternativa, la diyodohidroxiquinolina, 650 mg VO TID por 20 días.

***Cryptosporidiosis***. Es un protozooario perteneciente a los coccidios y la mayoría de las infecciones en humanos pertenecen a las especies *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium parvum*. La ingestión de oocistos puede producir colonización y enfermedad. Los oocistos liberan esporozoitos que se unen e invaden el epitelio intestinal. Individuos con defectos en la inmunidad humoral y/o celular están predispuestos a enfermedad sintomática y muchos de los casos reconocidos como infección por *Cryptosporidium* coinciden con el diagnóstico de infección por VIH.

En pacientes inmunosuprimidos, con SIDA o desnutridos, puede ser causa de diarreas acuosas agudas o crónicas, hasta de 3 litros diarios, fiebre y vómitos, con alta mortalidad. El tratamiento consiste en nitazoxanida; en pacientes con SIDA se prolonga por 10 días, aunque se puede usar la paromomicina y macrólidos (azitromicin, roxitromicin y claritromicin). Para la mejoría es crucial restablecer la inmunocompetencia con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART).

Cuadros clínicos similares a los ocasionados por *Cryptosporidium*, también frecuentemente encontrados en pacientes con infección por VIH y SIDA, son los producidos por otros coccidios tales como *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*, que se tratan con éxito con TMP-SMZ, en caso de intolerancia a la ciprofloxacina. También puede presentarse en este tipo de pacientes inmunosuprimidos la infección por un hongo de la especie *Microsporidia* (*Enterocytozoon bienewisi* y *E. intestinales*), para los cuales se usa un tratamiento de eficacia limitada como el albendazol, 400 mg BID durante 2-4 semanas.

## DIARREAS SUBAGUDAS

Cuando el cuadro diarreico se prolonga por más de 14 días se dice que existe un proceso subagudo o una diarrea persistente que puede ser ocasionado por una giardiasis, criptosporidiosis, intolerancia a la lactosa, infección bacteriana entérica o una deficiencia transitoria de *disacaridasas*, inducida por agentes patógenos en el intestino delgado, como rotavirus, *virus Norwalk*, *E. coli enterotoxigénica* y nematelmintos (*Trichuris trichiura*, *Strongiloides stercoralis* y *Necator americanus*). En esta situación debe efectuarse una evaluación parasitaria seriada, cultivo de las heces y pruebas serológicas, o por la técnica de anticuerpos fluorescentes.

**Giardiasis** (*Giardia lamblia*) ocupa una parte muy importante de esta clase de diarrea; produce un síndrome de malabsorción no inflamatorio, afebril, con diarrea y esteatorrea. Muchas veces no es fácil identificar el parásito o sus quistes en las heces, por lo que se recurre al lavado o la biopsia duodenal para identificarlo. Cuando no se precisa el agente etiológico es aconsejable emplear como tratamiento el tinidazol como medicamento de elección a la dosis de 2 g VO en una sola toma diaria por 2 a 3 días; o el metronidazol por 7 días. También se ha usado la nitazoxanida. La paromomicina es recomendada para tratamiento durante el embarazo.

## DIARREAS CRÓNICAS

Cuando un síndrome diarreico persiste por más de un mes en forma constante o intermitente, se habla de diarrea crónica. Puede acompañarse de manifestaciones sistémicas (fiebre, pérdida de peso, desnutrición, anemia y VSG acelerada). Entre las más notables se encuentran el síndrome del intestino irritable, síndrome de malabsorción intestinal, diverticulosis del colon, enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

**Síndrome de intestino irritable.** La diarrea crónica puede estar asociada a la alteración de la motilidad intestinal. Lo más común es que la diarrea típicamente alterne con constipación; además, dolor abdominal de grado variable, evacuación mucosa y sensación de evacuación incompleta. En algunos pacientes, la presentación clínica predominante es de un estreñimiento con cólicos en el hemiabdomen inferior, mientras que en otros se presenta con diarrea y sin dolor abdominal. Los síntomas intestinales tienen una historia prolongada, algunas veces desde la infancia y adolescencia. La diarrea puede ser continua o intermitente, más marcada en las mañanas, no interrumpe el sueño y el volumen fecal no suele superar los 200 g/día. Generalmente hay una historia familiar de síntomas similares y suele estar influida por factores emocionales. La diarrea mejora con una dieta astringente, la suplementación con Psyllium y/o el uso de loperamida. Los antidepresivos tricíclicos en bajas dosis son efectivos para tratar simultáneamente el dolor funcional y la diarrea.

**Síndrome de malabsorción intestinal.** Comprende la digestión y absorción anormal de las grasas por varias causas: deficiencia de *lipasa* en la insuficiencia pancreática exocrina; solubilización lipídica incorrecta por déficit de sales biliares en la obstrucción biliar o la cirrosis hepática; esprue tropical, el esprue celíaco (enteropatía sensible al gluten), y finalmente, deficiencia de lactasa. Este tipo de diarrea crónica rica en grasas (esteatorrea) se acompaña de alteraciones en la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), además del ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, calcio y magnesio, con manifestaciones de osteomalacia. Para efectuar un tratamiento adecuado se debe identificar la enfermedad causante del síndrome, así como los mecanismos fisiopatológicos que originan la malabsorción.

**Insuficiencia crónica del páncreas exocrino.** Es consecuencia de una pancreatitis crónica recurrente y obstrucción de los conductos pancreáticos por cálculos o fibrosis quística del páncreas. Se produce un síndrome de malabsorción intestinal con esteatorrea debido a la digestión y absorción anormal de las grasas

por deficiencia de lipasa, hecho que lleva al consiguiente déficit de nutrientes. El diagnóstico se confirma por la presencia en las heces de más de 6 g de grasa en 24 horas, calcificaciones pancreáticas y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. El tratamiento consiste en lo siguiente:

1. Modificar el estilo de vida: dejar de fumar, no tomar licor e ingerir varias comidas pequeñas con bajo contenido de grasas
2. Administrar sustitutos de enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa y proteasa) a concentraciones altas después de cada comida y complejos vitamínicos liposolubles por vía oral. La dosis de lipasa debe ser de 80.000 a 100.000 U con las comidas
3. Practicar cirugía según el caso, para desobstruir los conductos pancreáticos y biliares por cálculos, pseudoquistes o estenosis postinflamatoria.
4. Usar bloqueadores de la bomba de protones, antiácidos y bicarbonato de sodio para corregir la inactivación de las lipasas por el ácido clorhídrico del jugo gástrico.

**Esprue tropical.** Aunque se ha incriminado a procesos infecciosos crónicos, la etiología no está aún bien determinada. Se caracteriza por una atrofia parcial de las vellosidades intestinales con reducción de la superficie de absorción, esteatorrea, anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y hierro. Cursa con recaídas frecuentes de anorexia, diarrea, pérdida de peso, anemia, desnutrición y distensión abdominal. Los exámenes revelan alteración de la absorción de grasa, D-xilosa y vitamina B<sub>12</sub>. La histopatología es semejante a la enfermedad celíaca, muestra acortamiento y engrosamiento de las vellosidades, aumento de la profundidad de las criptas, infiltración mononuclear en la lámina propia y el epitelio. Se trata con tetraciclinas, 0.5 a 1 g VO diarios, en tres tomas, hasta por 6 meses, ácido fólico, 5 mg VO diarios, vitamina B<sub>12</sub> y hierro por tiempo prolongado.

**Esprue celíaco o enfermedad celíaca.** Predomina en el sexo femenino y se asocia al antígeno de histocompatibilidad fenotipo HLA-DR3. Se debe a la deficiencia de una *peptidasa*, la *glutaminasa I*, que desamina la glutamina proveniente del gluten, y que es tóxica para el intestino. El gluten y las sustancias relacionadas con él, como la gliadina, producen criptas profundas, pérdida de las vellosidades intestinales, principalmente del yeyuno, infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y células epiteliales anómalas en la lámina propia, borde en cepillo escaso y reducción de la superficie de absorción. Clínicamente se

observa una esteatorrea con diarreas muy abundantes, espumosas y malolientes, además de meteorismo, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, astenia, anemia megaloblástica (por deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub>) y osteomalacia (por malabsorción de calcio y vitamina D). El diagnóstico se orienta en base a los siguientes hallazgos:

1. Presencia de anticuerpos antiendomiso y anti tTG, transglutaminasa y gliadina
2. Coloración de las heces con Sudán III, es positiva para esteatorrea cuando se eliminan por las heces más de 6 g de grasas en 24 horas
3. Prueba de la D-xilosa. Al administrar 25 g de D-xilosa debe haber normalmente a las 5 horas una excreción urinaria de esta sustancia mayor de 4.5 g y un valor máximo en la sangre superior a 30 mg%
4. Hipoprotrombinemia con TP prolongado
5. Estudio radiológico con bario muestra engrosamiento y disminución de los pliegues de la mucosa con dilatación de las asas delgadas
6. Endoscopia del yeyuno, que revela mucosa atrófica, aspecto moteado, zonas pálidas y edematosas alternadas con aspecto de mosaico, y las válvulas conniventes presentan un aspecto festoneado. La biopsia revela aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia, atrofia de las vellosidades.

El tratamiento consiste en una dieta por tiempo indefinido, libre de gluten. Se debe evitar el centeno, trigo, cebada (CTC), avena, harinas y derivados (pan, pastas, bizcochos, tortas, sopas de sobres y latas que contengan harinas), cerveza hecha a base de cebada y ciertas salsas. Están permitidos el maíz, arroz, papas, frijoles, soya, harina de nueces, carnes y pescados frescos preparados a la parrilla, asados o hervidos, huevos, mariscos, verduras, frutas y queso. Los pacientes deben recibir tratamiento suplementario de la deficiencia de micronutrientes incluyendo hierro y folatos. Se debe investigar la presencia de osteopenia y en este caso administrar calcio y vitamina D. El alivio sintomático ocurre usualmente en 3-6 semanas, pero la mejoría de la malabsorción y de los cambios histológicos en el intestino delgado generalmente tarda meses. Cuando no hay respuesta a estas medidas puede ensayarse un ciclo de tratamiento con corticoesteroides o agentes inmunosupresores como la 6-mercaptopurina y, eventualmente, nutrición parenteral. Cuando la diarrea y/o esteatorrea son notables puede ser necesaria la restricción de lactosa y además deben administrarse triglicéridos de cadena

mediana por vía oral, que se absorben directamente sin la acción de la lipasa pancreática ni de los ácidos biliares. La falta de respuesta al tratamiento hace sospechar un linfoma intestinal, la coexistencia de un síndrome de intestino irritable o una deficiencia de lactasa.

**Deficiencia de disacaridasas.** La deficiencia de disacaridasas obstaculiza en el intestino la hidrólisis de los disacáridos a monosacáridos, lo que ocasiona dolores abdominales, borborigmos y diarrea osmótica con pH ácido. La más frecuente es la deficiencia de *lactasa*, que al no hidrolizar suficientemente la lactosa de la leche origina por las bacterias colónicas ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta que producen irritación intestinal. El tratamiento consiste en reducir el consumo de azúcares y productos lácteos; usar leche deslactosada. También puede usarse la lactasa comercial, 50 a 100 mg VO, antes de la ingestión de cada vaso de leche.

## REFERENCIAS

- CAMILLERI M. Chronic diarrhea: A review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. . Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 198.
- DIDIER E, WEISS L. Microsporidiosis: current status. Curr Opin Infect Dis. 2006; 19: 485-492.
- DUPONT H, JIANG Z, OKHUYSEN P, ET AL. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximina to prevent travelers' diarrhea. Ann Intern Med 2005; 142: 805-812.
- DUPONT HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. N Engl J Med. 2009; 361: 1560.
- GUERRANT R, VAN GLIDERT S. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea IDSA Guidelines. Clin Infect Dis. 2001; 31: 331-351.
- HAMMER HF. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. Dig Dis. 2010; 28:339.
- MUSHER D, MUSHER B. Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med 2004; 351: 2417-2427.

- 
- ROSSINGNOL J, AYOUB A, AYERS M. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*. *J infect Dis.* 2001; 184: 381-384.
- STARR J. *Clostridium difficile* associated diarrhea: diagnosis and treatment. *BMJ.* 2005; 331:498-501.
- THIELMAN N, GUERRANT R. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med.* 2004; 350: 38-47.



# SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Zaida L. Albarracín G.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) representa el 50% de las consultas en gastroenterología y consiste en un trastorno funcional del colon caracterizado por dolor o molestia abdominal con la defecación o alteraciones del hábito intestinal, que no pueden ser explicados por anomalías orgánicas o bioquímicas. Es común en varios miembros de la familia, y como factores asociados se encuentran conflictos emocionales, gastroenteritis intermitente, cirugías previas, eventos traumáticos en la infancia, bajo peso al nacer y escaso nivel socioeconómico. La enfermedad tiene una prevalencia de 2,1 a 22%, predomina en el sexo femenino 3:1, frecuente entre los 20 y 60 años de edad, rara en la infancia y, por razones desconocidas, su prevalencia disminuye en la senectud.

En el SII se observa un trastorno de la motilidad intestinal e hipersensibilidad visceral, explicado en parte por la serotonina. El 90% de la serotonina o 5 *hidroxitriptamina* (5HT) corporal está en las células *enterocromafines* del intestino. La 5HT interviene en la secreción y motilidad intestinal al ingerir alimentos, a través de sus receptores 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>4</sub>. En los pacientes con diarrea se ha demostrado un exceso de 5HT y con estreñimiento disminución de ella; por esta razón son útiles para la diarrea los medicamentos antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> (que inhiben el tránsito intestinal), y para el estreñimiento, agonistas de los 5HT<sub>4</sub> (procinéticos).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SII se caracteriza por diarrea, estreñimiento o períodos alternos entre ambas; acompañados o no de dolor o molestia abdominal. Afecta especialmente a personas sometidas a estrés emocional y se asocia frecuentemente a trastornos psi-

cosomáticos como fibromialgia, migraña, síndrome de fatiga crónica y síndrome doloroso miofascial. Gran cantidad de pacientes tienen síntomas extracolónicos como insomnio, ansiedad, depresión y disuria por cistitis intersticial. Debido a la severidad de los síntomas, algunos pacientes experimentan mala calidad de vida, ausentismo laboral y consumo excesivo de medicamentos. Deben excluirse de este síndrome los pacientes que padezcan únicamente de constipación (estreñimiento funcional) o de dolores abdominales sin alteraciones del hábito intestinal. Existe una variedad denominada “diarrea nerviosa” que puede ser postprandial o relacionarse con situaciones emocionales intensas (estudiantes con exámenes o soldados en el frente de batalla).

Las manifestaciones clínicas resaltantes del SII son el dolor tipo cólico localizado predominantemente en las fosas ilíacas, de intensidad variable, que se irradia a todo el “marco colónico” y *puede calmarse con la defecación*. Se acompaña de meteorismo y constipación, alternando con períodos de diarrea acuosa y a veces con moco; no debe haber pujo o tenesmo, pus ni sangre. Es una causa frecuente de defecaciones con heces acintadas y sensación de evacuación incompleta. La alta presión intracolónica, mantenida por años, las alteraciones en la propulsión de las heces y el estreñimiento aumentan la posibilidad de la enfermedad diverticular y el cáncer del colon. Por tanto, es indispensable el control periódico de estos pacientes (colonoscopia y sangre oculta en heces), sobre todo si presentan síntomas nuevos o cambian de patrón intestinal. El examen físico generalmente es generalmente negativo, aunque es notoria una personalidad angustiada y tensa, se puede encontrar dolor a la palpación del hemiabdomen inferior, distensión y aumento de los ruidos intestinales.

## DIAGNÓSTICO

### *Crterios diagnósticos de ROMA III*

1. Dolor o molestia abdominal recurrente por lo menos 3 días por mes, en los últimos 3 meses, por un lapso de 6 meses antes del diagnóstico; acompañado con 2 de las siguientes características:
  - a. Mejoría con la defecación
  - b. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación
  - c. Inicio asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las heces.

### *Síntomas de soporte*

- a. Urgencia y sensación de evacuación incompleta

- b. Meteorismo y distensión abdominal
- c. Evacuación con moco
- d.  $> 0$  = de 3 defecaciones diarias
- e.  $< 0$  = de 3 defecaciones por semana
- f. heces duras/ gruesas
- g. heces sueltas/ acuosas.

El diagnóstico del SII se hace por exclusión, es decir, que no se puede precisar sin descartar todas las causas que se pueden presentar con los síntomas descritos anteriormente. Los estudios iniciales son exámenes de heces, radiografías del intestino y la colonoscopia. Otras pruebas diagnósticas son biopsias del colon, pruebas de absorción intestinal, pruebas de hidrógeno en aliento y exámenes de sangre para verificar el funcionamiento adecuado del hígado, tiroides y suprarrenales.

1. Enema de bario. Revela aumento de la motilidad del intestino, espasmos segmentarios, aumento de las haustraciones. La propulsión del contenido intestinal está retardada con aumento de la presión intraluminal. En la «diarrea nerviosa», la actividad motora y la presión intraluminal están disminuidas.
2. Colonoscopia. Es un procedimiento muy importante porque además de mostrar espasmos colónicos propios del intestino irritable se pueden tomar biopsias y descartar enfermedades orgánicas como cáncer, adenoma vellosos, megacolon, vólvulo del sigmoides intermitente, diverticulosis o enfermedades inflamatorias del intestino, que simulan o pueden coexistir con el síndrome de intestino irritable.

## TRATAMIENTO

Es importante convencer al paciente de que no existen alteraciones orgánicas demostrables; que debe seguir un régimen higiénico dietético estricto y afrontar con serenidad los problemas diarios para disminuir la tensión, el cansancio y las perturbaciones emocionales. Es necesario el sueño suficiente y tomar vacaciones periódicamente. Estimular al paciente constipado a adoptar una rutina diaria de evacuación intestinal, especialmente después de la principal comida. La relación médico-paciente y el apoyo psicoterapéutico son muy importantes; se ha usado la psicoterapia interpersonal, tratamiento conductivo-cognitivo, hipnosis, relajación, acupuntura, melatonina, hidroterapia del colon, reflexología y biorretroalimentación. Se debe enfatizar en los siguientes puntos:

1. Comer a las horas establecidas, bajo un ambiente tranquilo. Es importante comer poca cantidad, especialmente a la hora de la cena.
2. Masticar bien los alimentos, en un ambiente agradable, en reposo y relajación.
3. Eliminar o evitar en lo posible el café, alcohol y alimentos dietéticos que contengan sorbitol.
4. Ingerir los alimentos a una temperatura moderada (no muy fríos o muy calientes) y no tomar líquidos con las comidas (preferiblemente antes o después de comer) para evitar la aerofagia.
5. Evitar la leche en caso de deficiencia de la lactasa; en su defecto, consumir queso o yogur.
6. Eliminar los alimentos que el paciente no tolere, aunque no haya fundamentos médicos para excluirlos.
7. Reducir los alimentos irritantes y/o generadores de flatulencia como las grasas, cantidades excesivas de frutas y hortalizas crudas; ajíes, encurtidos, condimentos fuertes, cebolla, frituras, chocolate, frijoles, lentejas, repollo, coliflor, brócoli, pepino y rábano. En caso de diarrea es conveniente evitar grasas, jugos de frutas y ensaladas de hortalizas crudas.

En los pacientes constipados se recomiendan las medidas ofrecidas en el capítulo de estreñimiento.

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.** Se orienta a controlar el órgano efector final (intestino) y modificar la repuesta del SNC, particularmente el dolor y los trastornos afectivos, muy común en estos pacientes.

**Terapia sobre el órgano efector final (intestino).** Se usan los relajantes de la musculatura lisa intestinal (bromuro de pinaverium y maleato de trimebutina). Para la diarrea se usan agentes serotoninérgicos como los antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> de la serotonina (ramosetron, alosetron, cilansetron) y para el estreñimiento, los agonistas de los 5HT<sub>4</sub> (prucalopride). Otros medicamentos empleados son los probióticos, anticolinérgicos, loperamida y las combinaciones de psicotrópicos con antiespasmódicos.

Los agentes serotoninérgicos, a pesar de ser muy atractivos por su acción farmacológica, se han cuestionado continuamente por sus efectos colaterales (colitis isquémica y constipación severa por los antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> y trombosis por los agonistas). Por tal motivo, estos medicamentos

han estado sujetos a la suspensión y aprobación continua por los organismos supervisores de Seguridad Farmacológica. Su descripción en este tratado se hace con la esperanza de descubrir nuevas moléculas que contribuyan al alivio de estos enfermos; recientemente se ha ensayado el ramosetron (antagonista) y el prucalopride (agonista).

*Bromuro de pinaverium.* Es un aminocuaternario calcioantagonista selectivo de acción intestinal. Controla el dolor abdominal, la constipación, los síntomas anorrectales y la diarrea. Su dosis es de 50 mg VO antes de cada comida.

*Maleato de trimebutina.* Actúa sobre los receptores opioides periféricos  $\mu$  y  $\Delta$ . Disminuye la actividad colónica postprandial, el tiempo del tránsito colónico y el dolor abdominal en pacientes constipados. La dosis es de 300 mg VO cada 12 horas (acción prolongada)

*Antagonistas de los receptores  $HT_3$ .* Reducen la percepción de los estímulos nocivos del colon (dolor), aumentan la *compliance* colónica y disminuyen el reflejo gastrocolónico. Son, por tanto, útiles en las diarreas severas, dolor y meteorismo.

*Agonistas de los receptores  $HT_4$ .* Su actividad procinética estimula la liberación de neurotransmisores y el reflejo peristáltico. Son útiles en pacientes que padecen de constipación, por lo que tienen como efecto colateral diarrea y flatulencia.

*Probióticos.* Restablecen la flora intestinal normal. Se usan *Lactobacillus acidophilus*, esporas de *Bacillus clausii* y *Sacharomyces boulardii*.

*Antiespasmódicos anticolinérgicos.* Evitarlos en pacientes con cardiopatía, glaucoma e hiperplasia prostática). Para diarreas muy copiosas se recomienda loperamida a la dosis de 2 a 4 mg VO QID SOS. También se han usado psicotrópicos combinados con antiespasmódicos, por ej., trifluoperazina, 1 o 2 mg, más isopropamida (uno o dos comprimidos diarios); clordiazepóxido, 5 mg, más bromuro de clidinio, 2.5 mg (2 o 3 grageas diarias) y oxazepan, 10 mg, más bromuro de hioscina (2 o 3 grageas diarias).

*Terapia central (SNC).* Tienen la propiedad de mejorar los trastornos afectivos de estos pacientes (ansiedad y depresión) y modificar la percepción central del dolor. Los antidepresivos tricíclicos se utilizan para la diarrea predominante y dolor abdominal (amitriptilina 10 a 25 mg VO HS) y para la constipación, los inhibidores de la recaptación de la serotonina, como la (sertralina, fluoxetina, citalopran o paroxetina) se han empleado hasta por un año.

## REFERENCIAS

- AGA Technical Review on Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123: 2108-2131.
- CHANG FY, CHING-LIANG LU CHL. Treatment of Irritable Bowel Syndrome using complementary and alternative medicine. *J.Chin Med Assoc*. 2009; 72 (6): 294-300.
- DROSSMAN DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1377-1390.
- FARTHING MJG. Treatment options in irritable bowel syndrome. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18 (4): 773-786..
- HADLEY SK & GAARDER SM. Treatment of irritable bowelsyndrome. *AFP*. 2005; 72: 2501-2506.
- HORWITZ BJ AN FISHER RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344 (24): 1846-1850.
- JOHANSON JF. Options for patients with irritable bowel syndrome: contrasting traditional and novel serotonergic therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 701-711.
- OHMAN L, SIMREN M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2007; 39: 201-215.
- REY E, TALLEY NJ. Irritable bowel syndrome: Novel views on the epidemiology and potential risk factor. *Digestive and Liver Disease*. 2009; 41: 772-780.
- SCHOENFELD P AND TALLEY NJ. Measuring Successful Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Is “Satisfactory Relief ” Enough?” *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:1066–1068.
- SPANIER JA, HOWDEN CW & JONES MP. A systemic review of alternative therapies in the irritable bowel síndrome. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 265-274.
- SPILLER R. Serotonergic agents and the irritable bowel síndrome: What goes wrong? *Current opinión in Pharm*. 2008; 8 (6): 709-714.

# ESTREÑIMIENTO

*Zaida L. Albarracín G.*

## INTRODUCCIÓN

El estreñimiento se define como un síndrome crónico caracterizado por dificultad o infrecuencia en el paso de las evacuaciones; puede ocurrir en forma aislada o secundaria a otras patologías, como la enfermedad de Parkinson o el hipotiroidismo. Es más frecuente en las mujeres, con una relación de 1.5:1 y, son los pacientes del sexo femenino los que más consumen laxantes y visitan al médico por esta causa. Debe advertirse que existen personas totalmente normales que evacuan tres veces al día y otras que lo hacen cada 3 días, por tanto, la frecuencia, cantidad y consistencia de las evacuaciones están relacionadas con variaciones personales y patrones socioculturales difíciles de valorar. Sin embargo, se estima que el promedio de las defecaciones es una vez diaria. La regularidad, el volumen y la consistencia de las heces dependen en gran parte del contenido en fibra de la alimentación y de la ingesta de agua.

La gran mayoría de los pacientes con estreñimiento no tiene una causa clara. Generalmente está relacionado con desaceleración de la motilidad del colon “inercia colónica”, alimentación con pocos residuos, exagerada absorción colónica de agua, inactividad física, embarazo, estrés, ansiedad, ancianidad y bajo nivel socioeconómico. Sin embargo, una de las causas más frecuentes del estreñimiento es el síndrome de intestino irritable, que se caracteriza por alternar con períodos de diarrea, cólicos abdominales y, esporádicamente, tenesmo rectal. Las causas orgánicas del estreñimiento son las menos frecuentes, pero dignas de tomar en cuenta por la escasa respuesta al tratamiento médico y la potencial curación al resolver la patología de base. Veámoslas:

**Enfermedades del colon:** neoplasias malignas, proctitis ulcerosa, divertículos, vólvulos crónicos, enfermedades del rectosigmoides (fisuras,

estrecheces, prolapso y rectoceles). Un cáncer del rectosigmoide se sospecha por la existencia de constipación, tenesmo, heces “acintadas” y sangre evidente u oculta en las heces

**Enfermedades metabólicas y endocrinas:** diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y panhipopituitarismo

**Enfermedades neurológicas:** neuropatías autonómicas, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y la agangliosis (enfermedad de Hirschsprung)

**Enfermedades musculares:** dermatomiositis, amiloidosis, esclerosis sistémica y distrofia miotónica

**Medicamentos:** analgésicos, narcóticos (codeína), antiácidos a base de aluminio y calcio, sales de bismuto, sucralfato, anticolinérgicos, diuréticos, calcioantagonistas, sales de hierro, colestiramina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, difenilhidantoína, AINEs y, paradójicamente, laxantes como sen, senósidos, fenoltaleína, cáscara sagrada y bisacodil o diacetoxi-piril-metano

**Síndromes:** estreñimiento idiopático crónico, pseudoobstrucción intestinal crónica y SII

**Otros:** depresión, encamamiento, deshidratación, abuso sexual o físico

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente se queja de heces duras en poca cantidad, con menos de 3 defecaciones por semana, gran esfuerzo al evacuar, sensación de vaciado incompleto y cólicos abdominales. La retención de materias fecales en el recto puede producir impactación fecal, con la falsa creencia popular de intoxicación sistémica. El estreñimiento se asocia frecuentemente con hemorroides, fisuras anales, prolapso rectal e impactación fecal, úlceras rectales, incontinencia fecal, megacolon, vólvulos, enfermedad diverticular e infecciones urinarias recurrentes.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del estreñimiento se establece basándose en una buena historia clínica. Se considera la enfermedad cuando se producen menos de 3 evacuaciones semanales. Es sumamente importante analizar los siguientes datos:

1. Cantidad de líquidos ingeridos diariamente
2. Irregularidad en la hora de defecar
3. Inactividad física
4. Tipo de alimentación y contenido en fibra
5. Se debe tener cuidado con la impactación fecal en pacientes con estreñimiento severo confinados en cama y con cuadros de obstrucción intestinal parcial
6. Descartar la existencia de enfermedades orgánicas (hemorroides, fisuras anales, abscesos perineales, estrechamiento rectal y masas abdominales). En estos casos, generalmente se recurre a los estudios radiológicos y endoscópicos.
7. En casos extremos es necesario a veces recurrir a estudios especializados como manometría anorrectal y expulsión de balón rectal, tránsito colónico, scintigrafía con bario y defecografía por RM.

## TRATAMIENTO

Los trastornos orgánicos deben ser corregidos para mejorar la defecación: hemorroides, fisuras, enfermedades sistémicas y reajuste de medicamentos. En líneas generales, cuando se trata de un estreñimiento funcional es recomendable lo siguiente:

1. Escoger una hora determinada para defecar, aun sin deseos, *y jamás reprimir el reflejo de la defecación*
2. Tomar las comidas a horas fijas y sin prisa
3. Practicar alguna actividad física (paseos, caminatas y ejercicios aeróbicos)
4. Robustecer la “prensa abdominal” con ejercicios de los músculos abdominales
5. Evitar el uso de laxantes como tratamiento inicial en caso de requerir su uso emplearlos por corto tiempo. Cuando sean necesarios, comenzar con los de primera línea, como los formadores de bolo o “bulto” fecal; seguidamente los de segunda línea, como los osmóticos y salinos, y, por último, los de tercera opción con más efectos colaterales, como los estimulantes de la motilidad intestinal y emolientes

6. Tomar abundantes líquidos, preferiblemente agua, de 1.5 a 2 litros diarios, mejoren la mañana para evitar la nicturia. Al agua se le puede añadir avena o jugo de limón con un edulcorante.
7. Consumir abundante fibra vegetal (20 a 30 g diarios). Esta no es digerida por las secreciones gastrointestinales del humano y contiene celulosa, polisacáridos naturales (psilio), pectina y otras sustancias como linina, cutina, ceras y glucoproteínas. Estas fibras fijan agua y iones en la luz del colon, lo que *ablanda y aumenta el volumen de las heces*; además, mantienen el crecimiento bacteriano que aumenta la masa fecal y generan metabolitos con efecto laxante, que aumentan la velocidad del tránsito colónico. Las fibras también reducen el LDL-colesterol plasmático y disminuyen la presión rectosigmoidea intraluminal (aumentada en estos pacientes), lo que alivia los síntomas del SII y de la enfermedad diverticular del colon. Los alimentos más indicados son los granos integrales (leguminosas) y cereales (salvado de trigo, avena), pan integral, preparaciones comerciales de cereales secos, a las dosis de 2 o más cucharadas diarias; además, tomates, calabacines, naranja completa, cambur maduro, lechosa y *grapefruit*. También son recomendables los alimentos con efecto laxante como ciruelas, de 2 a 4 diarias, y jugo de tamarindo. Cuando los alimentos y la ingestión de fibras no controlan el estreñimiento se debe complementar con laxantes.
8. En casos extremos de inercia colónica se debe plantear la colectomía e ileorectostomía, o colectomía subtotal con ileostomía o una bolsa ileoanal.

Existen sustancias vegetales con propiedades laxantes suaves, como *psilio* (*Plántago ovata*, *Psyllium muciloide* y *Psyllium husk*), sustancia mucilaginoso hidrófila que se usa en preparados comerciales a la dosis de 1 a 2 cucharadas, disueltas en agua una o dos veces al día o a la hora de acostarse. El *agar-agar* también es mucilaginoso, se obtiene de algas del género *Gelidium*, absorbe agua, modifica el volumen y la consistencia de las heces y no es absorbido; puede producir cólicos y borborismos; la dosis es de 1 a 2 cucharadas al acostarse con suficiente agua. El *poli-carbofilo cálcico* es una resina poliacrílica, hidrófila, no absorbible, que aumenta el volumen y ablanda las heces; se usa a la dosis de 1 g OD o BID con abundante agua. La metilcelulosa a la dosis de 2 g VO TID.

**LAXANTES.** Son sustancias que tienen la propiedad de reblandecer las heces y facilitar su expulsión; a dosis elevadas tienen acción *catártica* o *purgante*, por lo que se emplean para limpiar el tubo digestivo en procedimientos

diagnósticos (imagenológicos y endoscópicos). Se deben usar cuando las medidas higienicodietéticas han fallado, *nunca de primera intención*, preferiblemente en la noche y jamás en forma crónica, dados sus efectos colaterales y la dependencia a ellos. De acuerdo con su mecanismo de acción se dividen en osmóticos (hidrofilicos), estimuladores de la motilidad intestinal, laxantes emolientes o reblandecedores con propiedades tensoactivas y otros. Generalmente, los laxantes comerciales incluyen mezclas de preparados de sustancias vegetales, estimuladores de la motilidad colónica y lubricantes.

**Laxantes osmóticos.** Son denominados laxantes formadores de volumen; se absorben pobremente en la luz intestinal y al retener líquido dentro del colon aumentan el volumen de las heces, la ablandan y facilitan su tránsito. Se clasifican en *carbohidratos no absorbibles* (lactulosa, sorbitol al 70%: 15 a 60 ml VO BID, manitol y glicerina en supositorios) y *sales* como sulfato de magnesio (sal de Epsom), hidróxido de magnesio (leche de magnesia 5 a 15 ml VO TID); fosfato de sodio (fleet phospho-soda) 20 a 30 ml VO BID con agua abundante. La solución electrolítica Colyte® (mezcla de Alfa-hidro-omega-hidroxi-poli (oxi-1,2-etanodiil) 60 g; cloruro sódico 1,460 g; cloruro potásico 0,745 g; bicarbonato sódico 1,680 g; sulfato sódico anhidro 5,680 g), es muy útil como laxante. Se mezcla un sobre en 1 litro de agua y se deja en refrigeración; para el estreñimiento refractario, 250 a 500 ml VO diarios de la solución preparada, y para la colonoscopia hasta 70 Kg de peso 3 L; entre 70 y 90 Kg 4 L y más de 90 Kg 5 L, 6 horas previas al estudio.

*Lactulosa.* Es un disacárido semisintético no absorbible que no ocasiona trastornos electrolíticos, actúa en 2 a 3 días y se puede emplear en pacientes debilitados. Puede producir náuseas, vómitos, cólicos y molestias abdominales. La dosis es de 10 a 20 g que equivale aproximadamente de 15 a 30 ml divididos en dos tomas diarias.

**Estimuladores de la motilidad intestinal.** Excitan la actividad intestinal, además de promover la acumulación de agua y electrólitos en la luz del colon. Incluyen la antraquinona y el difenilmetano (bisacodil y fenolftaleína).

*Antraquinona.* Los antraquinónicos incluyen el dantrón y su derivado glicósido que están contenidos en el fruto de senna (Senósidos A y B de *Cassia acutifolia* o *Cassia augustifolia*), ruibarbo, cáscara sagrada y aloe. Estimulan la motilidad intestinal y actúan a las 6 horas. Eventualmente pueden producir nefritis y *melanosis coli*.

*Difenilmetanos.* Actúan a las 6 horas y pueden producir diarrea copiosa, colitis inflamatoria, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome parecido al lupus, gastroenteropatía perdedora de proteínas y osteomalacia. Por esta razón, su uso se debe restringir a períodos muy cortos. El bisacodil se usa a la dosis de 5 a 10 mg VO STAT y la fenolftaleína a la de 90 mg VO en la hora sueño.

**Laxantes emolientes o reblandecedores.** Tienen propiedades tensoactivas, disminuyen la tensión superficial del bolo fecal, lo cual permite su mezcla con sustancias acuosas y grasa, factor este que humedece, lubrica y reblandece las heces; además, alteran la permeabilidad intestinal, por lo que aumentan la secreción de agua y electrólitos en la luz intestinal. Incluyen los docusatos, el aceite de castor o ricino, 15 a 60 ml VO hora sueño, ácido dehidrocólico y poloxameros. El *dioctil sulfosuccinato sódico* (docusato sódico) es un semisintético útil en los estreñidos crónicos, pacientes ancianos, inválidos o confinados temporalmente al lecho, y tiene la particularidad de ser hepatotóxico; la dosis es de 85 mg VO a la hora de acostarse.

**Otros laxantes.** El aceite mineral y el petrolato son agentes emolientes que tienen la propiedad de impedir la absorción del agua, así como suavizar, reblandecer y lubricar las heces; no son muy recomendados para uso prolongado por sus efectos colaterales como la neumonitis lipídica y malabsorción de vitaminas liposolubles. Los procinéticos como la cisaprida favorecen el tránsito del intestino delgado; puede producir arritmias, por lo que su uso ha sido eliminado de algunos países; se usa a la dosis de 5 a 10 mg VO TID.

*Lubiprostone.* Se usa para el manejo de la constipación crónica idiopática, SII, variedad estreñimiento y constipación inducida por opioides. Es un ácido graso bicíclico derivado de la prostaglandina E1 que activa los canales de cloro CIC-2 en las células epiteliales del tracto gastrointestinal y produce una secreción rica en cloro que suaviza las heces, incrementa la motilidad y promueve movimientos intestinales espontáneos.

*Linaclotide.* Es un péptido agonista de la *guanilatociclase 2C* aprobado por la FDA en el 2012 para el tratamiento de la constipación idiopática crónica y el SII, variedad estreñimiento.

*Prucalopride*. Es un 5-HT4 agonista que incrementa la motilidad intestinal. Es usado para el tratamiento de la constipación crónica idiopática en mujeres.

Cuando el estreñimiento se prolonga por varios días a semanas, es favorable el uso de enemas con laxantes osmóticos a base de fosfatos o medio litro de agua tibia jabonosa, supositorios de glicerina o pequeños enemas de agua del chorro (bicarbonatada) o de aceite que promuevan la expulsión de las heces retenidas, la impactación fecal y las fecalomas. Por último, si no es posible obtener la evacuación con medicamentos se recomienda la extracción manual.

## REFERENCIAS

- AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION TECHNICAL REVIEW ON CONSTIPATION. *Gastroenterology*. 2013; 144: 218-238.
- CAMILLERI M ET AL. Clinical management of intractable constipation. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 550.
- LEMBO A, CAMILLERI M. Chronic constipation. *N Engl J med*. 2003; 349: 1360.
- PRATHER CHM & ORTIZ-CAMACHO CP. Evaluation and treatment of constipation and fecal impaction in adults. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73 (9): 881-887.
- TALLEY N ET AL. A Gap in our understanding Chronic Constipation and Its Comorbid Conditions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 7: 9-19.
- WALD A. Constipation. *Med Clin N Am*. 2000; 84(5): 1231-1246.
- WONG PWK & KADIKA S. How to deal with chronic constipation. *Postgrad Med*. 1999; 106 (6): 199-229.



## DIVERTICULOSIS DEL COLON

*Zaida L. Albarracín G.*

### INTRODUCCIÓN

Los divertículos del colon, descritos por primera vez en 1700, en la actualidad constituyen una de las patologías gastrointestinales más comunes en el mundo occidental. Son pequeñas hernias adquiridas de la mucosa y submucosa, de 0.5 a 1 cm de tamaño, que protruyen a través de una debilidad de la capa muscular del colon (sitio de penetración de las arterias que irrigan el colon), y al no poseer capa muscular y solo estar cubiertos por la serosa, son considerados falsos divertículos. Predominan en el colon descendente y sigmoides (90%), en donde el intestino es más estrecho y la presión más elevada. La diverticulosis es más frecuente en los países en los que la dieta se basa en alimentos refinados con poca fibra insoluble, y aumenta considerablemente con la edad, de manera que alrededor del 60% de los adultos mayores de 60 años la presenta. Otros factores asociados son obesidad, sedentarismo, tabaco, alcohol y uso de AINEs. Se ha descrito una asociación entre el sexo femenino y la severidad de la diverticulosis.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con diverticulosis son asintomáticos; sin embargo, pueden presentar un cuadro clínico semejante al síndrome de intestino irritable, caracterizado por dolor crónico, espontáneo o provocado con la palpación en los cuadrantes inferiores, intermitente, y puede acompañarse de meteorismo, estreñimiento en el 90% y diarrea en el 25%. Es posible palpar una masa en la fosa ilíaca izquierda que corresponde a la hipertrofia del sigmoides. La diverticulosis también simula otras enfermedades y, por consiguiente, es importante descartarlas, como cáncer de colon, enfermedad inflamatoria pélvica, absceso tubo-ovárico, cistitis, enfermedad inflamatoria intestinal e implantaciones colónicas de la endometriosis. Las complicaciones más importantes de la diverticulosis son diverticulitis, perforación, hemorragias,

fistulas (colovesical y colovaginal) y obstrucción. La perforación de un divertículo a la vejiga ocasiona una fistula colovesical con neumaturia (paso de gas por la uretra).

**Diverticulitis.** Cuando los divertículos se ensanchan la cavidad se llena de materia fecal y puede originar ulceraciones, abscesos, perforaciones, fistulas (vejiga, piel, retroperitoneo), neumoperitoneo y peritonitis generalizada. La infección de los divertículos (diverticulitis) ocasiona un dolor intenso en los cuadrantes inferiores del abdomen, fundamentalmente en las fosas ilíacas; generalmente se infecta con anaerobios (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium*) y gérmenes gramnegativos aerobios, especialmente *Escherichia coli* y *Streptococcus spp.* Se acompaña de fiebre, náuseas, vómitos, íleo paralítico, leucocitosis y aumento de la VSG. Cuando el dolor ocurre en la fosa ilíaca derecha se confunde frecuentemente con la apendicitis aguda. El proceso inflamatorio puede conducir a una estenosis del colon, que origina obstrucción intestinal con distensión abdominal y constipación. La clasificación de Hinchey de la diverticulitis en 4 estadios, orienta el pronóstico: estadio 1 absceso pequeño pericólico o mesentérico; estadio 2: absceso grande, pero localizado; estadio 3: diverticulitis perforada con peritonitis localizada y estadio 4: divertículo perforado a cavidad libre con peritonitis generalizada y neumoperitoneo; obviamente de mal pronóstico.

**Hemorragias.** La erosión de la red arterial que recubre el divertículo causa una rectorragia brusca, indolora y de escasa cuantía; sin embargo, puede ser masiva, con tendencia al choque hemorrágico en personas de edad avanzada, sobre todo cuando se asocia a enfermedades crónicas cardiovasculares, renales, respiratorias y el uso de antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel). La hemorragia cede espontáneamente hasta en un 80%, y puede recurrir hasta en un 20%. Aunque los divertículos predominan en el colon descendente, la hemorragia ocurre en un 70% en el colon ascendente, y muchas veces solo se detecta con la presencia de sangre oculta en las heces. En estos pacientes se deben descartar trastornos de la coagulación determinando el tiempo de sangría, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y recuento plaquetario.

## DIAGNÓSTICO

1. Radiografía simple de abdomen. Es útil para el diagnóstico de complicaciones como la peritonitis, neumoperitoneo y los abscesos pélvicos.

2. Ultrasonido. Permite identificar abscesos, engrosamiento de la pared colónica y signos de diverticulitis.
3. TC abdominopélvica. Es el procedimiento de elección con 97% de sensibilidad y 100% de especificidad. El uso de medio de contraste hidrosoluble por enema permite precisar los estadios de Hinchey y definir en alto porcentaje la existencia de espasmos, fistulas y cáncer del colon. Es necesaria para hacer drenajes percutáneos dirigidos; además, es el procedimiento de elección para detectar inflamación de la grasa pericólica, divertículos, engrosamiento de la pared, peritonitis y fistulas.
4. Colonoscopia. Debe hacerse 6 semanas después de una diverticulitis para identificar los divertículos, los sitios de sangrado y, lo más importante, la búsqueda de las enfermedades que simulan la diverticulosis (cáncer, pólipos y enfermedades inflamatorias del colon). El colon por enema y la colonoscopia no se deben indicar en los procesos agudos de diverticulitis, particularmente en los primeros diez días de producida la crisis aguda, por la posibilidad de provocar perforaciones y sus consecuencias.
5. Arteriografía del tronco celiaco. Permite visualizar el sitio del sangrado cuando la hemorragia es mayor de 0.5 ml por minuto. Es útil en la hemorragia masiva para determinar el sitio de sangrado y una eventual resección colónica.
6. Gammagrafía con radioisótopos. Es segura, sencilla y no invasiva; detecta sangramientos colónicos hasta de 0.1 ml por minuto.

## TRATAMIENTO

La diverticulosis sigue su curso natural y parece no ser modificada por ningún tratamiento. Sin embargo es importante insistir en la dieta y los agentes que aumenten el volumen y ablanden las heces, así como las medidas que alivien la tensión emocional y ansiedad del paciente. Se describirán igualmente el tratamiento médico de la diverticulitis y el tratamiento quirúrgico.

Recientemente se ha demostrado que en los pacientes con excelente hábito intestinal la dieta alta en fibra no reduce la prevalencia de esta patología ni protege la diverticulosis asintomática. Sin embargo, la dieta rica en fibras es muy útil para el estreñimiento y la defecación dolorosa, frecuente en estos pacientes. El aumento del volumen fecal por la fibra acelera el pasaje de las

heces y mantiene distendida la pared del colon, previniendo la formación de grandes cámaras musculares que elevan la presión dentro del colon. La dieta rica en fibra se obtiene con el trigo sin refinar (germen de trigo, pan y galletas de trigo integral), hojuelas de avena, All Bran o 100 Bran, Top-Form, müsli, habas, frijoles, caraotas, maíz de mazorca, berenjena, brécol, espinacas, vainitas, ñame, ocumo, yuca, zanahoria, naranjas, cambures maduros y plátano. En caso de que la dieta sea insuficiente para controlar el estreñimiento se puede complementar con agentes que aumenten el volumen del bolo fecal, como el psyllium hidrofílico muciloide: una cucharadita VO BID o TID mezclada en un vaso de agua; es recomendable tomar otro vaso de agua después de la dosis. También se pueden usar laxantes suaves como el agar-agar, el aceite mineral y la leche de magnesia. Para aliviar el dolor abdominal recurrente se puede indicar cualquier mezcla de antiespasmódicos y analgésicos media hora antes de cada comida. Los tranquilizantes para aliviar el estado tensional del paciente son el lorazepam, 1 mg VO OD o BID; o el alprazolam, 0.5 a 2 mg OD O BID. Cuando ocurre inflamación de un divertículo (diverticulitis severa) o perforación con peritonitis localizada, los pacientes deben recibir un tratamiento estricto:

1. Dieta absoluta y colocación de una sonda nasogástrica si hay signos de obstrucción intestinal
2. Soluciones hidroelectrolíticas por vía parenteral según las necesidades del paciente
3. Antibióticos de amplio espectro como piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, ticarcilín/ácido clavulánico, imipenem, meropenem o combinación de antibióticos como ciprofloxacina, 200 a 400 mg EV cada 12 horas más metronidazol 500 mg EV cada 8 horas. En caso de peritonitis generalizada y choque séptico se debe usar clindamicina y carbapenemes. Los antibióticos se deben mantener por una a dos semanas hasta que desaparezca el dolor, la fiebre y se reactiven los ruidos intestinales. El tratamiento a largo plazo, en pacientes asintomáticos, con rifaximina (antibiótico de amplio espectro poco absorbible) ha disminuido los síntomas y la repetición de diverticulitis. La alimentación deberá comenzarse con líquidos y después dieta blanda alta en residuos, asociada al *psyllium* hidrófilo. En casos severos (estadio 3 y 4), muchas veces es necesaria una laparotomía para drenajes y colostomía temporal.
4. Cirugía. Algunos autores consideran la resección electiva del colon comprometido para evitar las recidivas (30% después del primer ataque y 90%

después del segundo). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes reincide, pero con cuadros moderados que no ameritan hospitalización.

La laparotomía exploradora, la colostomía proximal o yeyunostomía de urgencia se indica en caso de peritonitis localizada o generalizada, abscesos, fistulas, obstrucciones, hemorragias o falta de respuesta a los antibióticos. En caso de cirugía electiva (obstrucción parcial, fistulas, diverticulitis recurrente o sospecha de cáncer) es conveniente esterilizar el colon previamente antes de la intervención con antibióticos de acción intestinal como el metronidazol. En los pacientes con hemorragia severa se ha empleado la vasopresina por infusión continua y directa en el tronco celíaco. Cuando el sangrado amenaza con la vida del paciente, algunas veces es necesaria la resección de emergencia del colon sangrante, e inclusive la colectomía total. La dieta después de una rectorragia debe ser a base de líquidos, y posteriormente, blanda, con poco residuo.

## REFERENCIAS

- BURGELL R, MUIR J, GIBSON P. Pathogenesis of Colonic Diverticulosis: Repainting the Picture. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(12): 1628-1630.
- FEMALE GENDER: A Risk Factor for Severe Diverticulosis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 65(5): AB 269
- JACOBS DO. Diverticulitis *N Engl J Med*. 2007; 357 (20): 2057-2066.
- KUROME M, KATO J, SHIRATORI Y. Drinking and Smoking Habit, But Not Colonic Neoplasm, Is Associated with Diverticulosis: Analysis of 13,695 Consecutive Colonoscopy Performed Cases. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005; 61(5): AB257.
- LATELLA G, SCARPIGNATO C. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 585.
- MARUYAMA Y, YAMADA M, MANABE N ET AL. Clinical Characteristics and Risk Factors of Colonic Diverticulosis- Analysis from Japanese Multicenter Prospective Cross- Sectional Study. *Gastroenterology*. 2013; 144 (5): S-782.

- Peery A, Barrett P, Park D, et al. A High- Fiber Diet Does Not Protect Against Asymptomatic Diverticulosis. *Gastroenterology* 2012; 142: 266-272.
- Peery A, Sandler R. Diverticular Disease: Reconsidering Conventional Wisdom. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(12): 1532-1537.
- Peery A, Sandler R, Ahnen D et al. Constipation and a Low- fiber Diet Are Not Associated With Diverticulosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11(12): 1622-1627.
- Pohl J. Colonic Diverticulosis. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013; 1(2): 309-310.
- Strate L, Holub J, Eisen G et al. A Population study of diverticula: Prevalence, Risk factors for Bleeding and Treatment Patterns. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004; 59(5): 105.
- Touzio J, Dozois E. Diverticulosis and acute diverticulitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2009; 38: 513.
- Wu LS & Baker ME. Recognizing and managing acute diverticulitis for internist. *Cleveland Clin J Med*. 2005; 72 (2): 620-627.
- Yanai K, Ohashi K & Koyama T. Colonic diverticular haemorrhage is associated with atherosclerosis. *QJM* 2005; 98 (12): 915-916.
- Zaidi E and Dalay B. CT and clinical features of acute diverticulitis in an urban U.S. population: Rising frequency in young, obese adults. *AJR* 2006; 187: 689-694.

## ENFERMEDAD DE CROHN

*Gerardo Casanova Araque*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn fue descrita inicialmente como una “ileitis terminal”. Consiste en un proceso inflamatorio crónico, transmural e idiopático del intestino que a menudo conduce a fibrosis y síntomas obstructivos y puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca al ano. Esta condición se cree que es el resultado de un desbalance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Aproximadamente 30% de los casos se localiza en el intestino delgado particularmente el íleon terminal, otro 30%, en colon y el otro 40% tanto en el intestino delgado como en el colon. Una vez considerada una enfermedad rara en la población pediátrica, la EC ha aumentado en cualquier edad en niños y es la enfermedad crónica digestiva más importante que afecta a niños y adolescentes. Sin embargo, la edad pico de incidencia es la tercera década de la vida, y la tasa de incidencia disminuye con la edad. La prevalencia de la EC parece ser mayor en áreas urbanas que rurales, y en clases socioeconómicas más altas. Una hipótesis que explica la discrepancia de la incidencia entre las naciones desarrolladas y en vías de desarrollo es la “hipótesis de la higiene”; esta sugiere que las personas expuestas a infecciones en la infancia o a condiciones insalubres adquieren microorganismos potencialmente “amigables” que promueven el desarrollo de las células T reguladoras; otra posibilidad sería que desarrollan un “repertorio inmunitario” suficiente al estar expuestos a organismos nocivos. Los individuos de países desarrollados presentan una mayor incidencia de patologías autoinmunitarias crónicas, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn es rara en nuestro medio, se observa en inmigrantes de raza blanca, sus descendientes y, esporádicamente, en nativos.

Microscópicamente, la lesión inicial empieza como un infiltrado inflamatorio focal, alrededor de las criptas, seguido por ulceración superficial de la mucosa, más tarde, las células inflamatorias invaden capas más profundas y en ese proceso empiezan a organizarse granulomas no caseosos. Los granulomas se extienden a través de las capas de la pared intestinal, afectan el mesenterio y los ganglios linfáticos regionales. La infiltración de neutrófilos dentro de las criptas forman abscesos, que conducen a la destrucción de la cripta y atrofia de la pared colónica; lo mismo puede suceder en el intestino delgado. Las ulceraciones se presentan en áreas de mucosa normal. Aunque la formación de granulomas es patognomónica de la EC, su ausencia no excluye el diagnóstico. Macroscópicamente la anomalía inicial es hiperemia y edema de la mucosa afectada; luego, úlceras superficiales que se forman sobre agregados de linfocitos y se observan como machas rojas o depresiones de la mucosa, más tarde, las úlceras se profundizan y forman úlceras serpiginosas, localizadas longitudinalmente y transversalmente sobre una mucosa inflamada, dando el aspecto de una “mucosa en empedrado”. Las lesiones son a menudo segmentadas, siendo separadas por áreas de mucosa sana y se refieren como lesiones que saltan. La inflamación transmural resulta en engrosamiento de la pared del intestino y disminución de la luz. A medida que la enfermedad progresa se complica con obstrucción o úlceras profundas que conduce a la fistulización por vía de los tractos sinuosos, penetrando la serosa, microperforaciones, formación de abscesos y adherencias que favorecen malabsorción intestinal.

La obstrucción inicialmente es causada por edema de la mucosa y espasmo del intestino; es intermitente y a menudo reversible con medidas conservadoras y agentes antiinflamatorios. A medida que la enfermedad progresa, la obstrucción se hace crónica por las cicatrices fibróticas con estrechamiento de la luz y estenosis. Las fistulas pueden ser enteroenterales, enterovesicales o enterocutáneas.

La malabsorción resulta de la pérdida de la superficie absorptiva mucosal. Este fenómeno conduce a desnutrición, deshidratación y deficiencia de múltiples nutrientes. La lesión del íleon terminal resulta en malabsorción de ácidos biliares, que conduce a esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles y B<sub>12</sub> y, formación de litiasis vesicular. La esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles puede producir anomalías en la coagulación, deficiencia de calcio y osteomalacia que puede progresar a osteoporosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Crohn es crónica e intermitente. Durante las recaídas, la severidad de los síntomas varía de leve a severa, y durante las remisiones, muchos síntomas pueden desaparecer o disminuir. En general, la clínica depende del segmento del tracto intestinal comprometido.

**Síntomas vinculados al daño inflamatorio en el tubo digestivo.** La diarrea es crónica, nocturna, intermitente y sin sangramiento; se presenta dolor abdominal, tipo cólico o continuo localizado en el cuadrante inferior derecho o periumbilical; el dolor en el epigastrio, lo más probable es que sea por úlcera gastroduodenal, si el colon está afectado, los pacientes refieren dolor abdominal difuso y evacuaciones con moco, sangre y pus; además de dolor al defecar, náuseas y vómitos.

**Síntomas generales asociados a EC.** En algunos casos fiebre, pérdida de peso, anorexia, sudores nocturnos, retardo en el crecimiento y amenorrea.

### *Complicaciones intestinales*

**Hemorragia.** En la EC es frecuente observar sangrado masivo debido a ulceración ileal más que a colitis; sin embargo, de 5 a 10% de las personas presenta ulceraciones en el estómago o duodeno.

**Perforaciones intestinales y abscesos intraabdominales.** En la EC se pueden observar perforaciones libres a la cavidad abdominal que requieren laparotomía de urgencia o la formación de abscesos intraabdominales que pueden ser drenados por vía percutánea o laparoscopia.

**Estenosis y obstrucción.** El estrechamiento del intestino puede producirse por inflamación y edema agudo o por fibrosis crónica.

**Fístulas y patología perianal.** Son signos distintivos de la EC; las fístulas se presentan con neumatúria o fecaluria o expulsión de gases por la vagina. Esta condición puede producir infección urinaria crónica o inflamación ginecológica. El megacolon tóxico es poco frecuente y el adenocarcinoma de colon tiene un riesgo aumentado en esta enfermedad.

**Complicaciones extraintestinales.** Afectan hasta el 25% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Alrededor de un 15-20% presentan artralgias, que en muchos pacientes estas van paralelo con la actividad de la

enfermedad intestinal. La artritis es la complicación más común, otras incluyen espondilitis anquilosante, piodermia gangrenosa, eritema nudoso, aftas, iritis, uveítis, epiescleritis, colangitis esclerosante primaria y síndrome de Sweet (dermatosis neutrofila aguda). Otras complicaciones extraintestinales, que son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la población general, son osteoporosis, tromboembolismo venoso, necrosis avascular de la cabeza femoral, eventos arteriales isquémicos, depresión, nefrolitiasis, cálculos biliares y esteohepatitis no alcohólica.

En el examen físico se deben observar las condiciones generales del paciente; buscar en el abdomen cicatrices quirúrgicas, distensión, ruidos intestinales aumentados por obstrucción, dolor exquisito, rebote positivo y defensa, tumoraciones y hepatomegalia. En la región perianal, evaluar la presencia de verrugas, fisuras, fistulas y abscesos, además de hacer un tacto rectal para determinar la presencia de estenosis anales o tumoraciones rectales.

## DIAGNÓSTICO

Para orientar el diagnóstico de la enfermedad de Crohn es importante una excelente historia clínica, exámenes de heces para descartar infecciones, hematología básica, VSG, ferritina sérica, PCR, AST, ALT, fosfatasa alcalina, albumina sérica, HIV, pruebas de TBC en pacientes con antecedentes epidemiológicos (PPD y cultivos, antes de hacer la colonoscopia). Un marcador sérico importante es la presencia del anticuerpo *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), ecografía abdominal y la RM del abdomen (preferible a la TC porque no causa radiación). La Rx simple del abdomen es importante para descartar un megacolon tóxico, poco frecuente en la enfermedad de Crohn.

La colonoscopia es útil para obtener biopsias, explorar el íleon terminal, dilatar estenosis fibróticas y vigilar a largo plazo la aparición de cáncer del colon. La endoscopia superior debe hacerse ordinariamente, inclusive en niños, además de hacer biopsias; la endoscopia de magnificación sirve para detectar lesiones mínimas. La pancreatocolangiografía endoscópica retrógrada se debe hacer cuando se sospeche colangitis esclerosante y tiene doble propósito, diagnóstico y terapéutico, para dilatar estenosis de la vía biliar. El ultrasonido endoscópico y la pancreatocolangiografía por resonancia magnética dan igual información. La videocápsula endoscópica (VCE) detecta pequeñas lesiones en el intestino delgado, pero existe riesgo de que sea retenida en áreas de estenosis que puede requerir

intervenciones quirúrgicas. Se dispone de una cápsula guía, que se administra antes de usar la VCE, de su mismo tamaño, que contiene un identificador de radiofrecuencia y permite detectarlo a través de la pared abdominal cuando su pasaje es bloqueado por una estenosis; la cápsula se disuelve a las 40 o 80 horas después de su ingesta. La enteroscopia con doble balón permite la toma de biopsias y hacer dilataciones en las estenosis.

Los estudios radiológicos de EED, tránsito intestinal con compresión del íleon terminal y el colon por enema, son los procedimientos de elección en la mayoría de pacientes con síntomas y signos típicos de EC. Las úlceras aftosas son los signos radiológicos más precoces que se pueden detectar con estudios de doble contraste, cuando existe una enteritis difusa no estenosante se observan las imágenes de “empedrado” o “moldes”, siluetas difusas y separación de las asas, lesiones salteadas, defectos de repleción (pseudopólipos) y pseudodivertículos.

En la enteritis estenosante, las asas son rígidas “en forma de pipa” con estrechez segmentaria, dilataciones preestenóticas o pseudoestrecheces, úlceras, fistulas y deformaciones del ciego. El “signo de la cuerda” encontrado en la enteritis regional en el íleon terminal es típico y se observa en las radiografías como una sombra lineal parecida a un “cordel deshilachado”; es visto en las formas estenóticas y no estenóticas.

La TC ayuda en el estudio de las complicaciones extramurales, hepatobiliares y renales. Puede demostrar engrosamiento de la pared del intestino delgado, abscesos y fistulas, se puede usar TC con enterocclisis. La TC es uno de los métodos de elección en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn y en el manejo de los abscesos. La RM, de alta sensibilidad y especificidad en la enfermedad, es útil para evaluar el compromiso pélvico y perianal. La enterocclisis con RM es otro método para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad cuando afecta el intestino delgado sin producir radiación.

El ultrasonido abdominal descarta patología de la vesícula biliar y litiasis renal, detecta ganglios linfáticos, abscesos y orienta a posibles a estenosis y fistulas. El US transrectal es una alternativa de la RM en el estudio de la enfermedad perianal, y permite la diferenciación entre fistulas simples y complejas y la relación de estas con los esfínteres anales.

Los radioisótopos se indican para pacientes muy enfermos o que no toleran un estudio baritado, se usan leucocitos marcados con Tc<sup>99</sup> o In<sup>111</sup> (Tabla 40).

TABLA 40. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OMS PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN

Cráterios	Clínicos	Radiológicos	Endoscópicos	Biopsia	Pieza resecada
Lesiones discontinuas o segmentarias		+	+		+
Aspecto empedrado o de úlcera longitudinal		+	+		+
Inflamación transmural	+	+		+	+
Granulomas no caseosos				+	+
Fisuras y fistulas	+	+	+		
Trastornos perianales	+				

El diagnóstico diferencial se debe establecer con ciertas enfermedades como:

1. Enteritis por parasitosis, sobre todo la ascariasis, que ocasiona defectos de repleción o imágenes en “ovillo”, y la estrogiloidiasis grave, que puede ser estenosante y localizarse especialmente en el duodeno y yeyuno
2. Rectocolitis ulcerosa, particularmente cuando la enfermedad de Crohn se localiza en el colon
3. Enteritis virales y bacterianas, que pueden comprometer todo el intestino
4. Otras enfermedades como *amebiasis intestinal*, TBC intestinal, enterocolitis por *Yersinia*, esquistosomiosis, isquemia intestinal, colitis pseudomembranosa, enfermedad de Behçet, apendicitis aguda, diverticulitis, enfermedad celiaca, giardiasis, colitis quística profunda, urticaria colónica y enfermedad de Nicolas y Favre (estrecheces anulares o segmentaciones del rectosigmoides).

## TRATAMIENTO

Aunque la enfermedad de Crohn es poco curable, el tratamiento incluye una serie de pautas que van desde los hábitos higiénico-dietéticos hasta el uso de antiinflamatorios, modificadores de la inmunidad, anticuerpos monoclonales anti-FNT, antibióticos y manejo quirúrgico. Este tratamiento busca:

1. Mejorar y mantener el bienestar general del paciente (optimar la calidad de vida visto desde la perspectiva del enfermo). Mantener un buen estado nutricional

2. Tratar la enfermedad aguda. Eliminar los síntomas, reducir la inflamación intestinal, insistir en la cicatrización de la mucosa con los medicamentos usados para la EC y tratar de minimizar sus efectos colaterales a largo plazo.
3. Mantener las remisiones libres de corticoesteroides; es importante disminuir la frecuencia y severidad de las recurrencias y la dependencia a los esteroides
4. Evitar hospitalizaciones y cirugías por complicaciones.

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico es importante tener presente el índice de actividad de la enfermedad de Crohn según el esquema siguiente (Tabla 41).

TABLA 41. ÍNDICE DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN SIMPLIFICADO DE THE HARVEY-BRADSHAW (LANCET 1980; 1:514)

Puntuación	0	1	2	3	4
Bienestar general	Bien	Un poco mal	Mal	Muy mal	Extremadamente mal
Dolor abdominal	Nada	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
Diarrea	1 para cada deposición líquida por día				
Tumoración abdominal	No	Dudosa	Definida	Bien definida	Definida con dolor exquisito

1 por cada ítem:

Puntuación total de la actividad de la enfermedad (suma de las puntuaciones):  $\leq 4$  = remisión;  
 $5-8$  = moderadamente activa;  $\geq 9$  = marcadamente activa

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Hay modificaciones de la dieta y otros que pueden ayudar a reducir los síntomas:

1. Disminuir la cantidad de fibras durante los períodos de actividad de la enfermedad. Pueden mantenerse los productos lácteos a menos que sean mal tolerados
2. Ofrecer una dieta baja en fibras para disminuir la frecuencia de las deposiciones

3. Reducir y/o mejorar el estrés. Esto puede aliviar los síntomas del paciente y la manera en que enfrenta su enfermedad. Es imprescindible brindar atención a las enfermedades psiquiátricas asociadas
4. Se recomienda la supresión del cigarrillo en todos los pacientes con esta enfermedad.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los medicamentos utilizados en el manejo de la enfermedad de Crohn son los mismos empleados y a la misma dosis de la colitis ulcerosa: antiinflamatorios (aminosalicilatos y esteroides), modificadores de la inmunidad o inmunomoduladores (6-mercaptopurinas, azatioprina, metotrexate) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), antibióticos y terapia sintomática. La sulfasalazina se emplea cuando existe compromiso del colon en la enfermedad de Crohn y los esteroides para esta enfermedad se limitan cada día con la introducción de los inmunomoduladores y los agentes biológicos.

**Terapia sintomática y complementos.** Se usan las mismas medidas que en la colitis ulcerosa: antidiarreicos, analgésicos, suplemento nutricional, multivitaminas, colestieramina si el paciente ha sido sometido a resección ileal, hidratación parenteral y sonda nasogástrica o enteral en caso de obstrucción intestinal parcial y cuando se requiera la hiperalimentación parenteral total por tiempo prolongado, además de transfusiones de sangre o albúmina en caso de anemia por hemólisis o pérdidas sanguíneas y albúmina en caso de hipoalbuminemia. Finalmente, control de la osteoporosis con bifosfonatos y reemplazo hormonal.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El 70-75%, de los pacientes con enfermedad de Crohn necesita cirugía en algún momento para aliviar los síntomas si fracasa el tratamiento médico o para corregir complicaciones. La cirugía, rara vez es curativa de la enfermedad; la afección recurre frecuentemente después de ella; sin embargo, esta puede conducir a una remisión prolongada en algunos casos. Se recomienda la cirugía por vía laparoscópica y no abierta. La cirugía se emplea en perforaciones, obstrucciones persistentes o recurrentes, hemorragia masiva intratable, abscesos intraabdominales no susceptibles a drenaje percutáneo, fístulas y abscesos perirrectales que no respondan a los antibióticos y a los anticuerpos monoclonales anti-FNT, megacolon tóxico, displasia o cáncer del intestino delgado o colon, síndrome de asa ciega y en la enfermedad

de Crohn fulminante que no responda al tratamiento médico. Parece ser que la apendicectomía profiláctica favorece la remisión de la enfermedad.

## REFERENCIAS

- BERNSTEIN CH N, FREID M, KRASBSHUIS JH. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: una perspectiva global. Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Junio, 2009.
- COLOMBEL JF ET AL: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1383.
- KASER A ET AL: Inflammatory bowel disease: *Annu Rev Immunol.* 2010; 28:573.
- LICHTESTEIN GR, HANAUER SB, SANDBORN WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83.
- MOSCANDREW ME, LOFTUS EV JR: Diagnostic advances in inflammatory bowel disease (imaging and laboratory). *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11: 488.
- RANGASAMY P. Crohn Disease, Medscape, Jun 16, 2011.
- RODRIGO L. Tratamiento convencional de la enfermedad inflamatoria intestinal aguda y crónica. En *Tratamiento de las Enfermedades Digestivas.* Editorial Médica Panamericana. 2009.
- TARGAN SR ET AL: International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE)
- TRIAL GROUP. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672.
- WEINSTOCK JV. Helminths and the Control of Inflammatory Bowel Diseases. *World Gastroenterology News*, December 2011; 11-13.



# COLITIS ULCEROSA

*Gerardo Casanova Araque*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) consiste en una inflamación crónica idiopática que incluye la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn; ambas presentan rasgos clínico-patológicos que se superponen, otros que difieren claramente y su patogenia no se comprende a cabalidad. Hay factores genéticos y ambientales, como la modificación de las bacterias luminales y el aumento de la permeabilidad intestinal, que cumplen un papel importante en la mala regulación de la inmunidad intestinal que lleva a lesión del tubo digestivo. La incidencia de la EII ha ido aumentando en los países occidentales después de la segunda guerra mundial, dicho aumento también se observa en áreas (previamente) de baja incidencia como Europa del Este, Asia y los países en vías de desarrollo, en donde, probablemente, el mestizaje impide la observación de formas severas de EII. En este capítulo se analizará específicamente la colitis ulcerosa.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica e intermitente del colon que en su inicio o durante las recidivas los síntomas varían de leves a severos. El colon puede estar afectado en su totalidad (pancolitis), hemicolon izquierdo (colitis izquierda) o exclusivamente el recto (proctitis). Los síntomas vinculados al daño inflamatorio del colon son diarrea (la mayoría de las veces con moco y sangre), constipación (que puede ser el síntoma primario de la proctitis), dolor o sangrado rectal al defecar, pujo, tenesmo y dolor abdominal, generalmente localizado en el cuadrante inferior izquierdo. Los síntomas generales son fiebre, anorexia, pérdida de peso, fatiga, sudoración nocturna, retardo del crecimiento y amenorrea. Dos complicaciones importantes son la hemorragia digestiva inferior y la estenosis del colon, para lo cual siempre debe descartarse el origen maligno. El megacolon tóxico es una complicación rara en nuestro

medio que amenaza la vida del paciente. Se caracteriza por una gran dilatación del colon que requiere tratamiento médico agresivo (corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, esteroides parenterales, metronidazol, antibióticos de amplio espectro, sonda nasogástrica o enteral y sonda rectal) y por la necesidad de recurrir a la intervención quirúrgica si no hay respuesta a las 24 horas. Después de los ocho años de haberse diagnosticado, la colitis ulcerosa aumenta el riesgo de cáncer del colon y es proporcional a la duración de la enfermedad, haber aparecido en edades temprana de la vida o que existan antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

Aunque la colitis ulcerosa puede cabalgar con otras enfermedades, un 25% de los pacientes con EII tienen complicaciones extraintestinales: 15 a 20% cursan con artralgias y artritis; además, la enfermedad puede asociarse con colangitis esclerosante primaria, eritema nudoso, pioderma gangrenoso, iritis, uveítis, epiescleritis y espondilitis anquilosante; es probable que el trastorno hepático más común sea la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NASH). El diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa incluye la colitis aguda autolimitada, colitis amibiana, enfermedad de Crohn, cáncer de colon, TBC intestinal, enteropatía por AINEs y las colitis de diversa etiología (infecciosa, isquémica, por radiación y la observada en el SIDA).

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la colitis ulcerosa es importante una excelente historia clínica, exámenes de heces para descartar infecciones y protozoarios, hematología básica, VSG, ferritina sérica, PCR, AST, ALT, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, HIV, pruebas de TBC en pacientes con antecedentes epidemiológicos (PPD y cultivos, antes de hacer la colonoscopia). Un marcador sérico importante es la presencia del anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Son trascendentales la colonoscopia con biopsia, el ultrasonido abdominal y la RM del abdomen (preferible a la TC para evitar la radiación). La Rx simple del abdomen es útil para descartar un megacolon tóxico. Los hallazgos endoscópicos consisten en inflamación superficial y difusa del colon-recto (aunque puede ser en parches), erosiones, úlceras poco profundas y sangrado espontáneo. La histología demuestra inflamación difusa de la mucosa o submucosa y distorsión de la arquitectura de las criptas. El colon por enema puede ser de utilidad en áreas en las que no hay acceso a la endoscopia cuando la colonoscopia es incompleta o para delinear la extensión de una estenosis. Los hallazgos radiológicos dependen de la severidad,

extensión y duración de la colitis ulcerosa. Se describe ensanchamiento del espacio *postrectal*, granularidad fina de la mucosa, ulceraciones sobre una mucosa granular (hallazgo característico de la enfermedad), borramiento de las válvulas de Houston y de las haustras y estenosis. En la enfermedad crónica, el colon se acorta y se vuelve angosto, con pérdida de su configuración. Si las manifestaciones clínicas, radiológicas, endoscópicas o histopatológicas son inconclusas, debe hacerse una reevaluación a los 3 a 6 meses. Los hallazgos colonoscópicos y coprocultivos negativos no bastan para definir una colitis ulcerosa; este exige alteraciones crónica mantenidas en un lapso aproximado de 6 meses, en ausencia de otros diagnósticos emergentes y signos histológicos de inflamación crónica.

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento consisten en:

1. Mejorar y mantener el bienestar general del paciente (optimar su calidad de vida, visto desde la perspectiva del enfermo crónico) y una excelente relación médico-paciente. Mantener un buen estado nutricional
2. Tratar la enfermedad aguda. Eliminar los síntomas, reducir la inflamación intestinal, insistir en la cicatrización de la mucosa con los medicamentos específicos para la colitis ulcerosa y tratar de minimizar sus efectos colaterales a largo plazo
3. Mantener las remisiones libres de corticoesteroides; es importante disminuir la frecuencia y severidad de las recurrencias y la dependencia a los esteroides
4. Evitar hospitalizaciones y cirugías por complicaciones.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Hay modificaciones de la dieta que pueden ayudar a reducir los síntomas.

1. Disminuir la cantidad de fibras durante los períodos de actividad de la enfermedad. Pueden mantenerse los productos lácteos a menos que sean mal tolerados
2. Ofrecer una dieta baja en fibras para disminuir la frecuencia de las deposiciones
3. Indicar una alimentación rica en residuos en caso de proctitis ulcerosa (donde la constipación es el problema).

4. Suspender el tabaquismo. Esto beneficia a los pacientes en relación con la evolución de su enfermedad y los favorece en una perspectiva general de salud
5. Reducir y/o mejorar el estrés. Esto puede aliviar los síntomas del paciente y la manera en que él enfrenta su enfermedad. Es imprescindible brindar atención a las enfermedades psiquiátricas asociadas.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los medicamentos utilizados en el manejo de la colitis ulcerosa son los antiinflamatorios (aminosalicilatos y esteroides), modificadores de la inmunidad, agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), antibióticos, terapia sintomática, complementos y agentes experimentales (moléculas anti-adhesión, terapias anticitoquinas y proteínas antiinflamatorias).

### MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS

**1. Aminosalicilatos.** Son útiles para tratar los ataques agudos de colitis y el mantenimiento de la remisión. Hay una sulfasalazina oral cuyo principal componente es el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y sus nuevas presentaciones como la mesalamina (mesalazina), olsalazina y balsalazida, que son menos tóxicas por carecer del componente sulfá de la *sulfasalazina* y se liberan lentamente en el intestino. Para uso rectal hay enemas de mesalamina (líquidos o en espuma) y supositorios.

***Sulfasalazina.*** Medicamento que posee un enlace diazoico entre el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y la sulfapiridina; en presencia de las bacterias colónicas, este se escinde y libera el 5-ASA que ejerce su acción antiinflamatoria local. Se emplea para tratar y prevenir las crisis y como profiláctico tras una resección intestinal por la enfermedad. Es un medicamento económico y el más usado en la práctica diaria. Las manifestaciones colaterales son náuseas, vómitos, cefalea, pancreatitis aguda, miocarditis, erupciones cutáneas, leucopenia, agranulocitosis, hemólisis, anemia aplásica y anemias por deficiencia de la absorción del ácido fólico al interferir en la absorción de este elemento (profilácticamente se debe indicar ácido fólico, 5-10 mg VO OD). La sulfasalazina en la enfermedad activa requiere 2 a 4 g/VO día y se aumenta según la respuesta del paciente, no se sobrepasar de 4 g/día; para el mantenimiento, 2g/día. La dosis total diaria y el tiempo dependen del alivio del paciente; algunas veces se puede suspender después de 3 meses y se observa estrechamente la aparición de síntomas de reactivación.

En otras oportunidades es necesario el uso del medicamento a dosis bajas por muchos meses. No está contraindicada en el embarazo y lactancia.

**Mesalamina.** Se inactiva básicamente por acetilación, proceso que ocurre en la pared del intestino delgado, en el colon e hígado; el metabolito generado en este proceso es la *N-acetil-5-ASA*, que tiene el efecto terapéutico. Se excreta por la orina y las heces; la dosis es hasta de 4g/VO día en la fase aguda, y para el mantenimiento, 800 mg BID o 400 mg QID; los supositorios y enemas de mesalamina son eficaces para el compromiso colónico y anorrectal de la EII. Existen varios preparados que facilitan la acción sobre diferentes niveles del tubo digestivo y una sola dosis diaria de acción prolongada (asacol, 1.6 a 4.8 g diarios y lialda, 2.4 a 4.8 g diarios), liberación controlada (pentasa, 4 g diarios) y liberación prolongada y extendida (apriso, 1.5 g diarios de mantenimiento).

**Olsalazina.** Es de liberación prolongada y superior a la mesalamina. Contiene dos moléculas unidas de 5-ASA. Este dímero es estable dentro del tracto gastrointestinal pero es clivado en el colon por la enzima *azorreductasa*, producida por bacterias colónicas, que liberan las 2 moléculas de 5-ASA, antiinflamatorias en el colon. La dosis es de 1 o 2 g VO OD.

**Balsalazida.** Es una prodroga que se cliva en el colon por la acción azorreductora de las bacterias, en donde libera el componente activo 5-ASA. La dosis de inicio es de 6,75 g/d VO por 8 o 12 semanas, y de mantenimiento 3 a 4 g/día, dividida en dos dosis.

**Corticoesteroides.** Habitualmente producen una supresión importante de la inflamación y un rápido alivio de los síntomas. Están indicados en los ataques agudos de la EII que no responden a la dosis estándar de los aminosalicilatos. No están indicados para el mantenimiento de la remisión y los efectos colaterales limitan su uso a largo plazo. La vía de administración depende de la ubicación y severidad de la enfermedad. En condiciones severas se comienza con esteroides parenterales a dosis bajas: metilpredisolona, 20 mg EV c/6 horas o hidrocortisona, 100 mg EV cada 8 horas; la respuesta se obtiene al primero o segundo día; luego, usar la prednisona, 10-40 mg (máximo 60 mg/VO día); como alternativa se emplea la vía rectal (enemas, preparados de espuma y supositorios). Budesonida, dexametasona y prednisolona se usan a la dosis equivalente. La budesonida (esteroide sintético y con efecto sistémico menor) de liberación ileal controlada, se recomienda como terapia primaria en la enfermedad con actividad leve o moderada, localizada en el íleon y/o colon derecho. La dosis

es de 9 mg VO/día; una dosis de 6 mg VO/día de mantenimiento permite retirar los esteroides sistémicos o los dependientes esteroideos. Luego de controlarse el ataque agudo, la dosis debe disminuirse progresivamente en 4 a 6 semanas y se inician los aminosalicilatos VO o rectal.

**MODIFICADORES DE LA INMUNIDAD O INMUNOMODULADORES.** Son muy útiles porque permiten reducir o eliminar la corticodependencia. Se emplea en pacientes que no responden o son poco eficaces a los aminosalicilatos y los corticoesteroides, para el mantenimiento de la remisión, para el tratamiento primario de las fistulas, como terapia alternativa para las recidivas después de la corticoterapia o para mantener la remisión al retirarlos. Los más usados son las *tiopurinas*: 6-mercaptopurinas (6MP), azatioprina y metotrexato; *inhibidores de la calcineurina*: tacrolimús y ciclosporina. El comienzo de la acción es relativamente lento para las tiopurinas y el metotrexato (2-3 meses después de iniciado el tratamiento), pero rápido para la ciclosporina (< 1 semana).

**6-mercaptopurinas y azatioprina.** Son análogos de las purinas y su efecto terapéutico se debe a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, de la proliferación celular y a la acción bloqueante de la coestimulación del linfocito T, hechos que le confieren una acción inmunosupresora. Antes de comenzar con ellos es útil medir el nivel enzimático de la *tiopurina metiltransferasa*; si los son muy bajos, el riesgo de su uso es alto. De no haber prueba se debe hacer un hemograma completo a las 2 semanas, 4 semanas y luego cada 4 semanas. La dosis para la 6-MP es de 1-2 mg/kg/VO día, y para la azatioprina es de 2-2,25 mg/kg/VO al día, ambos se inician con 50 mg y se van aumentando gradualmente con intervalos de 2 semanas.

**Metotrexato.** Es un potente antagonista del ácido fólico con efecto citostático y antiinflamatorio. Este medicamento es económico, ampliamente disponible y muy útil cuando no hay anti-FNT. Es efectivo para la colitis ulcerosa dependiente de los esteroides y/o refractaria a ellos. Los efectos colaterales son fibrosis hepática (controlar cada 3 a 4 meses las aminotransferasas) y neumonitis. El metotrexato se usa a la dosis es de 12,5 a 25 mg VO o IM semanal.

**Tacrolimús.** Es un macrólido con propiedades inmunomoduladoras 100 veces más potente que la ciclosporina y se absorbe muy bien en el intestino delgado proximal (a pesar de estar comprometido). Es útil en pacientes refractarios o esteroide-dependiente.

**Ciclosporina A (CSA).** Bloquea la producción IL-2 y la activación de los linfocitos T y B. Está limitada a colitis ulcerosa aguda severa y hay riesgo de hipertensión arterial, nefrotoxicidad y convulsiones. La dosis es de 2 mg/kg/día, se inicia por vía EV y la conversión a VO es 2 veces mayor, con un nivel sérico entre 100 y 200 ng/ml

**AGENTES ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI-FNT).** No se usan como terapia de primera línea. Infliximab, natalizumab, adalimumab y certolizumab son anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada o severa, particularmente cuando existe una respuesta insuficiente a la medicación habitual con esteroides o inmunosupresores.

**Infliximab.** Es un anticuerpo de tipo IgG1 que se utiliza como terapia de rescate en la enfermedad severa refractaria a los esteroides y es el único probado para el tratamiento de las fístulas. Su efecto dura aproximadamente 8 semanas. La dosificación programada regular ofrece mejores tasas de *respuesta* que la terapia episódica. La dosis inicial es de 5 mg Kg EV las semanas 0, 2 y 6; generalmente cada 8 semanas, para mantener la remisión; cuando hay una respuesta subóptima se puede aumentar a 10 mg/kg o bien reducir el intervalo o combinarla con azatioprina. Hay riesgo de reactivación de una TBC latente, de infecciones (menores y graves) y de hepatitis B; la posibilidad de linfoma es muy baja. Si el tratamiento fracasa o los pacientes dejan de tolerar el infliximab, un segundo anti-TNF puede ser eficaz.

**ANTIBIÓTICOS.** Metronidazol y la ciprofloxacina, por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, se emplean en la colitis fulminante y el manejo de las complicaciones de la enfermedad de Crohn (patología perianal, fístulas, abscesos intraabdominales y sobrecrecimiento bacteriano en caso de estenosis). El uso de estos medicamentos por más de 1 mes tiene efectos colaterales como la neuropatía periférica irreversible por el metronidazol y la tendinitis con ruptura de tendones con la ciprofloxacina.

**TERAPIA SINTOMÁTICA Y COMPLEMENTOS.** Se usan las mismas medidas que en la enfermedad de Crohn.

1. Antidiarreicos: loperamida si la colitis no es fulminante
2. Analgésico: acetaminofen o codeína

3. Suplemento nutricional para los pacientes que presenta desnutrición o durante períodos de reducción de la ingesta oral
4. Multivitaminas. Se emplean ordinariamente. Vitamina B<sub>12</sub> para los pacientes que presenten deficiencias; vitamina D y suplementos de calcio para los usuarios de esteroides y ácido fólico para los que toman aminosalicilatos. Colesteramina si el paciente ha sido sometido a resección ileal, para la anemia ferropénica crónica, utilizar hierro por vía oral o parenteral (IM o EV semanal).
5. Hidratación parenteral y sonda nasogástrica o enteral en caso de obstrucción intestinal parcial. Muchas veces se requiere hiperalimentación parenteral total por tiempo prolongado; además, transfusiones de sangre en caso de anemia por hemólisis o pérdidas sanguíneas y albúmina en caso de hipoalbuminemia, y finalmente, control de la osteoporosis con bifosfonatos y reemplazo hormonal.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** Un 20-30% de los pacientes con colitis ulcerosa puede necesitar cirugía si el tratamiento médico no es completamente exitoso o si hay displasia. Las resecciones quirúrgicas se consideran curativas de la enfermedad. Las opciones quirúrgicas son ileostomía transitoria, proctocolectomía total más ileostomía permanente y colectomía total con anastomosis íleo-anal. Si el paciente recibe esteroides se debe reducir la dosis gradualmente hasta minimizarlos antes de la cirugía. La dosis de prednisona por encima de de 30 mg/día VO en el preoperatorio se acompaña de peores resultados postoperatorios.

## REFERENCIAS

- BERNSTEIN CH N, FREID M AND ET AL. Inflammatory bowel diseases: a global perspective. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines. June 2009.
- DANESE S AND FIOCCHI C. Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2011; 365: 1713-25.
- GAN SI, BECK PL. A New Look at toxic Megacolon: An Uptate and Review of incidence, Etiology, Pathogenesis, and Management. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (11): 2363-71.

- 
- KORNBLUTH A, SACHAR DB: Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501.
- LICHTESTEIN GR & KANN MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis-methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Wiley InterScience.* 2009; 28 (6): 663-73.
- LONG MD AND PREVY SE. Poorly Responsive Ulcerative Colitis in the Hospital. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2009; 7: 635-40.
- JUNET R, KVERKA M, JADERA ANTONIN AND ET AL. Antileucotrenic Phenethylamido derivatives of arylalkanoic acids in the treatment of ulcerative colitis. *European Journal of Medical Chemistry.* 2009; 44: 332-34.
- PENA-ROSSI C, SCHREIBER S AND ET AL: Clinical trial: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose finding, phase II study of subcutaneous interferon-B-1  $\alpha$  in moderately active colitis ulcerative. *Wiley Interscience.* 2008; 28 (6): 1-10.
- RUTGEERTS P ET AL: Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2009; 136: 1182.



# NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

## CEFALEAS

*Luisa Fernanda Guzmán Molano*

La cefalea es un síntoma muy común presente hasta el 90% de la población general; suele ser benigno, pero en ocasiones puede ser la manifestación de patologías graves. El tejido encefálico es insensible al dolor; las estructuras craneales sensibles al dolor son el cuero cabelludo, las arterias meníngeas media, los senos de la duramadre, la hoz del cerebro y los segmentos proximales de las grandes arterias piales. La cefalea puede ser consecuencia de diversos factores como distensión, tracción o dilatación de las arterias intracraneales o extracraneales; tracción o desplazamiento de las grandes venas intracraneales o de la duramadre que las reviste; compresión, tracción o inflamación de los pares craneales o raquídeos; espasmo, inflamación o traumatismo de los músculos craneales o cervicales; irritación meníngea, aumento de la presión intracraneal y activación de estructuras del tallo. Seguidamente se hace un enfoque de la cefalea según sus características, signos y síntomas asociados para orientar su probable etiología y, luego, el tratamiento oportuno y efectivo.

Al presentarse el paciente con cefalea, es fundamental elaborar una historia clínica completa en la que se describa detalladamente el tiempo de evolución, sus características (localización, intensidad, frecuencia, tipo de dolor, irradiación, duración, periodicidad), causas desencadenantes o que exacerban el dolor, factores que lo mejoran, tratamientos recibidos y síntomas asociados (náuseas, vómitos, fonofobia, fotofobia, fiebre, crisis, alteración del estado de conciencia, parestias, síntomas sensitivos y alteraciones del lenguaje); además de indagar antecedentes médicos personales y familiares. Es importante hacer un examen físico general y neurológico completo. Con esta información se puede establecer si el paciente cursa con una cefalea primaria o, por el contrario,

requiere estudios complementarios para descartar una cefalea secundaria. La clasificación internacional de cefalea (*ICHD-The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition*) divide las cefaleas en primarias y secundarias (Tablas 42 y 43).

TABLA 42. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CEFALEAS: PRIMARIAS

MIGRAÑA	CEFALEA TIPO TENSIÓN
Migraña sin aura	Cefalea tipo tensión episódica infrecuente
Migraña con aura	Cefalea tipo tensión episódica frecuente
Aura típica con cefalea tipo migraña	Cefalea tipo tensión crónica
Aura típica con cefalea no migrañosa	Cefalea tipo tensión probable
Aura típica sin cefalea	CEFALALGIAS TRIGÉMINO AUTONÓMICAS
Migraña hemipléjica familiar	Cefalea tipo <i>cluster</i>
Migraña hemipléjica esporádica	Hemicraneas paroxísticas
Migraña basilar	<i>SUNCT (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)</i>
Síndromes periódicos de la infancia comúnmente precursores de migraña: vómito cíclico, migraña abdominal, vértigo paroxístico de la infancia.	OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS
Migraña retiniana	Cefalea punzante
Complicaciones de la migraña	Cefalea por tos
Migraña crónica	Cefalea por ejercicio
Estatus migrañoso	Cefalea asociada a actividad sexual
Aura persistente sin infarto	Cefalea hípica
Infarto migrañoso	Cefalea tipo trueno
Migraña que causa convulsión	Hemicraneas continuas
Probable migraña	Cefalea diaria persistente

TABLA 43. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE CEFALÉAS: SECUNDARIAS

<p>Cefalea atribuible a trauma de cuello y/o cráneo Aguda, crónica, latigazo, hematoma intracraneal, postcraneotomía</p>	<p>Cefalea atribuible a infección Infección intracraneal Infección sistémica Atribuible a VIH-SIDA Crónica postinfecciosa</p>
<p>Cefalea atribuible a alteración vascular cervical o craneal ACV isquémico, hemorragia intracraneal no-traumática, malformación vascular sin ruptura, arteritis, dolor de la arteria carótida o vertebral, trombosis de senos venosos, otras alteraciones vasculares</p>	<p>Cefalea atribuible a alteración en la homeostasis Hipoxia y/o hipercapnia Cefalea asociada a diálisis Hipertensión arterial Hipotiroidismo Cefalalgia cardíaca Cefalea atribuible otro trastorno en la homeostasis</p>
<p>Cefalea atribuible a alteración intracraneal no vascular. Alta presión de apertura del LCR Baja presión del LCR Cefalea asociada con inyección intratecal Arnold-Chiari tipo 1 Enfermedad inflamatoria no infecciosa Cefalea atribuible a neoplasia intracraneal Crisis epiléptica Síndrome de cefalea y déficit neurológico transitorio con linfocitosis en LCR</p>	<p>Cefalea o dolor craneal asociado con alteraciones del cráneo, cuello, ojos, senos paranasales, dientes, boca u otras estructuras craneales o faciales Cefalea atribuible a trastorno psiquiátrico Neuralgia craneal y causas centrales de dolor facial</p>
<p>Cefalea asociada al consumo de sustancias o sus efectos adversos Intoxicación, abuso o suspensión</p>	

Aunque con los criterios clínicos establecidos por la ICHD, frecuentemente se hace el diagnóstico de cefalea primaria, pero en la secundaria, muchas veces se requieren estudios complementarios para hacerlo. De hecho, todas las cefaleas primarias incluyen un criterio de “no atribuible a otra enfermedad”. Por eso, en la evaluación de la cefalea, sobre todo en el área de emergencias, es fundamental tener en cuenta los signos de alarma o “banderas rojas” que pueden hacer pensar en una cefalea secundaria (Tabla 44).

TABLA 44. SIGNOS DE ALARMA DE CEFALEA O “BANDERAS ROJAS”

Banderas rojas
Trauma craneoencefálico y/o cervical
Inicio reciente de cefalea o cambio en el patrón de cefalea previa
Cefalea subaguda con aumento progresivo en intensidad
Inicio súbito e intensidad máxima
Aumento de la cefalea con las maniobras de Valsalva
Cefalea que despierta al paciente
Edad mayor a 50 años
Cefalea siempre del mismo lado
Síntomas neurológicos: crisis, alteración del estado de conciencia, papiledema o cualquier focalización al examen neurológico
Signos o síntomas sistémicos asociados como fiebre y/o pérdida de peso
Signos meníngeos
Infección por VIH, cáncer o cualquier otro tipo de inmunosupresión

## DIAGNÓSTICO

Los exámenes complementarios deben hacerse en pacientes en quienes, a través de la historia clínica y los signos de alarma o “banderas rojas”; se sospeche una cefalea secundaria. Es importante enfatizar en que “la regla de oro” para el diagnóstico de las cefaleas es elaborar una cuidadosa historia clínica y un examen físico y neurológico completos, complementados con el laboratorio (hematología completa, química sanguínea, proteína C reactiva y VSG), neuroimágenes y punción lumbar.

**Neuroimagen.** Debe considerarse cuando exista algún signo de alarma de la cefalea o cuando se encuentre alguna focalización al examen neurológico. En general, la TC cerebral simple es el método más frecuentemente utilizado por su disponibilidad y capacidad para descartar cualquier patología. Sin embargo, pacientes con hallazgos normales en la TC y que persiste la sospecha clínica de una cefalea secundaria, debe hacerse una RM cerebral y otros estudios como angiorrresonancia, venografía o punción lumbar según la orientación clínica. Se ha encontrado que el 29% de los pacientes con cefalea de inicio súbito tienen un hallazgo anormal en la neuroimagen; igualmente, en cefaleas de aparición reciente (<12 meses) se ha encontrado que el 39% de los pacientes tiene una causa orgánica, de los cuales, el 26% cursa con un examen neurológico normal.

**Punción lumbar.** Siempre debe medirse la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo y obtener muestras para recuento celular, proteínas, glucosa, coloración de Gram, cultivo, citología y otros estudios (ADA, VDRL, tinta china, látex, ácido láctico), según la clínica del paciente. Se recomienda la punción lumbar cuando se sospeche la existencia de:

1. Hemorragia subaracnoidea (pacientes con TC normal pero persiste la sospecha diagnóstica)
2. Meningitis o encefalitis
3. Carcinomatosis o linfomatosis meníngea
4. Hipertensión endocraneana idiopática

## MIGRAÑA

La migraña es la cefalea que causa mayor discapacidad y más visitas médicas dentro de las cefaleas primarias. El 18% de las mujeres sufre de migraña y el 6% los hombres. El criterio más sensible para migraña es el aumento del dolor

con la actividad física. La migraña con aura se encuentra en alrededor de un 30%, y sin aura hasta en un 80% de los pacientes.

Uno de los aspectos más importantes de la migraña es su naturaleza hereditaria; este aspecto es evidente en la *migraña hemipléjica familiar*, en la cual, el 50% de las familias afectadas tiene el gen FHM-1 (CACNA1A) localizado en el cromosoma 19 (19p13). Dicho gen codifica para los canales de calcio dependientes de voltaje (P/Q), llevando así su mutación a un aumento en la liberación de glutamato. Existen otros 2 genes descritos para migraña hemipléjica: el gen FHM-II (ATP1A2), que codifica para la *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa*, y el gen FHM-III (SCN1A-mutación missense), que contribuye a una lenta inactivación del potencial de membrana. En el caso de la migraña con aura se ha descrito clásicamente la *onda de depresión cortical de Leao*, que se inicia en la corteza visual y se propaga a la periferia con una velocidad de 3mm/min; esto lleva a una hiperemia inicial seguida de oligoemia con la consiguiente hipoperfusión cerebral. La disminución del flujo sanguíneo en promedio es del 25 al 30%, probablemente no ocasiona los síntomas de la migraña, por lo que se cuestiona si este mecanismo por explica sí solo los síntomas focales o sencillamente se trata de un epifenómeno.

El *sistema trigéminovascular* también desempeña un rol importante en la fisiopatología de la migraña. La activación de las células del núcleo caudal del trigémino provoca la liberación de neuropéptidos vasoactivos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en las terminaciones vasculares del trigémino. Se propone que estos neurotransmisores inducen una inflamación estéril en la duramadre, con extravasación neurogénica plasmática que activa los aferentes nociceptivos trigeminales ubicados en las paredes de los vasos. Otro sistema implicado en la migraña es el *serotoninérgico*, que se ha considerado por la respuesta farmacológica obtenida al administrar agonistas como los triptanes de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub> ubicados en los vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

## CRITERIOS DE MIGRAÑA

Los criterios de migraña sin aura según la ICHD son:

- A. Al menos 5 episodios que cumplan criterios B-D
- B. Duración 4-72 horas
- C. Cefalea con 2 de las siguientes características

- Localización unilateral
  - Tipo pulsátil
  - Intensidad moderada a severa
  - Aumenta con la actividad física
- D. Durante la cefalea, al menos con uno de los siguientes: náusea y/o vómito, fotofobia y fonofobia
- E. No atribuible a otra enfermedad

**Los criterios de migraña con aura según la ICHD son:**

- A. Al menos dos episodios que cumplan criterios B-D de migraña sin aura
- B. Aura con al menos 1 de los siguientes
- Síntomas visuales totalmente reversibles (fosfenos, escotomas, líneas, pérdida de visión)
  - Síntomas sensitivos (adormecimiento, disestesias)
  - Alteración del habla
- C. Al menos dos de los siguientes
- Síntomas visuales homónimos y/o síntomas sensitivos unilaterales
  - Al menos uno de los síntomas del aura se desarrolla  $\geq 5$  min y/o síntomas de aura de forma sucesiva  $\geq 5$  minutos
  - Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos
- D. La cefalea cumple con criterios B-D con síntomas de aura que aparecen durante la migraña o sigue el aura dentro de 60 minutos
- E. No atribuible a otra enfermedad

**TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA.** The United States Headache Consortium declaró los siguientes objetivos para el tratamiento de la migraña:

1. Tratar los ataques rápidamente y consistentemente sin recurrencia
2. Restablecer las habilidades funcionales del paciente
3. Minimizar el uso de medicamentos de rescate y la suma de estos
4. Optimizar el autocuidado y reducir posteriormente el uso de recursos
5. Ser costo-efectivo
6. Disminuir la probabilidad de efectos adversos

### Ataque agudo

**Triptanes.** Los triptanes son agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y el 5-HT<sub>1D</sub>. El 5-HT<sub>1B</sub> constriñe los vasos sanguíneos dilatados por el péptido relacionado con el gen de la procalcitonina, y el receptor 5-HT<sub>1D</sub> inhibe la liberación de péptidos inflamatorios en las meninges previniendo que la señal del dolor retorne de la periferia al núcleo caudal del trigémino. La utilización de triptanes en el ataque agudo tiene nivel de evidencia C. Si tras la administración del triptan no hay mejoría, se puede adicionar un AINE (Tabla 45).

TABLA 45. TRIPTANES

TRIPTANES	PRESENTACIONES	DOSIS mg	DOSIS MÁXIMA mg
Sumatriptan	Tabletas	25, 50, 100	200
	<i>Spray</i> nasal	5-20	40
	Inyección SC	4 - 6	12
Zolmitriptan	Tabletas	2.5- 5	10
	<i>Spray</i> nasal	5	10
Rizatriptan	Tabletas	5-10	30
Naratriptan	Tabletas	1-2	5
Almotriptan	Tabletas	6.25-12.5	25

**Otros medicamentos.** Además de los triptanes se pueden utilizar la ergotamina y otros analgésicos como ácido acetilsalicílico, acetaminofén y AINES (nivel de evidencia A). También están indicados los antieméticos (nivel de evidencia B). Estudios recientes han demostrado la eficacia del ácido valproico a la dosis inicial de 20-40 mg/kg/día EV y luego se divide cada 8 horas (nivel de evidencia A). La dexametasona ha demostrado ser efectiva como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis agudas a la dosis de 10-25 mg EV o IM, con efecto importante sobre la recurrencia a 72 horas de un nuevo episodio con un NNT de 9. La evidencia para el uso de opioides en migraña aguda, generalmente es negativa (nivel de evidencia C) (Tabla 46). El tratamiento para el ataque agudo debe mantenerse entre 3 a 5 días por la amenaza de recurrencia. No se sugiere tratamiento mayor a 10 días por el riesgo de cefalea por abuso de medicamentos y cefalea crónica diaria.

TABLA 46. MEDICAMENTOS UTILIZADOS USUALMENTE EN EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA

MEDICAMENTO	Dosis mg	Vía	Consideraciones especiales
Dihidroergotamina	Dosis por encima de 1 mg hasta tolerancia del paciente. Dosis máxima 6 mg/día	SC, IM o EV	Puede mezclarse con lidocaína en EV o SC Contraindicada en enfermedad cardiovascular
Metoclopramida	10	EV	Riesgo de síntomas extrapiramidales y sedación leve
Diclofenac	50-100	IM, EV, oral	Trastornos gastrointestinales
Ketorolac	30 EV, 60 IM	EV o IM	Trastornos gastrointestinales
Ibuprofen	200-800	Oral	Trastornos gastrointestinales
Naproxen	250-1000	Oral	Trastornos gastrointestinales
Acetaminofén	1000	Oral	Precaución en alteraciones hepáticas
Acido acetilsalicílico	1000	Oral o EV	Riesgo de sangrado gastrointestinal
Prometazina	25-50	EV o IM	Riesgo de síntomas extrapiramidales y sedación leve
Droperidol	2.5-5	EV	Riesgo de síntomas extrapiramidales, prolongación QT, hipotensión
Ondansetrón	4-8	EV	No produce sedación
Dexametasona	4-8	EV o IM	No produce sedación
Ácido valproico	500-1500	EV	No produce sedación

**Tratamiento profiláctico.** El tratamiento preventivo en migraña se indica en las siguientes condiciones:

1. Migraña recurrente que interfiere significativamente con la rutina diaria del paciente a pesar del tratamiento agudo (2 o más ataques en un mes que produzcan discapacidad que duren al menos 3 o más días, ataques de cefalea infrecuentes pero que sin embargo producen profunda discapacidad)
2. Falla, contraindicación o efectos adversos de las medicaciones en la etapa aguda
3. Abuso de medicamentos
4. Circunstancias especiales como migraña hemipléjica o ataques con riesgo para lesión neurológica permanente
5. Cefaleas frecuentes (más de 2 por semana) o incremento del patrón de los ataques en el tiempo, con riesgo de desarrollar cefalea por abuso de medicamentos
6. Preferencia del paciente (deseo expreso del paciente de tener menos ataques)

Se recomienda continuar el tratamiento preventivo por 6 a 12 meses con posibilidad de continuarlo después de los 12 meses (nivel de evidencia A). Los medicamentos utilizados en el tratamiento preventivo de migraña son los siguientes:

Nivel de evidencia A: metoprolol (50-200 mg), propranolol (40-240 mg), flunarizina (5-10 mg), amitriptilina (25-200 mg), nortriptilina (10-150 mg), venlafaxina (75-150 mg), ácido valproico (500-1800 mg) y topiramato (25-100 mg)

Nivel de evidencia B: gabapentin (1800-2400 mg)

Nivel de evidencia C: fluoxetina (10-40 mg), carbamazepina (600-1200 mg) y lamotrigina (25-100 mg)

## CEFALEA TENSIONAL

La cefalea tensional es la forma más común; ocurre hasta en el 78% de los adultos y su incidencia anual se estima en 14.2/100.000 personas. Se caracteriza por un dolor bilateral opresivo, de intensidad leve a moderada y predominio vespertino. La relación mujer/hombre es de 5/4, el promedio de inicio es ligeramente mayor que en la migraña, entre los 25 y 30 años. El pico de prevalencia se ubica entre los 30 y 39 años y disminuye con la edad. Se han encontrado factores de riesgo para cefalea tensional, como pobre conciencia

de salud, incapacidad para relajarse después del trabajo y dormir pocas horas en la noche. La cefalea tensional se asocia usualmente a conflictos emocionales (estrés psicosocial, ansiedad, estrategias maladaptativas y tendencia a empeorar y complicar las situaciones simples), no obstante, la relación causa/efecto aún no es clara. Se ha visto una mayor presentación de cefalea tensional en pacientes con trastornos depresivos, lo cual sugiere que esta puede agravar la sensibilización central.

El origen del dolor de esta cefalea se ha atribuido tradicionalmente a un incremento en la contracción e isquemia de los músculos craneales y cervicales. Sin embargo, los estudios electromiográficos solo muestran ligero incremento en la actividad muscular y en la mayoría de los casos son normales. Lo que se ha visto frecuentemente en estos pacientes es un aumento en la sensibilidad de los tejidos miofaciales pericraneales y su asociación con la intensidad y frecuencia de la cefalea. El incremento en la sensibilidad miofacial puede ser resultado de la liberación de mediadores inflamatorios que dejan una sensibilización y excitación de las aferencias sensitivas periféricas. El incremento en la sensibilización de la cefalea tensional también puede ser causada por la activación de neuronas de segundo orden en la médula espinal y el núcleo espinal del trigémino, con disminución de la actividad antinociceptiva de estructuras supraespinales. En estos pacientes es característica la reducción del umbral del dolor. Se ha identificado también una expansión de la hipersensibilidad a otros tejidos, como la hiperalgesia de la piel. Según lo anterior se puede concluir que las señales nociceptivas se encuentran aumentadas en pacientes con cefalea tensional episódica frecuente y crónica. Los criterios de cefalea de tipo tensión episódica infrecuente, según la ICHD, son:

- A. Al menos 10 episodios que ocurren <1 día/mes o un promedio de 12 días año, cumple criterios B-D
- B. Cefalea de duración entre 30 minutos y 7 días
- C. Cefalea con al menos 2 de las siguientes características: localización bilateral, tipo presión (opresiva, tipo sordo, no pulsátil), leve a moderada intensidad y no se agrava con actividad física
- D. Los 2 siguientes: no náuseas ni vómito (puede ocurrir anorexia) y no más de uno: fotofobia o fonofobia
- E. No atribuible a otra enfermedad

**Criterios de cefalea tipo tensión episódica frecuente según la ICHD**

Como “cefalea tipo tensión episódica infrecuente” excepto:

A. Al menos 10 episodios que ocurren >1 día pero <15 días/mes por al menos 3 meses ( $\geq 12$  días pero  $\leq 180$  días/año) cumple criterios B-D

**Criterios de cefalea tipo tensión crónica según la ICHD**

Como “cefalea tipo tensional episódica infrecuente” excepto:

- A. Cefalea que ocurre  $\geq 15$  días al mes en un promedio mayor a 3 meses, ( $\geq 180$  días/año) y cumplen criterios B-D
- B. Cefalea que dura horas y puede ser continua
- C. Ambos de los siguientes:
  - No más de uno: fotofobia, fonofobia o náuseas leves
  - Nunca náuseas moderada o severa, tampoco vómitos

**Tratamiento agudo de la cefalea tipo tensión.** Analgésicos. Se usan los mencionados en migraña: ácido acetilsalicílico, acetaminofen y AINES. La mayoría de ensayos clínicos controlados sugiere que tanto el ácido acetilsalicílico (500 a 1.000 mg) como el acetaminofen (1.000 mg) son efectivos en el tratamiento agudo (nivel de evidencia A). Los AINES más usados son ibuprofeno (200-400 mg), naproxeno sódico (375-550 mg), ketoprofeno (25-50 mg) y diclofenac potásico (50-100 mg). En la mayoría de los estudios comparativos, los AINES han demostrado ser más efectivos que el acetaminofen y el ácido acetilsalicílico (nivel de evidencia A). La recomendación es iniciar terapia con acetaminofen (1000 mg) teniendo en cuenta sus menores efectos adversos y adecuada tolerancia gástrica. Si no es efectivo se adicionan AINES (nivel de evidencia A). El uso diario de analgésicos debe ser evitado por el riesgo de cefalea por abuso de medicamentos. La combinación de estos medicamentos con caféina, codeína, sedantes o tranquilizantes puede ser usada porque mejoran su eficacia, pero evitada por aumento en el riesgo de dependencia, abuso y cronificación de la cefalea (nivel de evidencia A). Los triptanes y los opiáceos no deben ser usados por carecer de efectividad en la cefalea tensional (nivel de evidencia A).

**Tratamiento profiláctico no farmacológico.** La terapia física es la más ampliamente utilizada e incluye mejoramiento de la postura, relajación,

ejercicio, terapia de frío y calor, ultrasonido y estimulación eléctrica. Además, se recomienda la terapia psicológica conductual para el manejo del estrés.

**Tratamiento farmacológico profiláctico.** Debe ser considerado en pacientes con cefalea tensional crónica y quienes no responden al tratamiento no farmacológico. Uno de los medicamentos que ha mostrado ser efectivo en esta cefalea es la amitriptilina a la dosis de 10 hasta 70 mg/día (nivel de evidencia A); la duración del tratamiento debe ser menor de 6 meses. La mirtazapina (15-30 mg/día) mejora los pacientes que no han respondido adecuadamente a la amitriptilina, y la venlafaxina (150 mg/día) reduce los días de dolor en pacientes con cefalea tensional (nivel de evidencia B). El uso de venlafaxina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina está indicado en pacientes con depresión concomitante o en aquellos sin adecuada tolerancia a los tricíclicos. Se debe intentar la suspensión de la medicación entre los 6 y 12 meses de iniciada la terapia. Se recomienda la combinación, tanto de terapia farmacológica como no farmacológica, para el tratamiento integral del paciente con cefalea tipo tensión.

## CEFALALGIAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS

**Cefalea tipo racimo o en salvas “cluster”.** La cefalea de tipo racimo es una de las cefaleas primarias más dolorosas. Su patrón característico es la periodicidad circadiana. Ocurre predominantemente en hombres con una relación 4:1. La prevalencia es aproximadamente de 15/100.000 habitantes. Mediante la PET se ha demostrado la activación de la parte posterior del hipotálamo, que podría explicar su ritmo circadiano. Esta cefalea contrasta con la activación de estructuras de tallo encefálico encontradas en la migraña. Los criterios de cefalea tipo racimo o en salvas, según la ICHD, son:

- A. Al menos 5 ataques que cumpla con los criterios B-D
- B. Dolor severo o muy severo unilateral orbitario, supraorbitario y/o temporal que dura 15-180 minutos si no es tratado.
- C. Cefalea acompañada por al menos 1 de los siguientes: inyección conjuntival y/o lagrimeo ipsilateral, congestión nasal y/o rinorrea ipsilateral, edema de párpado ipsilateral, sudoración frontal y facial ipsilateral, miosis y/o ptosis ipsilateral y sensación de ansiedad o agitación
- D. Los ataques tienen una frecuencia desde 1 a 8/día
- E. No atribuible otra enfermedad

**Tratamiento agudo.** La primera opción para el tratamiento de la cefalea tipo racimo es la inhalación de oxígeno al 100% mínimo durante 15 minutos, asociado a indometacina, 200 mg IM o sumatriptán, 6 mg SC. Una alternativa es el sumatriptán, 20 mg en *spray* nasal o zolmitriptán, 5 mg en *spray* nasal. Además, tras la crisis se recomienda metilprednisolona, 500 mg EV o prednisona, 1 mg/kg/día VO durante 5 días (nivel de evidencia A). La lidocaína al 4% intranasal y el ocreótide 100 mcg SC se pueden usar para tratar los ataques agudos de la cefalea tipo racimo si el tratamiento inicial es inefectivo o está contraindicado. La administración de zolmitriptán, 5 a 10 mg VO es efectiva en algunos pacientes, pero dosis más altas pueden producir efectos adversos (nivel de evidencia B)

**Tratamiento profiláctico.** El tratamiento profiláctico debe hacerse con verapamilo a la dosis de 80-240 mg divididos cada 12 h; la dosis máxima depende de la tolerancia, del control electrocardiográfico a las 72 horas tras el aumento de la dosis (nivel de evidencia A). Si el verapamilo no es efectivo o está contraindicado se pueden usar la metisergida, ácido valproico y litio como segunda elección. El topiramato y la melatonina pueden ser eficaces en tratamiento preventivo (nivel de evidencia B).

## CEFALEA HEMICRÁNEA (EPISÓDICA Y CRÓNICA)

Los episodios de cefalea hemicránea paroxística son usualmente confundidos con ataques de cefalea de tipo racimo. La mayoría de los pacientes son mujeres. Sin embargo, los ataques son más cortos y responden irrefutablemente a la administración de indometacina. Los criterios para cefalea hemicraneana paroxística, según la ICHD, son:

- A. Al menos 5 ataques que cumplan con los criterios B-D
- B. Ataques de dolor severo orbitario unilateral, supraorbitario o temporal que duren 2-30 minutos
- C. Cefalea acompañada por al menos 1 de los siguientes: inyección conjuntival y/o lagrimeo ipsilateral, congestión nasal y/o rinorrea ipsilateral, edema de párpado ipsilateral, sudoración frontal y facial ipsilateral, miosis y/o ptosis ipsilateral y sensación de ansiedad o agitación
- D. Ataques con una frecuencia de > 5 por día
- E. Los ataques remiten completamente con dosis terapéuticas de indometacina
- F. No atribuible a otra enfermedad

Los criterios para cefalea hemicránea paroxística episódica según la ICHD son:

- A. Los ataques cumplen los criterios A-F de hemicránea paroxística
- B. Al menos 2 períodos de ataques de duración de 7-365 días y separados por períodos de remisión de dolor  $\leq$  1 mes

Los criterios para cefalea hemicránea paroxística crónica según la ICHD son:

- A. Los ataques cumplen los criterios A-F de hemicránea paroxística
- B. Los ataques recurren durante más de 1 año sin períodos de remisión o con períodos menores de 1 mes.

**Tratamiento.** Para el tratamiento agudo no existen reportes contundentes que recomienden una terapia. El tratamiento preventivo es con indometacina a la dosis de 12,5- 300 mg día. Otras opciones son verapamilo, flunarizina, nicardipina, topiramato y bloqueo de los grandes nervios cervicales (nivel de evidencia A)

**CEFALEA TIPO SUNCT** (Ataque de cefalea neuralgiforme unilateral, de corta duración, con inyección conjuntival y lagrimeo). La cefalea tipo SUNCT es rara y afecta más a los hombres que a las mujeres. Se presenta como múltiples ataques en el día, de corta duración, que pueden localizarse en la región orbitaria o temporal y se asocian a inyección conjuntival y lagrimeo. Los tumores de fosa posterior o de la pituitaria pueden simular este tipo de cefalea. Los criterios de la cefalea tipo SUNCT según la ICHD son:

- A. Al menos 20 ataques que cumplan con los criterios B-D
- B. Ataques de dolor unilateral orbitario, supraorbitario o temporal tipo picada o pulsátil, de 5 a 240 minutos de duración
- C. El dolor se acompaña de inyección conjuntival ipsilateral y lagrimeo
- D. Los ataques ocurren con una frecuencia de 3 a 200 episodios por día
- E. No atribuible a otra enfermedad

**Tratamiento.** En la actualidad existe evidencia acerca de la lamotrigina como tratamiento de elección en este tipo de cefalea a la dosis inicial de 25 mg VO día con ascenso gradual hasta una dosis máxima de 300 mg/día dividida cada 12 horas. El efecto adverso más común es la reacción toxidérmica que puede ir desde una erupción leve hasta necrólisis epidérmica tóxica. Otras opciones son topiramato, con una efectividad del 52%, a la dosis de hasta 300 mg VO día, y gabapentin, de 900 hasta 2.700 mg/día dividida cada 8 horas.

**CEFALEAS SECUNDARIAS.** Al principio del capítulo se hizo énfasis en los signos de alarma que pueden hacer pensar en una cefalea secundaria. De acuerdo con ellos se solicitarán estudios complementarios para descartarlos. En la tabla N° 47 se resumen las principales causas de cefalea secundaria que deben ser descartadas. Seguidamente un algoritmo del enfoque del paciente con cefalea (Fig. 10)

TABLA 47. PRINCIPALES CAUSAS DE CEFALEA SECUNDARIA

Vasculares Hemorragia subaracnoidea Aneurismas saculares Accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico Trombosis de senos venosos Disección de arteria vertebral o carótida Malformaciones arteriovenosas (especialmente de fosa posterior) Vasculitis
Enfermedad neoplásica Neoplasias primarias o metastásicas Carcinomatosis meníngea Tumor pituitario
Lesiones cervicomedulares Malformación de Arnold-Chiari Meningioma del foramen magno
Infecciones Meningitis o meningoencefalitis Cerebritis y abscesos cerebrales Sinusitis
Trauma craneoencefálico
Enfermedad intracraneana no vascular Hipertensión endocraneana idiopática Hipotensión intracraneal (postpunción lumbar o espontánea) Neuritis óptica Apoplejía pituitaria
Alteraciones metabólicas o tóxicas
Encefalopatía hipertensiva

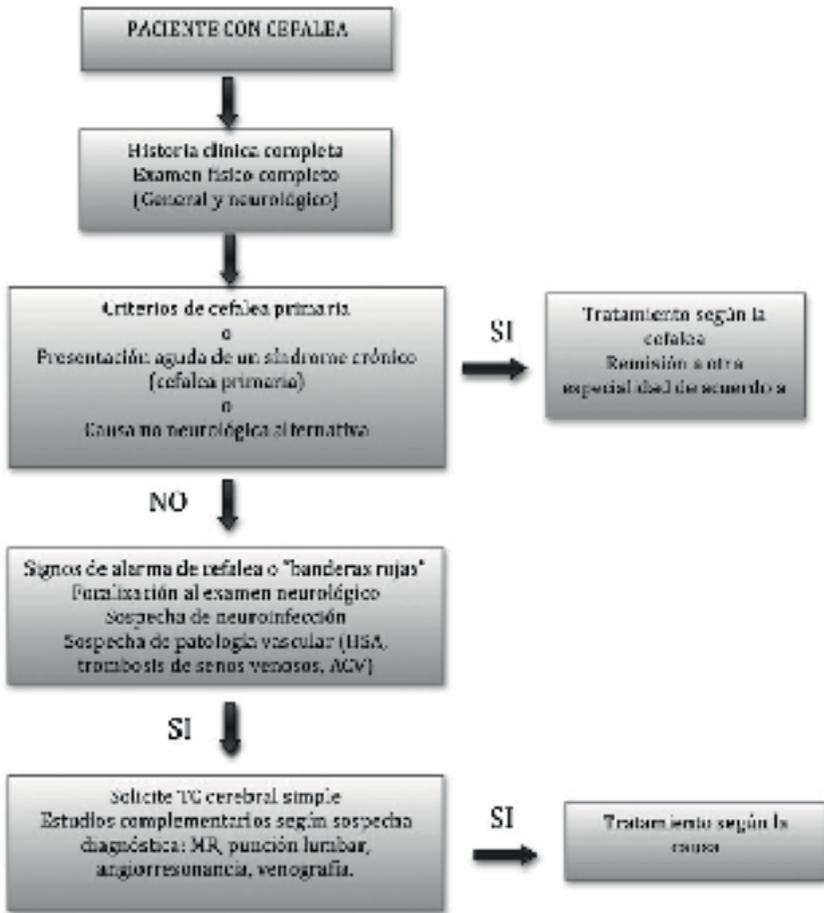


FIGURA 10. ALGORITMO SOBRE EL ENFOQUE DEL PACIENTE CON CEFALEA

## REFERENCIAS

- BARTLESON J. When and How to investigate the Patient with Headache. *Seminars in Neurology*. 2006, 26: 163-170
- BENDTSEN L, JENSEN R. Tension-Type Headache. *Neurol Clin*. 2009, 27: 525-535

- DAVENPORT R. Acute Headache in the Emergency Department. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 2002, 72:ii33-ii37
- DAVENPORT R. Sudden headache emergency depart. *Practical Neurology*. 2005, 5:132-143
- DAVENPORT R. Headache. *Neurology in Practice*. 2008, 8: 335-343
- EVANS R. Diagnostic Testing for Migraine and Other Primary Headaches. *Neurol Clin*. 2009, 27: 393-415.
- EVERS S, AFRA J, FRESE A, GOADSBY P, LINDE M, MAY A, SÁNDOR P. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16 (9): 968-81
- FRIEDMAN B, GROSBERG B. Diagnosis and Management of Primary Headache Disorders in the Emergency Department Setting. *Emerg Med Clin N Am*. 2009, 27: 71-87
- GIJN J, RINKEL G. Investigate the CSF in a patient with sudden headache and normal CT brain scan. *Practical Neurology*. 2005; 5: 362-365
- GOADSBY P. The Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27: 335-360
- GREEN MW. Headache & Facial Pain. En: Brust JC. *Current Diagnosis & Treatment in Neurology*. McGraw-Hill Companies; 2007. p. 64-77.
- MESSLINGER K. Migraine: where and how does the pain originate?. *Exp Brain Res*. 2009; 196: 179-193
- PASCUAL J. Other Primary headaches. *Neurol Clin*. 2009; 27: 557-571
- ROZEN T. Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Neurol Clin*. 2009; 27: 537-556
- SILBERSTEIN S. Preventive Migraine Treatment. *Neurol Clin*, 2009, 27: 429-443.
- TEPPER S, SPEARS R. Acute Treatment of Migraine. *Neurol Clin*. 2009; 27: 417-427
- THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS, 2<sup>nd</sup> Edition, 1<sup>st</sup> revision, May, 2005. International Society of Headache.

## EPILEPSIA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

*Luisa Fernanda Guzmán Molano*

### INTRODUCCIÓN

Con el término epilepsia se define a un conjunto de síntomas y signos o cambios conductuales que se presentan en las personas de manera espontánea y repentina, ocasionados por descargas anormales, paroxísticas, transitorias y recurrentes de un grupo de neuronas. Los episodios se denominan crisis epilépticas o “ataques”. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la descarga y su propagación a través de las redes neuronales implicadas en su génesis y transmisión. En general, se considera que la actividad epiléptica obedece a un desequilibrio entre los sistemas de neurotransmisores inhibidores (GABA) y los excitadores (glutamato y aspartato) como consecuencia de defectos genéticos, modificaciones morfofuncionales o lesiones de diversa naturaleza en estructuras fundamentales para los mecanismos de epileptogénesis, como la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo, entre otras. La etiología de la epilepsia es, pues, multifactorial y depende de factores genéticos (neuroquímicos, umbral convulsivo), biológicos (desarrollo morfofuncional del cerebro), y adquiridos (lesiones orgánicas).

La epilepsia afecta del 1% al 2% de la población mundial, y su prevalencia oscila desde 4 a 8 casos por 1000 habitantes en países desarrollados, y hasta 40 casos por 1000 en países en vías de desarrollo. Esta notable diferencia parece ser debida, entre otras razones, a las dificultades en la atención adecuada del embarazo, del parto y de la etapa perinatal; la desnutrición, enfermedades infecciosas o parasitarias como las meningitis y la neurocisticercosis y los traumas encefalocraneanos. Ocurre en todas las edades y en cualquier grupo racial. Las diferencias entre sexos no son significativas.

Aunque una revisión detallada de las causas de la epilepsia en grupos por edad escapa al interés de esta obra, pueden señalarse sin embargo algunas

causas para el grupo de los adolescentes: origen genético o idiopático, agresión cerebral perinatal, meningoencefalitis, trauma encefalocraneano, síndromes neurocutáneos y afecciones heredodegenerativas. En los adultos jóvenes se citan como causas la neurocisticercosis, traumatismos craneanos, neoplasias, malformaciones vasculares, idiopáticas, tóxicos y drogas, secuelas perinatales, meningoencefalitis y afecciones heredodegenerativas. Para el grupo de adultos mayores y ancianos destacan como causas la enfermedad vascular cerebral, los procesos degenerativos, tóxicos y las neoplasias.

Para fines prácticos se hace una descripción de las crisis epilépticas basada en la clasificación la Liga Internacional contra la Epilepsia (última revisión, 1.981), ajustada a los propósitos didácticos de esta obra.

#### I. CRISIS PARCIALES (FOCALES, LOCALES)

1. Parciales simples
2. Parciales complejas
3. Parciales secundariamente generalizadas

#### II. CRISIS GENERALIZADAS (CONVULSIVAS O NO)

1. Ausencias: típicas y atípicas
2. Mioclónicas
3. Clónicas
4. Tónicas
5. Tónico-clónicas
6. Atónicas o astáticas

#### III. NO CLASIFICABLES

### CRISIS PARCIALES (FOCALES O LOCALES)

Son aquellas en las cuales la actividad epiléptica está restringida a discretas áreas de la corteza cerebral. Cuando no se puede determinar la causa se les denomina criptogénicas o probablemente sintomáticas, y si existen antecedentes familiares, pero sin causa conocida, se les llama idiopáticas. Cuando se conoce la lesión causal (neurocisticercosis, lesión vascular o neoplasia) se les llama secundarias. Las crisis parciales pueden ser simples cuando no se altera el estado de conciencia durante todo el episodio, y se les llama complejas cuando hay compromiso de la conciencia con pérdida del contacto con el entorno. En ocasiones, las crisis parciales

simples progresan a complejas; a estas últimas crisis parciales se les denomina secundariamente generalizadas, y pueden cursar o no con convulsiones.

- **Crisis parciales simples.** Su sintomatología clínica depende de la zona cortical afectada por la descarga neuronal y su eventual propagación. Pueden identificarse por manifestaciones neurológicas propias de áreas específicas, lo que explica que puedan existir expresiones motoras, sensitivas, somatosensoriales especiales, autonómicas y psíquicas. Las idiopáticas, en general aparecen en la niñez o adolescencia, son de tendencia familiar, responden bien a los anticonvulsivantes y tienen buen pronóstico. Cuando son claramente secundarias se presentan a cualquier edad, el examen neurológico puede mostrar anomalías, la respuesta a los anticonvulsivantes es variable y el pronóstico depende de la naturaleza de la lesión causal.

*Manifestaciones motoras.* Entre estas están las crisis focales con marcha jacksoniana (convulsiones que se inician en el pulgar y se extienden por el brazo hasta la hemicara del mismo lado). Otras constituyen las crisis de vocalización o fonatorias, las de arresto o bloqueo del lenguaje, las versivas oculares o de la cabeza y/o el cuerpo hacia el lado contralateral de la descarga, las crisis posturales y las crisis motoras sin marcha.

*Manifestaciones somatosensoriales.* Cursan con parestesias, dolor o disestesias en el hemicuerpo contralateral al sitio de la descarga. Las *sensoriales especiales* incluyen alucinaciones olfatorias (olores extraños), visuales (relámpagos, destellos, manchas), auditivas (zumbidos u otro sonido simple) y gustatorias (sabor extraño sin estímulo).

*Manifestaciones autonómicas.* Se presenta sensación epigástrica, rubor, palidez, sudoración, borborigmos, dilatación pupilar, dolor torácico o abdominal e hipotensión.

*Manifestaciones psíquicas.* Involucran funciones cerebrales superiores y generalmente comprometen también la conciencia, progresando a crisis parciales complejas. Entre ellas tenemos las disfásicas (con trastorno del lenguaje) y las dismnésicas (con trastorno transitorio de la memoria), cognoscitivos, afectivos, ilusiones y alucinaciones estructuradas.

- **Crisis parciales complejas.** Las descargas comprometen por lo general zonas de proyección o de asociación de áreas corticales cerebrales; se expresan en sintomatología conductual, en la cual se altera la conciencia desde el inicio o

inmediato a un síntoma de crisis parcial simple. Pueden entonces presentarse manifestaciones motoras, somatosensoriales o sensoriales especiales, afectivas, viscerales o vegetativas, con o sin automatismos (actividad motora sin propósito claro) simples o muy elaborados. En todos los casos hay perturbación del estado de conciencia y alteración parcial para el recuerdo del episodio. Son ejemplos típicos las crisis de “lo ya visto” (*déjà vu*) o de “lo nunca visto” (*jamais vu*). Dichas crisis se han descrito en el lóbulo temporal y con menor frecuencia en los demás lóbulos cerebrales.

- **Crisis parciales secundariamente generalizadas.** Son crisis que se inician con manifestaciones clínicas focales simples o complejas y luego se generalizan, es decir, que comienzan sin pérdida o alteración de la conciencia y luego se produce pérdida de la misma, con o sin convulsiones.

### CRISIS GENERALIZADAS

- **Crisis tónico-clónicas.** Ocasionadas por descargas paroxísticas hipersincrónicas y generalizadas en la corteza cerebral, comprometen desde el inicio el estado de conciencia, con pérdida de esta. Aparecen por lo general en la infancia o en la adolescencia, son de tendencia heredofamiliar, responden en su mayoría a los anticonvulsivantes y son de buen pronóstico. En algunos pacientes se describen manifestaciones prodrómicas horas o días antes de la crisis, tales como cambios del humor, irritabilidad, distracción, sensación de angustia o temor. Estas manifestaciones generan aislamiento o búsqueda de protección por parte del paciente, pero la mayoría de las veces es sorprendido por el ataque, puede caer y sufrir traumas, quemaduras, inmersión o accidentes graves, según las circunstancias en las que se produzca el evento.

A veces el paciente emite un grito al inicio del ataque (el grito epiléptico), cae al piso y sobrevienen contracciones tónicas, clónicas o tónico-clónicas según la variedad del caso; puede presentarse mordedura de lengua, sialorrea (espuma en la boca), vómito, hipersecreción bronquial, apnea transitoria con cianosis, relajación de esfínteres, elevación transitoria de cifras tensionales, dilatación pupilar y, luego, alteración de la conciencia, desde el estupor profundo y coma postcrítico hasta la agitación psicomotriz transitoria. La duración del ataque es muy variable y va desde segundos hasta minutos. Cuando no cede el ataque pasados cinco minutos de haberse iniciado, cuando se repiten 2 o más crisis sin recuperación de la conciencia entre estas se está frente a una condición muy

grave llamada *status epilepticus* o estado de mal epiléptico, que amerita manejo intensivo integral para evitar daño cerebral irreversible. Se debe recordar que un estado epiléptico no siempre se presenta como una convulsión generalizada, sino que pueden ser convulsiones parciales, síntomas focales y/o sensoriales. Esta emergencia, generalmente se desencadena por suspensión o cambios bruscos de los anticonvulsivantes, uso de drogas, alcohol, trastornos metabólicos, fiebre, infecciones, traumatismos y daños cerebrales (vasculares, tumores).

- **Crisis atónicas o astáticas.** Son crisis generalizadas; en tal sentido, los mecanismos bioquímicos y moleculares son difusos, con distribución amplia en el cerebro, y las descargas son simétricas y bilaterales. Se caracterizan por pérdida brusca del estado de conciencia, con atonía muscular segmentaria (cabeza o miembros) o general, y caída súbita al suelo con serios traumatismos corporales.

**Ausencias típicas.** Estas crisis, también llamadas “pequeño mal”, son generalizadas y se caracterizan por pérdida súbita del estado de conciencia, con interrupción de la actividad consciente y sin actividad muscular convulsiva ni pérdida del control postural. Pueden presentarse las siguientes variantes: afectación de la conciencia solamente, leve componente clónico, componente atónico, componente tónico, automatismos y componente autonómico. El paciente presenta mirada fija, con o sin chasquido o lamido de labios, parpadeo breve, cambios sutiles en la respiración, palidez, ausencia de respuesta al llamado, y luego del ataque no recuerdan lo sucedido, con reinicio a la actividad previa sin malestar alguno postcrítico. La duración del ataque es de segundos, pero puede repetirse muchas veces al día. Los ataques pueden provocarse mediante la hiperventilación en el consultorio del médico. Se inician durante la niñez o en la adolescencia con un pico en la edad escolar, rara vez en edad adulta, naturaleza idiopática, responden bien a ciertos fármacos anticonvulsivantes y tienen buen pronóstico. Rara vez se superponen crisis tónico clónicas ni son reemplazadas por ellas en el tiempo. El electroencefalograma revela un patrón característico de complejos punta onda de 3 c/s generalizado con actividad de fondo normal.

**Ausencias atípicas.** Son crisis generalizadas similares clínicamente a las ausencias típicas, pero el inicio y el final de los episodios no es abrupto y tienen una duración más prolongada. Los cambios en el tono postural son más pronunciados. Se observan, por lo general en la infancia, con encefalopatías de diversa etiología y coexisten con otros tipos de crisis; no tienen buena respuesta a los anticonvulsivantes tradicionales, pero se reportan sin embargo mejores resultados con los fármacos de reciente aparición.

El electroencefalograma muestra paroxismos generalizados diferentes al señalado en las ausencias típicas, y la actividad de fondo es irregular.

- **Crisis mioclónicas.** Se presentan como contracciones musculares bruscas, breves, aisladas o repetidas, que afectan segmentos corporales o todo el cuerpo, provocando incluso caídas estrepitosas. Pueden o no cursar con evidente pérdida de la conciencia. De acuerdo con su naturaleza idiopática o sintomática puede acompañarse con otros tipos de crisis. Responden variablemente a la medicación anticonvulsivante, siendo en algunos casos de muy difícil manejo. El electroencefalograma muestra anormalidades generalizadas, espigas, polipuntas ondas y, en algunos casos, respuesta fotoparoxística.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El síntoma epiléptico es paroxístico, breve, repetitivo y de espectro clínico, muy similar entre una y otra crisis a través del tiempo en la misma persona. Pueden existir algunas variaciones según haya propagación de las descargas epilépticas, combinación de tipos de crisis o avance de la enfermedad subyacente, en caso de existir alguna. El diagnóstico etiopatogénico de las crisis epilépticas en cada individuo debe ser orientado por el análisis del perfil temporal de los síntomas y signos, evidencias de lesiones, presencia de factores de riesgo y otras nociones epidemiológicas en la historia para determinadas enfermedades. El médico debe preguntarse si el síntoma es de naturaleza epiléptica, si es confiable el testimonio del paciente o el testigo y si se trata de una crisis verdadera. Por otra parte, si las crisis se hacen refractarias debe mantenerse siempre la sospecha de otro diagnóstico, y/o pensar en una posible coexistencia de otra condición clínica. Un elevado número de condiciones clínicas puede parecerse a las crisis epilépticas según la edad del paciente y el tipo de crisis a considerar, pero un análisis detallado de las diferencias no es oportuno en esta obra. Algunos trastornos paroxísticos no epilépticos que debemos considerar, son:

*Síncope:* de origen *reflejo vagal* (vasovagal, compresión de seno carotídeo, visceral e hiperventilación), *respiratorio* (maniobra de Valsalva, tos y apnea), *ortostático* (hipovolémico, hemodinámico, neurógeno y medicamentoso) e *isquemia cerebral transitoria*

*Migraña:* con aura o clásica, basilar, con síntomas neurológicos

*Trastornos cinéticos:* tics, espasmo hemifacial, distonías, coreas y mioclonías

*Relacionados con el sueño:* sonambulismo, narcolepsia, cataplejía y enuresis

*Trastornos viscerales:* arritmias cardíacas, problemas gastrointestinales y hepáticos

*Trastornos metabólicos:* hipoglicemia, disfunción tiroidea (hiper o hipotiroidismo)

*Afecciones psiquiátricas:* pánico, somatización, disociación, discontrol episódico y simulación

*Trastornos laberínticos:* vértigo paroxístico benigno, vértigo posicional y enfermedad de Ménière

Los *aspectos diferenciales* a tener en cuenta son el momento de aparición (día o noche), los factores precipitantes (estrés, fatiga, estímulos o posturas), las circunstancias (privación de sueño, fiebre o ayuno), si existe aura y su duración, la duración del episodio, el estado de conciencia, la relación con el sueño y sus etapas, el estado poscrítico y la presencia o no de amnesia poscrítica. Otros aspectos son la historia familiar de epilepsia y el electroencefalograma. En casos muy difíciles podría considerarse la respuesta farmacológica y otras pruebas especiales.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la epilepsia se basa fundamentalmente en la elaboración de una excelente historia clínica. Es importante enfatizar en la historia familiar de crisis epilépticas, enfermedades neurológicas heredofamiliares y período prenatal y perinatal, incluyendo nacimiento, desarrollo psicomotor, aprendizaje, enfermedades de la niñez, traumas encefalocraneanos, exposición a tóxicos y drogas, crianza de cerdos, parasitosis intestinales, enfermedad vascular cerebral, neoplasias y afecciones degenerativas. Debe seguirse de un buen examen físico general y neurológico que ayude en el descarte de condiciones sistémicas subyacentes o una lesión focal del sistema nervioso central. Los procedimientos paraclínicos empleados en el estudio de la epilepsia son, entre otros:

**Electroencefalograma.** Es un método no invasivo que registra la actividad eléctrica neuronal durante o fuera de las crisis. Detecta alteraciones funcionales cerebrales focales o difusas, actividad paroxística focal o generalizada, ayuda a clasificar determinada crisis epiléptica y es útil en el seguimiento de los casos

**Tomografía cerebral (TC).** Tiene buena sensibilidad para diversos tipos de lesiones como tumores, calcificaciones anormales y hemorragias y para ubicación topográfica.

**Resonancia nuclear magnética (RM).** Es de mayor sensibilidad y precisión topográfica anatómica que la TC, sobre todo en malformaciones vasculares, lesiones en la fosa posterior y estructuras subcorticales, microinfartos en sustancia blanca e infartos lacunares). Excelente en el estudio de disgenesias corticales cerebrales y defectos de migración de la sustancia gris durante el desarrollo.

**Arteriografía cerebral.** Es útil si se aprecian malformaciones vasculares o aneurismas en los anteriores estudios, con fines de precisar detalles, confirmar la lesión y su tratamiento (mientras existan posibilidades de solución por angiografía intervencionista, neurocirugía o radioterapia, según el caso).

**Estudio del líquido cefalorraquídeo.** Está indicado ante la sospecha de procesos inflamatorios e infecciosos, agudos o crónicos, enfermedad desmielinizante, parasitarios (como la neurocisticercosis), infiltraciones neoplásicas o procesos degenerativos. El estudio puede incluir pruebas de citoquímica, coloración de Gram, cultivos para bacterias y hongos, análisis inmunológico para despistaje de virus y anticuerpos antitumorales. La solicitud de cualquier estudio debe ser orientada por la historia clínica, y los resultados, ser interpretados a la luz de un conocimiento profundo de la enfermedad sospechada y del contexto clínico del paciente.

## TRATAMIENTO

Es muy importante el control temprano de las crisis epilépticas; por muchas razones fisiopatológicas, psicológicas y sociales se mantiene este principio. Las crisis no tratadas, eventualmente conducen a daño neuronal y deterioro cognoscitivo progresivo, reducción del rendimiento individual y laboral, pérdida de la autoestima, aislamiento social y alteraciones en las relaciones del grupo familiar. El primer paso en la estrategia terapéutica del paciente con epilepsia depende de un diagnóstico preciso. En un paciente con una primera crisis deben descartarse causas subyacentes. Si no se consigue ninguna explicación se recomienda tratar solo si ocurre una segunda crisis, pero depende de las circunstancias del caso. Al iniciar el tratamiento farmacológico, este debe ser acompañado de educación acerca de ciertos cambios en el estilo de vida, hábitos y posibles restricciones que mejoren la acción de los medicamentos y la gracia de mantenerse libre de crisis. Deberá tener un adecuado y regular ritmo del sueño, evitar o minimizar la ingesta de alcohol, aceptar el tratamiento y reducir el estrés. Debe recibir instrucciones sobre los primeros auxilios en caso de crisis,

llevar consigo una identificación de la enfermedad y conocer algunos de los efectos secundarios de los fármacos anticonvulsivantes. Si las crisis no están debidamente controladas debe prohibírsele la conducción de vehículos por un tiempo no menor de tres meses según el caso, así como también deben evitarse ocupaciones o actividades que impliquen riesgo por caídas o lesiones graves personales o a terceros (aviadores, electricistas). Además de los medicamentos, algunos casos requieren psicoterapia de apoyo, terapia ocupacional y eventual reorientación vocacional.

En el *embarazo* es conveniente insistir en la monoterapia, e idealmente su planificación, para poder llevar a cabo el cambio oportuno del antiepiléptico. En principio, todos los antiepilépticos tienen un riesgo aumentado de teratogenicidad, y los que han mostrado menor riesgo son la carbamazepina y la lamotrigina. El ácido valproico por encima de 1.000 mg/día ha arrojado usualmente mayor riesgo de malformaciones del tubo neural. En general se considera que debe continuarse el mismo antiepiléptico que se estaba administrando antes del embarazo, pero con la menor dosis requerida para controlar las crisis. Muchos antiepilépticos tienen interacción con el metabolismo del ácido fólico y la vitamina K que pueden conducir a un defecto del tubo neural y sangrado neonatal; por esta razón se indica el ácido fólico a la dosis de 5 mg VO diarios mínimo 3 meses antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. La vitamina K se usa 4 semanas antes del parto y en el neonato.

El objeto primordial del tratamiento farmacológico es prevenir las crisis con la dosis mínima eficaz y sin alcanzar efectos indeseables. Para reducir los efectos secundarios y la toxicidad sobre el sistema nervioso es preferible, en general, la monoterapia, salvo en casos de difícil control o con crisis mixtas no manejables con un solo fármaco. La duración del tratamiento varía según el paciente, el tipo de crisis y sus causas, pero en general no debe ser menor de dos años, aunque podría ser de por vida en muchos casos. En casos de falta de respuesta a la medicación o politerapia deben determinarse los niveles séricos de los medicamentos. La persistencia de crisis obliga a reconsiderar el diagnóstico y revisar el tratamiento o los factores precipitantes de las crisis. El inicio, aumento, reducción o supresión de cualquier anticonvulsivante, deberá ser gradual.

Los medicamentos antiepilépticos tradicionales, aun los de amplio uso, son los siguientes: fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina, ácido valproico, etosuximida, clonazepam y primidona. En general, algunos de ellos ejercen su actividad por inhibición de los canales de sodio y de calcio

dependientes de voltaje en la membrana neuronal, y por otra parte incrementan la actividad del GABA, el neurotransmisor inhibitor más importante. Los nuevos anticonvulsivantes producidos en la última década son oxcarbazepina, gabapentín, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam, lacosamida, tiagabina, zonisamida, felbamato. La vigabatrina y tiagabina (crisis parciales) incrementan los niveles de GABA, mientras que los otros bloquean los canales de sodio voltaje dependiente y atenúan la actividad neurotransmisora excitatoria del glutamato, como lamotrigina y topiramato. Comparados con los fármacos convencionales, los nuevos antiepilépticos ofrecen un perfil farmacocinético más favorable y mejor tolerabilidad, y pueden usarse en politerapia para crisis refractarias o quizás en monoterapia de inicio.

Muchos factores no relacionados con la eficacia directa del fármaco influyen en su elección ante un paciente con epilepsia, entre otros están edad, género, peso, factores cosméticos, enfermedad preexistente, costo, medicación concomitante, embarazo y preferencias individuales del médico y/o el paciente. La elección del plan terapéutico farmacológico debe sustentarse en un adecuado diagnóstico en el contexto clínico integral y en un análisis de costos y beneficios para el paciente y su grupo familiar. La educación y comunicación continua con el paciente y sus cuidadores son parte fundamental en el éxito de la estrategia terapéutica del paciente con epilepsia. A continuación se hace una breve descripción de los antiepilépticos tradicionales de uso, los más recientes y sus principales indicaciones.

**Fenobarbital.** Es indicado principalmente en crisis parciales simples y tónico-clónicas generalizadas. Cada vez se utiliza menos por sus efectos adversos y la disponibilidad de otros antiepilépticos con mejor perfil de seguridad. Produce sedación, bradipsiquia, cambios de conducta, dermatitis y, raramente inhibición de la médula ósea. Los niveles séricos se incrementan con el ácido valproico, la difenilhidantoína, el cloranfenicol, y disminuyen con el ácido fólico y los cumarínicos. La dosis es de 2 a 5 mg/kg al día, dividida en dos tomas diarias (entre 60 y 200 mg/día). Rango terapéutico: 10-40  $\mu$ /ml.

**Difenilhidantoína.** Posee las mismas indicaciones del fenobarbital. Ocasiona cambios de conducta, bradipsiquia, hiperplasia gingival, linfadenopatías, ataxia, nistagmo y efectos teratogénicos. Los niveles séricos aumentan con la isoniacida y el cloranfenicol, y disminuyen con el fenobarbital, la carbamazepina y el clonazepam. La dosis es de 4 a 7 mg/kg al día, dividida en dos a tres tomas diarias (300-400 mg/día). Rango terapéutico: 10-20  $\mu$ /m.

**Carbamazepina.** Se considera el medicamento de elección en las crisis parciales y en las convulsivas generalizadas, pero especialmente en las crisis parciales complejas. Los efectos adversos son sedación, ataxia, molestias gastrointestinales, dermatitis, inhibición de la médula ósea (aplasia medular) y hepatotoxicidad. Los niveles séricos disminuyen con el fenobarbital y la difenilhidantoína. La dosis es de 10 a 30 mg/kg al día (600 a 1.200 mg/día). Rango terapéutico: 4-12  $\mu$ /ml.

**Ácido valproico.** Se considera el medicamento de elección en las epilepsias generalizadas. Sus indicaciones son las crisis de ausencias típicas o atípicas, mioclonías, crisis parciales complejas y en las generalizadas tónico-clónicas. Produce molestias gastrointestinales, somnolencia, hepatotoxicidad, inhibición de la médula ósea, sobrepeso, caída de cabello. Incrementa los niveles séricos del fenobarbital y la difenilhidantoína. La dosis es de 15 a 60 mg/kg al día (1.000-3.000 mg/día). Rango terapéutico: 50-100  $\mu$ /ml.

**Etosuximida.** Indicado en las ausencias típicas. Sus efectos adversos son somnolencia, molestias gastrointestinales, dermatitis e inhibición de la médula ósea. La dosis es de 20 a 40 mg/kg/día en tres tomas (750-2.000 mg/día).

**Primidona.** Se biotransforma en fenobarbital. Indicado en crisis parciales simples y en las generalizadas tónico-clónicas; algunos la indican en las parciales complejas. Efectos adversos: sedación, cambios de conducta, trastornos gastrointestinales, hipersensibilidad. Dosis: 10 a 25 mg/kg/día hasta 1.500 mg/día en dos o tres tomas. Debe iniciarse con dosis bajas e incrementarse progresivamente. Rango terapéutico: 5-15  $\mu$ /ml.

**Clonazepam.** Indicado en las ausencias típicas y atípicas, en las mioclonías, como terapia coadyuvante en las parciales complejas y otros tipos de crisis generalizadas. Efectos secundarios: reacciones alérgicas, sedación, cambios de conducta, dermatitis, sialorrea, inhibición de la médula ósea. La dosis es de 0.01 a 0.2 mg/kg al día (0.5 a 20 mg/día) repartidos en una a tres dosis. Rango terapéutico: 0.01-0.07  $\mu$ /ml.

**Oxcarbazepina.** Derivada de la carbamazepina, biodisponibilidad oral cercana al 100% y máxima concentración en unas 4 horas, se une en un 40% a las proteínas plasmáticas. Metabolismo primariamente hepático y eliminación renal. Indicada en las crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas. Efectos secundarios: reacciones alérgicas, sedación, fatiga, vértigo, cefalea, molestias gastrointestinales, hiponatremia y ataxia. No interactúa con la warfarina ni

con otros antiepilépticos. Puede reducir, al igual que otros anticonvulsivantes, la eficacia de los anovulatorios. Dosis: en niños es de 10 mg/kg al día, y en adolescentes y adultos se inicia desde 150 mg diarios con incremento progresivo hasta 1200 mg día, divididos en dos o tres tomas.

**Gabapentín.** Es un análogo del ácido gamma-aminobutílico (GABA). Se indica en crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria refractaria, y se puede usar como monoterapia inicial. Su actividad parece estar en relación con el incremento en la liberación de GABA. La absorción oral buena y no se afecta con los alimentos, no se une a las proteínas plasmáticas y su concentración sérica máxima se alcanza a las 3 horas. No se metaboliza en el hígado y no induce ni inhibe el metabolismo de otras drogas. Se elimina por vía renal sin modificaciones. Los efectos adversos son sedación, vértigo, ataxia, fatiga, sobrepeso; raramente el síndrome de Stevens-Johnson, anemia aplásica y hepatitis fulminante. Es muy útil en el dolor neuropático y aún no se recomienda su uso durante el embarazo. La dosis eficaz oscila entre 1.200 a 1.800 mg VO diarios repartidos en tres tomas. Debe iniciarse con bajas dosis e incrementos progresivos.

**Lamotrigina.** Estabiliza la membrana neuronal al actuar sobre los canales de sodio voltaje-sensitivo e inhibe la liberación de aminoácidos neurotransmisores excitatorios como el glutamato y aspartato. Ha resultado eficaz en crisis parciales refractarias, crisis generalizadas tónico-clónicas, ausencias típicas o atípicas, crisis atónicas y mioclónicas. Se ha usado como monoterapia o combinado con otros anticonvulsivantes. Absorción oral casi total, unión a las proteínas plasmáticas en un 50%, metabolizada en el hígado, y tiene excreción renal. Sus niveles plasmáticos son reducidos por el fenobarbital, la difenilhidantoína, la carbamazepina y la prednisona. El ácido valproico eleva los niveles de lamotrigina, y esta, a su vez, disminuye los del ácido valproico. Eleva los niveles de epóxido de carbamazepina (su metabolito tóxico) y la asociación con esta última implica riesgo de toxicidad. Efectos adversos: sedación, insomnio, mareo, cefalea, ataxia, visión borrosa, diplopía, náuseas, astenia, erupción cutánea (causa más común de abandono), Stevens-Johnson y CID. Dosis: incrementos escalonados desde 25 mg/día hasta 200-400 mg/día.

**Topiramato.** Potencialmente útil en cualquier tipo de crisis epiléptica, ha sido indicado como terapia coadyuvante en crisis parciales y secundariamente generalizadas refractarias. Tiene un mecanismo de acción múltiple como

inhibidor de los canales de sodio, modula receptores del GABA y receptores subtipo AMPA del glutamato. Buena absorción oral, los alimentos no la alteran, baja unión a las proteínas plasmáticas, bajo metabolismo hepático y tiene excreción renal. Efectos adversos: bradipsiquia, problemas en atención, disartria, sedación, fatiga, vértigo, parestesias, litiasis renal, fiebre, palpitaciones, artralgias y diarrea. Es teratogénico en animales. Reduce los niveles de difenilhidantoína. La carbamazepina, el ácido valproico y la difenilhidantoína reducen los niveles de topiramato. Disminuye la eficacia de los anovulatorios. La dosis se debe iniciar con 50 mg e ir incrementando progresivamente hasta 400 mg VO diarios en dos tomas.

**Vigabatrina.** Inactiva irreversiblemente la *gaba-transaminasa*, lo que lleva a un aumento del GABA intracerebral. Se indica en las crisis parciales complejas y en los espasmos infantiles. Los efectos colaterales son somnolencia, estupor, ataxia, hiperquinesia, insomnio, aumento de peso y edema facial. La dosis inicial es de 1 g VO día; posteriormente se aumenta 0,5 g diarios semanalmente, hasta la dosis máxima de 3 g diarios.

**Levetiracetam.** Es un derivado del piracetam. Su mecanismo de acción está dado por la unión específica a la proteína sináptica SV2A. Está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales y en epilepsias generalizadas; recientemente se aprobó como monoterapia para este tipo de crisis. Se excreta sin cambios por la orina, por lo que debe ajustarse la dosis en pacientes renales. No requiere titulación y puede iniciarse de una vez la dosis requerida. Sus principales efectos adversos son irritabilidad, somnolencia, astenia, adinamia, mareo y cefalea. El levetiracetam no altera la farmacocinética de otros medicamentos como los anticonceptivos orales, digoxina o warfarina, por eso se considera de elección en pacientes polimedicados; usualmente se inicia con dosis de 1000 mg VO diarios con ascensos progresivos, según el control de crisis, hasta 3.000-4.500 mg/diarios.

**Lacosamida.** Está indicada en el tratamiento de crisis parciales. El mecanismo exacto por el cual la lacosamida ejerce su efecto anticonvulsivante es desconocido. *In vitro* aumenta la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje con la subsecuente estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la descarga neuronal repetitiva. Su unión a proteínas es muy baja (15%), su vida media es de 13 horas y el 95% de su excreción es renal. Dentro de sus efectos adversos se encuentran mareo, ataxia, fatiga, astenia, confusión, irritabilidad y parestesias. Usualmente se

inicia con 50 mg VO diarios, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia se incrementa semanalmente a 100 mg/día. Las dosis de mantenimiento está entre 200 mg-400 mg/día.

## REFERENCIAS

- ADAB N, TUDUR S, VINTEN J, WILLIAMSON P, WINTERBOTTOM J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3):348-358.
- ARAUJO H. Fenómenos paroxísticos no epilépticos. Diagnóstico diferencial. *Memorias de las Primeras Jornadas de la Liga Andina Contra La Epilepsia.* Mérida, Noviembre, 1997.
- ARAUJO H. Prevalencia de trastornos neurológicos en comunidades andinas. Estudio piloto. *Zea. Tesis de grado. Archivos de la Oficina de Postgrado y Biblioteca del IAHULA.* 1987.
- BENBADIS S. Differential Diagnosis of Epilepsy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(4):48-70
- DUNCAN J, SANDER J, SISODIYA S, WALKER M. Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367:1087-1100
- FOUNTAIN N. Choosing among antiepileptic drugs. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(3):121-135
- FRENCH J. Treatment with antiepileptic drugs, new and old. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(4):71-90
- HERMAN S. Classification of Epileptic Seizures. *Continuum Lifelong Learning. Neurol.* 2007; 13(4):13-47
- RUDZINSKI L, SHIH J. The Classification of Seizures and Epilepsy Syndromes. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(3):15-35.
- SENEVIRATNE U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J* 2009; 85:667-673.

# ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) O ICTUS

*Marcos Troccoli  
Alberto Paiva Rivodó*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares agudas del cerebro constituyen la tercera causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados. En Estados Unidos producen 200.000 muertes por año y son la principal causa de discapacidad y la segunda causa de demencia. En los últimos años, su incidencia se ha estabilizado entre 0,5-1 caso por cada 1.000 habitantes. La incidencia es mayor en europeos 1,5 casos por mil y en japoneses 3 por mil por año.

En Venezuela, durante las últimas décadas, las enfermedades cardiovasculares han constituido la principal causa de mortalidad e incapacidad; de manera que superan al cáncer y las enfermedades infecciosas. Durante el período 1996-2000, la tasa de mortalidad por ACV registró un promedio de 33,48 casos por cada 100.000 habitantes con un total de 38.916 defunciones. El riesgo de ACV en una población no seleccionada de 65 a 77 años de edad es del 1% por año. Al comparar estadísticas con las anteriores se observa una gran diferencia que probablemente se explique por el subregistro.

La Organización Mundial de la Salud define al ACV como un disturbio de la función cerebral de desarrollo rápido, con signos clínicos focales, de una duración mayor a 24 horas, que en ocasiones conduce a la muerte, sin otra causa aparente que la de origen vascular.

Cualquier enfermedad neurológica con signos de focalización es digna de tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial del ACV. Las lesiones ocupantes de espacio tienen un curso de evolución insidiosa, deterioro neurológico progresivo e hipertensión endocraneana. Las epilepsias, generalmente no

presentan focalización y las convulsiones solo se ven en el 10% de los ACV. El síndrome de Ménière, caracterizado por vértigo, tinnitus y sordera unilateral, no presenta signos del tallo cerebral. En las crisis de Stokes-Adams ocurre pérdida de conocimiento por una cardiopatía, particularmente por bloqueo aurículoventricular completo. Los ACV se dividen en dos grandes grupos: isquémicos, que constituyen el 80-85% de los casos, y hemorrágicos, el 15-20%.

## ACV ISQUÉMICOS

La isquemia cerebral es causada por una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Si este se prolonga por varios segundos, los síntomas neurológicos focales aparecen casi de inmediato debido al déficit de oxígeno y nutrientes en la región cerebral afectada. La disminución del flujo sanguíneo no puede ser soportada por largo tiempo, debido al limitado depósito de glucógeno de las neuronas. Si el flujo sanguíneo es rápidamente reinstaurado desaparecen las manifestaciones neurológicas sin dejar secuelas, proceso que se conoce como ataque isquémico transitorio (AIT). Si el aporte sanguíneo se mantiene en el tiempo se produce un infarto cerebral isquémico con daño neuronal irreversible. En el área inmediata al vaso obstruido se produce una necrosis irreversible de células neuronales y gliales; alrededor de esta área se establece una zona de “penumbra isquémica” donde solo hay disfunción neurológica debido al edema cerebral; esta área debe ser la meta terapéutica, pues el daño es reversible.

La isquemia, provoca la entrada de sodio a las células nerviosas, este arrastra su equivalente en agua, produciéndose edema intracelular o citotóxico; a medida que aumenta el volumen de agua por la falla de energía se incrementa la presión intracraneal. La isquemia también produce daño de las células endoteliales, que permite la salida de proteínas y macromoléculas hacia el espacio intersticial, esto aumenta la osmolalidad del tejido cerebral (de 310 a 350 mosm/Kg) y la consiguiente atracción de agua y edema vasogénico; este edema acompañante de la isquemia cerebral progresa en 3 a 4 días tras el infarto, hecho que deteriora más aún las funciones neurológicas. Si el edema cerebral no es controlado, el aumento progresivo de la presión intracraneal puede llevar a la herniación transtentorial, enclavamiento y muerte.

La *enfermedad vascular cerebral aterosclerótica* (ACV aterotrombótico) representa alrededor del 55% de los ACV y afecta las grandes y medianas arterias extra e intracraneales. La lesión vascular consiste en una aterosclerosis con

depósitos de fibrina y agregado plaquetario que conduce a la trombosis e infarto cerebral, por lo general “blanco”, aunque puede ocurrir una transformación hemorrágica en un 10 a 15% de los pacientes por la reperfusión del tejido necrosado. En el 60% de los casos, el cuadro clínico va precedido de signos neurológicos ligeros o, sencillamente, ataques isquémicos transitorios. La duración para establecerse el cuadro es variable, de horas a días (trombosis en evolución). Muchas veces, el deterioro, relativamente rápido, del paciente, depende más del edema cerebral citotóxico que del infarto en sí. En un principio se encuentra flaccidez muscular, hiporreflexia osteotendinosa y reflejos patológicos (Babinski); posteriormente, en semanas a meses, aparece hipertonia muscular, hiperreflexia osteotendinosa y clonus. *Cuando el ACV tiene una instalación insidiosa (en semanas) se debe sospechar de una lesión ocupante de espacio (LOE).*

La *enfermedad vascular cerebral embólica* representa el 15% de los ACV; uno de cada 6 pacientes con ACV es de origen embólico. Este ACV se debe al enclavamiento de émbolos sanguíneos fibrinoplaquetarios en las arterias cerebrales, procedentes de los grandes troncos arteriales o del corazón por arritmias (fibrilación auricular), infarto reciente del miocardio, valvulopatías, prótesis valvulares, endocarditis y miocardiopatías dilatadas. Se manifiesta con un déficit neurológico súbito y posible pérdida del conocimiento, sin síntomas premonitorios. Puede haber convulsiones en el 20% de los casos. El émbolo, generalmente se aloja en la bifurcación de una arteria, y la isquemia puede llevar a un infarto rojo hasta en un 40%. La embolia se puede repetir de un 0.5 a 1% diario en las primeras dos semanas.

La *enfermedad vascular cerebral por otras causas* representa el 5% de todos los ACV. Puede ser por malformaciones vasculares, uso de anticoagulantes, discrasias sanguíneas, traumatismos craneoencefálicos, trombosis de los senos venosos, neoplasias, enfermedad inflamatoria de arterias y venas (vasculitis), angiografía cerebral, cirugía cardíaca, estados de hipercoagulabilidad adquiridos y congénitos, denominados trombofilias (síndrome anticuerpos antifosfolípidos, presencia del factor V Leiden, deficiencias de proteína C, S y antitrombina III) y, finalmente, las causas idiopáticas o criptogénicas.

De acuerdo con su evolución los ACV isquémicos se dividen en los siguientes tipos:

1. Ataque isquémico transitorio. El déficit neurológico desaparece en un lapso menor de 24 horas; un 20% de los ACV isquémicos trombóticos está precedido de estos ataques

2. ACV en evolución. La deficiencia neurológica progresa y se agrava en los tres primeros días
3. Déficit neurológico isquémico reversible (DNIR). Las manifestaciones neurológicas duran más de 24 horas y se resuelven en un período de tres semanas
4. ACV menor. Evento cerebrovascular isquémico focal, con un 80% de recuperación en un período de tres semanas
5. ACV completo. El déficit neurológico es completo y permanente.

El ACV isquémico, desde el punto de vista de su causa o su mecanismo de producción, se clasifica en varios subtipos según un ensayo clínico conocido como TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*): ACV por enfermedad de grandes vasos, macroangiopatía o aterotrombótico, ACV por enfermedad de pequeños vasos (microangiopatía o ACV lacunar), ACV por cardioembolia, ACV de causa específica inusual y ACV de causa indeterminada.

#### **ACV por enfermedad de grandes vasos, macroangiopatía o aterotrombótico.**

Existen dos criterios:

1. *Ateroesclerosis de grandes vasos con insuficiencia vascular distal.* Las características clínicas son AIT previo, en el mismo territorio, historia de enfermedad aterosclerótica, inicio gradual o en “escalera” y soplo carotídeo. La angiografía cerebral o duplex carotídeo demuestran oclusión o estenosis lineal > 50% ipsilateral al infarto. La TC/RM revela cambios de hipodensidad correspondiente a las arterias cerebrales mayores (infartos en zonas “frontera”).

2. *Ateroesclerosis de grandes vasos con embolia arteria-arteria.* Las características clínicas son historia de enfermedad aterosclerótica, inicio súbito, soplo carotídeo y ausencia de una fuente mayor de cardioembolia. La angiografía cerebral o duplex carotídeo muestran oclusión o estenosis lineal >50% y/o ulceración >2 mm de profundidad, ipsilateral al infarto. La TC/RM revela cambios de hipodensidad en territorios superficiales, correspondientes a la arteria cerebral ipsilateral.

**ACV por enfermedad de pequeños vasos, microangiopatía o ACV lacunar.** Los criterios clínicos son historia de hipertensión y/o diabetes mellitus y presentación clínica consistente con uno de los síndromes lacunares reconocidos

(hemiparesia motora pura, hemiparestesia sensitiva pura, ACV sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y síndrome de disartria-mano torpe). La angiografía cerebral o duplex carotídeo no demuestra estenosis significativa, estenosis lineal <50% y/o ulceración <2 mm ipsilateral. La TC/RM revela infartos pequeños, <2 cm en el territorio profundo de una arteria penetrante, en concordancia con la clínica.

**ACV por cardioembolia.** Los criterios consisten en la presencia de una o más fuentes cardíacas de embolia de alto riesgo: fibrilación auricular, aleteo auricular, nodo sinusal enfermo con o sin valvulopatía, prótesis valvulares (aórtica o mitral), infarto del miocardio de cara anterior en las seis semanas previas, aneurisma o zona acinética de la pared del ventrículo izquierdo, trombos murales, miocardiopatía idiopática dilatada, endocarditis bacteriana, prolapso de la válvula mitral, embolización paradójica por cortocircuitos de derecha a izquierda (previa demostración de trombosis venosa profunda de los miembros inferiores). Las características clínicas son déficit neurológico súbito y máximo al inicio, ausencia de AIT previo y alteración de la conciencia. La imagen vascular es similar a la descrita en el ACV lacunar. La TC/RM puede revelar infartos en el territorio de una arteria cerebral, infartos en múltiples localizaciones o infarto hemorrágico.

**ACV de causa específica inhabitual.** Los ACV son por causas menos comunes como: hipoperfusión sistémica, disección arterial, displasia fibromuscular, trombosis venosa cerebral, vasculitis, síndromes de hipercoagulabilidad, migraña, drepanocitosis y policitemia.

**ACV de causa indeterminada.** Se incluyen aquí los pacientes:

1. Con una evaluación inadecuada, especialmente de estudios auxiliares
2. Presencia de dos o más mecanismos posibles de producción de ACV, pero que no se logra discernir cuál de ellos es el implicado
3. Pacientes en quienes, tras una exhaustiva investigación no se encuentra una causa del ACV

## SÍNDROMES NEUROVASCULARES

En los pacientes con ACV, el examen físico general y neurológico debe hacerse exhaustivamente. De igual manera, hacer hincapié en buscar pulsaciones

arteriales anormales en la cabeza y el cuello, soplos craneanos o carotídeos; anomalías vasculares de la retina, presiones sanguíneas desiguales en los miembros superiores, hipertensión o hipotensión postural, producción de síntomas por inclinación de la cabeza (reflejo del seno carotídeo hipersensible o compresión de la arteria vertebral por osteofitos) y, finalmente, arritmias cardíacas.

**Ataque isquémico transitorio.** Se debe a microémbolos provenientes de trombos y ateromas de las arterias intra o extracraneales o a ciertas alteraciones hemodinámicas. Las manifestaciones clínicas dependen del territorio vascular comprometido: la arteria carótida puede originar síntomas de cefalea frontal, amaurosis fugaz por isquemia retiniana transitoria, paresia y parestesia contralateral con disfasia o afasia, y el territorio vertebrobasilar, cefalea occipital, caídas repentinas, diplopía, trastornos del campo visual, ataxia, disartria y disfagia. Es importante recordar que puede ocurrir cualquier síntoma o signo, siempre de carácter reversible, en un lapso menor de 24 horas y que generalmente dura de 5 a 20 minutos.

**Arteria carótida interna.** La oclusión de esta arteria, generalmente de origen aterosclerótico, produce hemiparesia, hemiparestesia o hemianestesia contralateral con desviación conjugada de la mirada hacia el lado de la lesión; además, afasia de Broca o global (si compromete el hemisferio dominante). Algunos síntomas muy importantes son la ambliopía monocular por obstrucción de la arteria retiniana o la hemianopsia homónima por lesión de la vía óptica. A este cuadro se le denomina *ataque hemisférico*. La auscultación del cuello puede revelar un soplo de alta tonalidad sobre la arteria carótida.

**Arteria cerebral anterior.** Esta arteria irriga el lóbulo frontal, cuerpo calloso, brazo anterior de la cápsula interna y el núcleo caudado. La oclusión de este vaso produce una hemiparesia contralateral a predominio crural, y si es en el hemisferio dominante, afasia expresiva (motora). Cuando la obstrucción compromete ambas arterias se producen signos piramidales bilaterales y parapléjia; asociados frecuentemente a un síndrome complejo neuropsiquiátrico con trastornos de la conducta, como abulia, bradipsiquia, mutismo, ecolalia, reflejo de succión, rigidez e incontinencia urinaria.

**Arteria cerebral media.** Este vaso irriga el lóbulo frontal (cara lateral e inferior), lóbulos parietal y temporal, además de la ínsula. Mediante las ramas perforantes irriga los núcleos basales (putamen, globo pálido y núcleo caudado),

brazo anterior de la cápsula interna y las radiaciones ópticas. El cuadro clínico incluye hemiparesia y hemiparestesia contralateral a predominio braquiofacial, afasia (hemisferio dominante) y anosognosia. Un hallazgo importante es una hemianopsia homónima.

**Arteria cerebral posterior.** Esta arteria irriga la corteza de los lóbulos temporal y occipital (área visual), brazo posterior de la cápsula interna, los núcleos grises del mesencéfalo (núcleo rojo, núcleo de Luys, sustancia negra y sustancia reticular; además el núcleo del III par). Las ramas tálamo perforantes y las tálamogenuculadas irrigan el tálamo. Se distinguen 3 grupos de síndromes, a saber:

1. *Anterior proximal.* Se pueden encontrar manifestaciones como hemiparesia, hemianestesia y pérdida sensorial (profunda y cutánea) contralateral; parálisis oculomotora, síndromes extrapiramidales (hemibalismo, hemiataxia y temblor de acción). Cuando se compromete el tálamo hay parálisis de la mirada vertical, desviación forzada de los ojos hacia abajo, miosis, ausencia de reflejo fotomotor y ptosis palpebral homolateral. El *síndrome de Weber* consiste en una parálisis del III par con hemiplejía contralateral.
2. *Corticales.* Puede cursar con una hemianopsia homónima o cuadrantanopsia, anomia (incapacidad para reconocer el nombre de los objetos) y trastornos de la memoria.
3. *Occipitales.* Cuando es bilateral produce ceguera de ambos ojos de tipo cortical (compromete la visión central). La lesión del área calcarina unilateral ocasiona pérdida de la visión central parcial y escotomas centrales homónimos.

**Arterias vertebrales.** Estas arterias irrigan la cara lateral del bulbo y la cara inferior del cerebelo a través de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA). El cuadro clínico es muy variado; a muchos de ellos se les asigna con el nombre del autor que los describió. Desde el punto de vista clínico es importante reconocer las manifestaciones más resaltantes. Puede haber alteraciones de los pares craneales del IX al XII, disfunción cerebelosa, déficit sensitivo motor y signos piramidales. Existen características distintivas de la irrigación vertebrobasilar.

1. Menor flujo sanguíneo (1/5 del flujo sanguíneo cerebral, comparado con 2/5 de cada arteria carótida)
2. Más territorio irrigado por arterias penetrantes

3. Arterias bilaterales (vertebrales y espinales anteriores) se unen para formar arterias únicas más grandes ubicadas en la línea media
4. Mayor frecuencia de anomalías congénitas, arterias hipoplásicas y persistencia en el adulto de patrones fetales arteriales y comunicaciones
5. La geometría del origen de las arterias vertebrales difiere de las arterias del sistema carotídeo. Las vertebrales tienen una emergencia en ángulo de 90° y son mucho más delgadas; mientras que las ramas de la carótida interna son una continuación en 180° y es casi del mismo tamaño
6. Existe una rica red colateral en el cuello proveniente del tronco tirocervical y de la arteria carótida externa.

Los *síntomas* más notables del compromiso vértebrobasilar son náuseas, vómitos, vértigo repentino, disfonía, disfagia, diplopía y pérdida del gusto. Los *signos* que se pueden encontrar son hemiparesia contralateral que respeta la cara, alteración de los movimientos de la lengua ipsilateral, trastornos de la sensibilidad contralateral y ataxia ipsilateral. El *síndrome de Wallenberg* (Tabla 48) consiste en hemianestesia de la cara, parálisis palato-faríngeo-laríngeo, síndrome cerebeloso y síndrome de Horner del lado de la lesión, con hemianestesia contralateral; se presenta cuando ocurre un infarto de la porción tegmental lateral del bulbo. La causa más común es obstrucción de la arteria vertebral intracraneal o una de sus ramas, la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA).

TABLA 48. SÍNDROME DE WALLEMBERG

<i>Síntomas generales</i>	<i>Signos ipsilaterales</i>	<i>Signos contralaterales</i>
Mareos y vértigo	Disminución de la sensibilidad al dolor	Disminución de la sensibilidad al dolor
Dolor facial	y temperatura en la cara	y temperatura en tronco y miembros
Dificultad para sentarse sin ayuda, tendencia a la lateralización	Síndrome de Horner Ataxia de los miembros	
Ronquera	Parálisis laríngeo	
Disfagia	Parálisis faríngeo	

**Arteria basilar.** Este vaso irriga la protuberancia y la cara superior del cerebelo. El cuadro clínico incluye sordera ipsilateral, vértigo, tinnitus, vómitos y lenguaje farfullante. Los signos más notables son nistagmo, trastornos de la motilidad y sensibilidad contralateral, ataxia cerebelosa ipsilateral, parálisis de los movimientos conjugados de la mirada lateral y síndrome de Horner. La lesión bilateral de la protuberancia ocasiona un estado de coma, cuadriplejía, descerebración y miosis. La lesión cerebelosa produce nistagmo, ataxia y desviación forzada de los ojos hacia el lado opuesto de la lesión.

**Síndrome de engavetamiento (locked-in syndrome).** Se presenta cuando ocurre un infarto extenso bilateral del puente en su porción paramediana y anterior debido a un trombo o émbolo de la arteria basilar. El paciente presenta una severa parálisis facial y de los miembros (cuadriplejía) y solo es capaz de mover los ojos hacia arriba y abajo para comunicarse (deseferentación).

#### **Síntomas que sugieren localización vertebrobasilar**

1. Vértigo y mareos
2. Diplopía u oscilopsia
3. Inestabilidad para caminar y ataxia
4. Debilidad y parestesia bilateral
5. Debilidad o parestesias alternas (cruzadas)
6. Hemianopsia o defecto bilateral de los campos visuales
7. Cefalea occipital, base del cuello u hombro
8. Tinnitus o pérdida auditiva, de inicio agudo
9. Disestesia de un lado de la cara

#### **Signos que sugieren localización vertebrobasilar**

1. Nistagmo horizontal o vertical
2. Parálisis de los nervios craneales 3°, 4° o 6°.
3. Oftalmoplejia internuclear
4. Desviación ocular no conjugada

5. Hipoestesia en la cara (territorio del 5° par)
6. Parálisis facial periférica
7. Ataxia de la marcha o miembros
8. Hemianopsia
9. Defecto bilateral de los campos visuales
10. Signos sensitivos o motores cruzados o bilaterales
11. Parálisis facial, faríngea o lingual bilateral.

## DIAGNÓSTICO

Es importante destacar el papel fundamental de la historia clínica en el diagnóstico de un ACV; se debe recoger, bien sea directamente con el paciente o a través de los familiares. Para confirmar y precisar el diagnóstico clínico es importante hacer los siguientes exámenes auxiliares:

1. Exámenes de rutina: hematología completa, creatinina, glicemia, electrolitos, pruebas de funcionalismo hepático, TP, TTP, plaquetas y examen de orina
2. Electrocardiograma: para detectar, particularmente fibrilación auricular y bloqueos. El *ecocardiograma transtorácico*, y en casos seleccionados el *transesofágico*, se usan para identificar crecimiento de cavidades cardíacas, valvulopatías, comunicación interauricular o interventricular, trombos intracavitarios y aneurismas ventriculares
3. Radiografía del tórax
4. Tomografía axial computarizada (TC) del cráneo sin contraste. El método de elección no es invasivo y altamente demostrativo de lesiones intracerebrales. Recordemos que antes de las 24 horas de iniciado el evento puede no evidenciarse la lesión. Sin embargo, ese tiempo sirve para diferenciar los ACV isquémicos de los hemorrágicos. Se recomienda repetir una TC de control a las 72 horas de iniciado el evento para precisar la lesión ya establecida; sin embargo, si las condiciones del paciente se deterioran, hay que hacerla antes. La TC practicada en los primeros días de un ACV isquémico evidencia la progresión del edema cerebral. La RM, particularmente con la técnica *Flair* y difusión, es superior a la TC para detectar un ACV isquémico antes de las 24 horas, especialmente si las lesiones están localizadas en el tallo cerebral.

5. Angiografía cerebral. La angiorresonancia arterial y venosa es de extraordinario valor para detectar estenosis de la arteria carótida interna, vasculitis intracraneal, aneurismas, MAV, disección arterial, ACV en pacientes jóvenes o de etiología incierta.
6. Otros procedimientos. Están orientados a determinar lesiones arteriales en los vasos supraaórticos por medio del ultrasonido duplex. La oclusión de vasos intracraneales puede evidenciarse por el Doppler transcraneal. El electroencefalograma se practica en caso de convulsiones o si se plantea el diagnóstico diferencial con una encefalitis herpética. La punción lumbar se reserva para aquellos casos con sospecha de meningitis o hemorragia subaracnoidea. Un resumen de la evaluación diagnóstica aparece en las (Tablas 49 y 50).

TABLA 49. SECUENCIA DIAGNÓSTICA DE UN PACIENTE CON PROBABLE ACV

Diagnóstico clínico del ACV Diagnóstico diferencial entre isquemia y hemorragia Diagnóstico de la localización de la lesión y la gravedad del paciente Diagnóstico de la causa o mecanismo de producción del ACV
---

TABLA 50. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INMEDIATOS DE UN PACIENTE CON CLÍNICA DE ACV ISQUÉMICO AGUDO

<b>TODOS LOS PACIENTES</b>
TC cerebral (RM en centros calificados) Electrocardiograma y Rx de tórax Química sanguínea: glicemia, urea, creatinina, electrolitos Hematología completa, PT, PTT, INR
<b>PACIENTES SELECCIONADOS</b>
Pruebas de función hepática Pruebas toxicológicas y alcoholemia Prueba de embarazo PL (sospecha de hemorragia subaracnoidea con TC negativa) Saturación de oxígeno o gases arteriales Electroencefalograma (sospecha de convulsiones) Ecocardiograma Eco duplex de vasos supraaórticos

## TRATAMIENTO

Debido a que el cerebro no se puede reparar con neuronas funcionales, sino a expensas de tejido cicatricial fibroglíótico, la prevención primaria es trascendental para evitar los ACV. Es importante controlar los factores de riesgo ya mencionados, y en aquellos pacientes en que se determinen hay que usar los antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel, indobufeno o dipiridamol). Estas sustancias reducen el riesgo de un 12 a 19%, y si se produce el ACV es de menor severidad y letalidad. La dosis de aspirina es de 100 a 325 mg VO diarios; clopidogrel, 75 mg VO OD; indobufeno, 200 mg VO OD y el dipiridamol (siempre combinado con otros antiagregantes), 75 mg VO BID. El clopidogrel solo ha demostrado ser muy efectivo. Los antiagregantes se pueden emplear en la fase aguda del ACV si no hay contraindicaciones o se ha usado la fibrinólisis con el activador tisular del plasminógeno.

En caso de *fibrilación auricular no reumática o prótesis valvulares*, para prevenir los fenómenos tromboembólicos cerebrales se usa la anticoagulación; inicialmente con heparina y luego warfarina sódica, controlada con el INR entre 2-3; algunos autores recomiendan iniciar la warfarina en las primeras 72 horas y otros al 7º día. En pacientes con fibrilación auricular para prevención de ACV cardioembólico se recomienda también el dabigatran, a la dosis de 150 mg BID. Un esquema de las medidas de prevención primaria y secundaria del ACV aparece en las tablas 51 y 52.

TABLA 51. PREVENCIÓN PRIMARIA

FACTORES DE RIESGO	OBJETIVO	ESTRATEGIA
Hipertensión arterial mm de Hg	TA <130/80	Modificación de estilo de vida Medicamentos preferiblemente IECAs
	Colesterol <200 mg/dl	
	LDL: 0-1 factor de riesgo para EAC LDL <160 mg/dl.	
Dislipidemia	Dos o más factores de riesgo para EAC y riesgo a 10 años de 10-20% LDL < 130 mg/dl, opcional LDL < 100 mg/dl.  EAC o riesgo equivalente de EAC LDL < 100 mg/dl, opcional < 70 mg/dl.	
	Triglicéridos < 150 mg/dl	

ACV isquémico previo	Evitar recurrencia	Antiagregantes plaquetarios: aspirina o clopidogrel si hay intolerancia a la aspirina y/o varios factores de riesgo
ACV cardioembólico previo	Anticoagulación INR 2-3. Válvula protésica mecánica INR: 3-4	Dosis ajustada de warfarina Dabigatran: 150 mg VO BID
Estenosis carotídea sintomática	Endarterectomía carotídea o tratamiento antiagregante plaquetario	Cirugía* si la estenosis es de 70-99 % en pacientes menores o AIT en los últimos 6 meses. Estenosis entre 50-69% Y cirugía en casos seleccionados. Estenosis <50% antiagregantes. ATCP en pacientes de alto riesgo, estenosis en sitios inaccesibles a la cirugía o reestenosis tras la endarterectomía

**Abreviaturas:** TA: tensión arterial en mm de Hg. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. FE: fracción de eyección. FA: fibrilación auricular. INR: razón internacional normalizada. HbA1c: hemoglobina glicosilada. IMC: índice de masa corporal. CA: circunferencia abdominal. EAC: enfermedad arterial coronaria.

TABLA 52. PREVENCIÓN SECUNDARIA

FACTORES DE RIESGO	OBJETIVO	ESTRATEGIA
Hipertensión arterial mm de Hg	TA <130/80	Modificación de estilo de vida. Medicamentos preferiblemente IECAs
Dislipidemia	Colesterol <200 mg/dl LDL: 0-1 factor de riesgo para EAC LDL <160 mg/dl. Dos o más factores de riesgo para EAC y riesgo a 10 años de 10-20% LDL < 130 mg/dl, opcional LDL < 100 mg/dl. EAC o riesgo equivalente de EAC LDL < 100 mg/dl, opcional < 70 mg/dl. Triglicéridos < 150 mg/dl	Dieta. Estatinas y/o fibratos

ACV isquémico previo	Evitar recurrencia	Antiagregantes plaquetarios: aspirina o clopidogrel si hay intolerancia a la aspirina y/o varios factores de riesgo
	Anticoagulación INR 2-3.	Dosis ajustada de warfarina
ACV cardioembólico previo	Válvula protésica mecánica INR: 3-4	Dabigatran: 150 mg VO BID
		Cirugía* si la estenosis es de 70-99% en pacientes con ACV menores o AIT en los últimos 6 meses.
Estenosis carotídea sintomática	Endarterectomía carotídea o tratamiento antiagregante plaquetario	Estenosis entre 50-69% Y cirugía en casos seleccionados. Estenosis <50% antiagregantes. ATCP en pacientes de alto riesgo, estenosis en sitios inaccesibles a la cirugía o reestenosis tras la endarterectomía

**Abreviaturas:** TIA: ataque isquémico transitorio. ATCP: angioplastia transluminal carotídea percutánea. \* La cirugía debe ser hacerse en un centro con experiencia que tenga un porcentaje de complicaciones perioperatorias <6%.

En la fase inicial del ACV isquémico se produce un área de muerte neuronal, alrededor de la cual queda una zona hipoperfundida (*penumbra isquémica*) eléctricamente silente, y que apenas recibe el flujo sanguíneo suficiente para mantener las neuronas vivas. El mayor propósito del tratamiento precoz del ACV es la resucitación de la penumbra isquémica.

## MEDIDAS GENERALES

1. Hospitalizar los pacientes en centros donde exista un equipo móvil de ictus o una Unidad de ictus. Los pacientes deben recibir una atención protocolizada por un personal adiestrado en el manejo de este tipo de patología. Deben ser monitorizados en la etapa aguda para optimizar una adecuada ventilación, función cardiovascular, temperatura corporal y niveles de glicemia. *Las unidades de ictus salvan vidas y disminuyen discapacidades*
2. Mantener la posición supina con la cabeza elevada a 30°. Evitar posturas del cuello que dificulten el retorno venoso
3. Aplicar gasas húmedas en los ojos, si no existe buen reflejo corneal, o usar lágrimas artificiales en gotas para evitar la ulceración de la córnea

4. Movilizar periódicamente al paciente para evitar las úlceras de decúbito. Son útiles para este fin el colchón antiescaras y las cremas protectoras de la piel
5. Promover el control de esfínteres y cambio frecuente de pañales en pacientes con hemiplejías. Colocar sonda vesical para el control de la diuresis y evitar el efecto irritativo de la orina en pacientes con alteraciones de la conciencia por períodos prolongados
6. Iniciar la alimentación con sonda nasogástrica si luego de 24 a 48 horas el paciente no deglute. La gastrostomía precoz es útil cuando se prolonga la incapacidad para deglutir o el nivel de conciencia no se restablece
7. Iniciar rehabilitación precoz con ejercicios pasivos diarios desde la cama. Cuanto más tardía sea la rehabilitación, peor es el pronóstico
8. Mantener una orientación diaria mediante la radio, TV o calendarios. Recordar periódicamente al paciente el sitio donde está y la fecha. El enfermo afásico debe estimularse con delicadeza, señalándole objetos y establecer una comunicación, sobre todo para ofrecerle sus exigencias. Es sumamente útil un programa de reeducación del lenguaje con el foniatra
9. Evitar la trombosis venosa de los miembros inferiores con compresión neumática intermitente; en su defecto vendajes o medias antitrombóticas y masajes periódicos

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1. Hipoglicemia. Se debe diagnosticar y tratar prontamente con solución glucosada al 50%: 50 ml EV
2. Convulsiones. Se controlan con diazepam y difenilhidantoína
3. Hipertensión arterial. Se debe bajar en forma lenta y progresiva en la *primera semana* del ACV. Si es hipertenso, las cifras deben llevarse a 170-180/95-100 mm Hg, y si es normotenso entre 130-140/80-90 mm Hg. En vista de que la “penumbra isquémica” pierde la autorregulación, y de que la perfusión cerebral depende de la presión arterial media, en las *primeras 48 horas* no se debe descender la TA por debajo de 200/110 mm. En caso de ser sostenida por encima de 220/120 mmHg, usar el labetalol, 10 mg EV STAT, y de no haber respuesta, doblar la dosis cada 10 minutos hasta un máximo de 160 mg. Si la diastólica es mayor de 130 mmHg se indica de entrada nitroprusiato de sodio. Si el paciente ha recibido rt-PA se debe mantener la TA < de 180/110 mmHg (Tabla 53)

4. Hidratación. Se usa la solución salina 0.9% e insistir en no sobrehidratar al paciente porque se fomenta el edema cerebral. La cantidad recomendada es de 1.500 ml en 24 horas. Suministrar la cantidad necesaria de potasio para cubrir las necesidades diarias y reponer el déficit de este electrólito como soluciones de KCl diluidas en los frascos de suero
5. Osmoterapia. Se usa para el edema cerebral con hipertensión endocraneana severa. Este se controla con manitol a la dosis de 100 ml al 18% cada 4-6 horas. Otro método para el edema cerebral es la hiperventilación del paciente hasta reducir la PaCO<sub>2</sub> alrededor de 30 mmHg
6. Anticoagulantes a dosis antitrombóticas. Se deben iniciar dentro de las primeras 48 horas tras un infarto cerebral. Debe hacerse profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar en pacientes de alto riesgo de trombosis e insistir en la deambulación precoz. Se usa preferiblemente alguna de las siguientes: enoxapatina: 40 mg/día SC; dalteparina: 5.000 U SC OD; fondaparinux: 2.5 mg/día SC o heparina: 5.000 U SC cada 12 horas
7. Neuroprotectores. Hasta ahora, ninguno de estos agentes ha demostrado ser útil en el ACV isquémico agudo en seres humanos. Una de las medidas más efectivas de neuroprotección es mantener la glicemia del paciente dentro de los límites normales en la fase aguda del ACV isquémico
8. Trombolíticos. En pacientes con ictus isquémico agudo se recomienda el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) con la condición de que sea en las primeras 3 a 4.5 horas del inicio de los síntomas de un ACV isquémico, confirmado con TC cerebral, en pacientes mayores de 18 años de edad y con niveles de tensión arterial menores de 180/110 mmHg. Se debe evitar en caso de historia de sangrado, cirugía mayor reciente, hipertensión arterial no controlada e infartos multilobares. No se debe usar en caso de infartos con poca repercusión clínica. Los trombolíticos producen hemorragias cerebrales importantes en un 6% de los pacientes. La dosis es de 0,9 mg/kg, hasta un máximo de 90 mg; 10% en bolus y el resto en 60 minutos EV. No se debe administrar heparina ni aspirina en las siguientes 24 horas.
9. Estatinas. Actualmente se recomiendan por tiempo prolongado para la prevención primaria y secundaria de eventos aterotrombóticos debido a que reducen el tamaño de la placa de ateroma, aun con niveles de colesterol promedio normal. Disminuyen la incidencia de ACV por sus efectos

farmacoprotectores: mejoran la función vasomotora endotelial, aumentan la actividad fibrinolítica de las células endoteliales, reducen el potencial trombogénico, disminuyen la actividad de las plaquetas, monocitos y macrófagos, descienden la proteína C reactiva y reducen la proliferación de las células del músculo liso. Las que han demostrado beneficio empleadas diariamente y por tiempo prolongado so: simvastatina (20-40 mg/día), pravastatina (40 mg/día) y atorvastatina (20-40 mg/día).

TABLA 53. TRATAMIENTO DE LA HTA EN EL ACV ISQUÉMICO

NIVEL DE TA (mm Hg)	TRATAMIENTO
<b>Paciente no elegible para Terapia trombolítica</b>	
Sistólica <220 Diastólica <120	Observación, a menos que exista daño de otros órganos: disección aórtica, IM, edema pulmonar agudo, encefalopatía hipertensiva. Tratar otros síntomas de ACV: cefalea, dolor, agitación, náuseas y vómitos. Controlar la hipoxia, HEC, convulsiones e hipoglicemia
Sistólica >220 Diastólica 121-140	Labetalol 10-20 mg EV en 1-2 min. Puede repetirse o doblar c/10 min, máximo 300 mg o nicardipina 5 mg/hora EV; puede aumentarse 2.5 mg/hora cada/5 min hasta un máximo 15 mg/hora. Objetivo disminuir la TA en 10-15%
Diastólica>140	Nitroprusiato 0,5µg/kg/min en infusión. Objetivo bajar la TA 10 a 15%
<b>Paciente elegible para terapia trombolítica Pre-tratamiento</b>	
Sistólica > 185 Diastólica >110	Labetalol o nitro pasta 1-2 pulg. Si no se controla y mantiene la TA en niveles deseados no usar rTPA

<b>Durante y después Del tratamiento</b>	
	Control de la TA c/15 min x 2 horas, luego, c/30 min x 6 horas. Luego c/hora x 16 horas
Diastólica >140	Nitroprusiato en infusión EV
Sistólica >230 Diastólica 121-140	Labetalol en dosis crecientes, primero en bolus inicial y luego goteo 2-8 mg/min, o nicardipina EV. Si fallan pasar a nitroprusiato
Sistólica 180-230 Diastólica 105-120	Labetalol EV

**Obstrucción de la arteria carótida interna.** La lesión se debe demostrar con el Eco-duplex o mediante la angiografía carotídea. Si el paciente es asintomático o la intervención quirúrgica está contraindicada se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios. Pacientes sintomáticos que tengan una estenosis mayor del 50% se deben anticoagular por 6 semanas y luego practicar una endarterectomía para extraer las placas ateromatosas ulceradas. Aun cuando es controversial, pacientes asintomáticos con más del 70% de obstrucción deben ser considerados para intervención quirúrgica.

**Embolismo cerebral.** El tratamiento de elección es el uso de anticoagulantes indefinidamente como prevención secundaria. La anticoagulación con warfarina se pospone por 5 a 7 días, a pesar del riesgo del embolismo recurrente. Si ocurre una transformación hemorrágica se difiere la anticoagulación por 8 a 10 días más. La heparina se debe dar en infusión continua a la dosis de 1.200 U por hora con una supervisión estrecha del TTP de 1.5 a 2 del control (la heparina de bajo peso molecular es de más fácil uso y ocurren menos sangrados). La warfarina se inicia junto con la heparina con 5 mg VO OD la heparina se suspende hasta alcanzar un INR de 2 a 3; cuando existe una prótesis valvular mecánica y embolismos arteriales se lleva el INR de 3 a 3.5.

**PRONÓSTICO DEL ACV.** Existen varias escalas que permiten predecir la evolución de los pacientes que han sufrido un ACV isquémico. A continuación,

una guía que permite al clínico responder a las preguntas del paciente y sus familiares acerca de las posibilidades de recuperación.

1. Hemiplejía más depresión de la conciencia, sobre todo en pacientes mayores de 70 años, se asocia con una mortalidad aproximada de 40%
2. El inicio súbito de un déficit neurológico máximo, que persiste por 72-96 horas, generalmente significa que la función normal no regresa
3. Si hay algún movimiento en la pierna durante la primera semana, la probabilidad de que el paciente vuelva a caminar por su cuenta es de un 80%.
4. Si no hay una significativa función motora distal en la mano durante la primera semana, la probabilidad de que la mano recuperará las funciones para llevar a cabo actividades que requieran alto nivel de destreza, es de un 20%

## ACV HEMORRÁGICO

**Hemorragia intracerebral espontánea (HIC).** El ACV hemorrágico representa el 20% de los ACV y está relacionado en un 70% con la hipertensión arterial. Afecta las arteriolas de pequeño calibre. La lesión arterial consiste en una degeneración hialino fibrosa (lipohialinosis) con formación de microaneurismas llamados de Charcot-Buchard; estos, al romperse pueden producir hemorragias intracerebrales. Las arterias más comprometidas son las perforantes del polígono de Willis y las cerebrales adyacentes: anterior, media, posterior y basilar. Las estructuras anatómicas que se lesionan con más frecuencia son las de la cápsula interna y el putamen en un 60%; luego le siguen la sustancia blanca, el tálamo, el cerebelo y la protuberancia. La hemorragia, muchas veces hace efecto de masa, desplaza las estructuras cerebrales y ocasiona herniación del cerebro e hipertensión endocraneana, que puede evolucionar rápidamente al coma y muerte. Otras veces irrumpe en los ventrículos.

El ACV hemorrágico tiene por lo general un inicio súbito, una evolución gradual que puede llevar al coma en minutos a horas y ocurre en un individuo previamente despierto y en actividad. Frecuentemente hay cefalea, vómitos y pérdida brusca del conocimiento. No tienen AIT previos. La mortalidad es del 70% en el primer mes. Los signos de mal pronóstico son deterioro de la conciencia al inicio (Glasgow <9 puntos), volumen del hematoma (>49 ml), drenaje del hematoma a los ventrículos, ausencia de deglución, retinopatía hipertensiva severa, hemiplejía completa y signo de Babinski.

En la mayoría de los casos, cuando la HIC es pequeña (<25 ml), mediana (25-45 ml) o grande (>45 ml), el diagnóstico diferencial con el ACV isquémico desde el punto de vista clínico no es posible; de manera que para un diagnóstico seguro es necesario la TC cerebral sin contraste. La TC precoz revela zonas hiperdensas en cualquiera de las cinco regiones: lobar, lenticulocapsular, tálamo, cerebelo o tallo cerebral. El tratamiento es de soporte y dirigido a prevenir y tratar las complicaciones. Frecuentemente los pacientes deben recibir osmoterapia con manitol (100 ml al 18% cada 4-6 horas), para combatir el edema cerebral, que se identifica por el deterioro de la conciencia en ausencia de condiciones médicas que lo expliquen.

### INDICACIONES DE CIRUGÍA

1. Considerar la craneotomía si hay deterioro de la conciencia: Glasgow <8
2. Si la HIC es superficial (<1 cm de la superficie) y no llega a los ganglios basales profundos
3. Si la HIC está localizada en el cerebelo: HIC >3 cm
4. Si se desarrolla una hidrocefalia aguda, está indicado el drenaje ventricular

### CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA

1. Pacientes con hematoma <17 ml y déficit mínimo de la conciencia
2. Pacientes con déficit grave y prolongado (Glasgow <4)
3. Hemorragias profundas

**Hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurismas saculares.** Ocupa el cuarto lugar de los ACV, con una frecuencia del 5%. Estos aneurismas son pequeños sáculos que resultan de un defecto del desarrollo de la túnica media y elástica de las arterias; su tamaño oscila entre 2 mm y 3 cm de diámetro, y en un 95% se localizan en las bifurcaciones del compartimiento anterior de las arterias del polígono de Willis. La ruptura de un aneurisma ocasiona hemorragia subaracnoidea aunque esta puede también ser producida por traumatismos craneoencefálicos, uso de anticoagulantes, malformaciones arteriovenosas, neoplasias cerebrales, coagulopatías y aneurismas micóticos de la endocarditis. Los factores de

riesgo son hipertensión arterial, tabaquismo, edad (alrededor de los 50 años), género (más frecuente en mujeres), raza negra, abuso del alcohol, uso de anticonceptivos orales y estimulantes del SNC.

Estos pacientes se pueden quejar de cefalea crónica y, según su localización, condicionar síntomas premonitorios: cefalea centinela, parálisis del motor ocular común (aneurisma en la unión de la comunicante posterior con la carótida); paresias de uno o ambos miembros inferiores (aneurisma de la comunicante anterior); hemiparesia y afasia (aneurisma de la cerebral media); amaurosis (aneurismas en el origen de la arteria oftálmica).

El cuadro clínico de la hemorragia subaracnoidea consiste en una cefalea terebrante severa de aparición súbita que se desencadena con cualquier esfuerzo como el coito o defecación y se produce una alteración variable del nivel de conciencia y rigidez de nuca. Generalmente no hay focalización neurológica, y cuando existe se explica por espasmo vascular o compresión de una arteria por un hematoma.

La confirmación diagnóstica en los casos con sospecha clínica requiere inmediatamente una TC cerebral sin contraste; su sensibilidad es de 92% en las primeras 24 horas de iniciada la cefalea. Cuando el paciente se presenta con una historia sugestiva de HSA y la TC es negativa, se recomienda practicar una punción lumbar para buscar sangre en el LCR. Típicamente, una punción traumática muestra un aclaramiento de la sangre en el cuarto tubo de recolección del líquido. Lo característico es la xantocromía, que aparece a las 4 horas de instalada la HSA, llega al máximo a la semana y desaparece aproximadamente a las 3 semanas. Se debe hacer un análisis espectrofotométrico para evidenciarla. El método más útil para establecer el diagnóstico de los aneurismas intracraneales es la angiografía cerebral, la cual debe hacerse en las primeras 24 horas de instalada la HSA si las condiciones del paciente lo permiten. Si el enfermo llega después de 24 horas se solicita la angiografía a las 2 semanas. La escala de Hunt-Hess se usa para clasificar el estado clínico y el riesgo quirúrgico de los pacientes con HSA (Tabla 54). El riesgo quirúrgico aumenta con el grado de severidad clínica, indicadora de la evolución neurológica.

TABLA 54. ESCALA DE HUNT-HESS

Grado	Clínica
I	Asintomático o cefalea leve
II	Cefalea leve o moderada, rigidez de nuca con o sin déficit de nervios craneales
III	Confusión, letargo o déficit focal leve
IV	Estupor y/o hemiparesia
V	Coma y/o postura de descerebración

### TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE UN ANEURISMA SACULAR

1. Aislar al paciente en cuarto oscuro, libre de ruido y, de ser posible, ingresarlo en un área especializada o UTI. Evaluación neuroquirúrgica urgente
2. Evitar la tos y todo esfuerzo
3. Evitar el estreñimiento con laxantes
4. Sedar con barbitúricos o diazepam
5. Mantener el equilibrio del medio interno: hematocrito, sodio, glicemia. Si se presentan convulsiones, tratarlas con difenilhidantoína (15 mg/kg como dosis inicial a pasar EV en media hora; luego, 100 mg cada 8 horas de mantenimiento). Descender 10%-20% la tensión arterial con respecto a los niveles de ingreso
6. Usar la nimodipina para prevenir el vasoespasma a la dosis de 60 mg VO o sonda nasogástrica cada 4 horas, durante 6 semanas
7. Practicar cirugía. La tendencia es hacer la cirugía precoz en pacientes con grados 1-3 en la escala de Hunt-Hess. Los objetivos de la cirugía son la exclusión del aneurisma por vía endovascular para preservar el flujo sanguíneo y minimizar la manipulación cerebral. La cirugía precoz por craneotomía también reduce el riesgo de resangrado y permite al cirujano remover la sangre subaracnoidea para disminuir el riesgo de vasoespasma; pero con mayor morbilidad neurológica. La instalación de un catéter en uno de los ventrículos cerebrales (derivación ventricular) es necesaria en pacientes con hidrocefalia aguda e hipertensión endocraneana demostrada por la clínica (deterioro de la conciencia) y la TC cerebral.

## REFERENCIAS

- ADAMS HP JR. ET AL: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38: 1655.
- ALBERS GW ET AL. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008; 133: 630S
- AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Antithrombotic therapy and Prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. Evidence-based clinical practice guideline. *Chest*. 2012; 141 (2\_suppl).
- DEL ZOPPO, GJ ET AL: Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; 40:2945.
- EASTON JD ET AL. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*. 2009; 40:2945.
- ELCO W, KALLMES D, MANNO E, FULGHAM J, PIEPGRAS D. Subarachnoid hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 550-559.
- FISHER M, DÁVALOS A, ROGALEWSKI A, SCHNEIDER A, RINGELSTEIN E, RÜDIGER SCHÄBITZ W. Toward a Multimodal Neuroprotective Treatment of Stroke. *Stroke*. 2006; 37; 1129-1136.
- GOLDSTEIN LB ET AL: Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1583.
- GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A Statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40:994-1025.
- GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: A Guideline for Health care Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41:2108-2129.
- GUIDELINES FOR THE PRIMARY PREVENTION OF STROKE. A Guidelines for Health care Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:227-276.

- MORGENSTERN LB ET AL: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011; 42: e23.
- PÉREZ-GÓMEZ F, ET AL. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. *JACC* 2004; 44 (8): 1-10.
- TELLERÍA-DÍAZ A. Tratamiento e indicadores pronósticos del paciente con hemorragia intracerebral espontánea. *Rev Neurol*. 2006; 42: 341-349.
- UPDATE TO THE AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008; 39:1647.

## MIASTENIA GRAVE

*Luisa Fernanda Guzmán Molano*

### INTRODUCCIÓN

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad que predomina en ciertos grupos musculares y típicamente fluctúa en respuesta al reposo y al esfuerzo físico. El defecto de la transmisión neuromuscular se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los receptores para la acetilcolina (anti-AChR) en las terminaciones postsinápticas de la placa motora, donde bloquean directamente y disminuyen dichos receptores. Estos anticuerpos son positivos en un 80-85% de los pacientes con miastenia grave generalizada y en un 30-50% con miastenia ocular. También es posible encontrar anticuerpos *anti-tirosina quinasa* músculo específico (Anti-MuSk).

La miastenia grave es una enfermedad rara con una incidencia de 200-400 casos por 1.000.000, con una prevalencia de 0,5 a 5 por 100.000 habitantes y 2/3 de los pacientes son mujeres. Tiene dos picos de incidencia: el primero entre la segunda y tercera década de la vida, y el segundo entre la sexta y séptima década. Puede haber una miastenia neonatal transitoria, que dura de una a seis semanas, en hijos de madres con esta enfermedad, debido al paso transplacentario de los anti-AChR. Hasta un 75% de los pacientes pueden tener una alteración tímica, un 85% hiperplasia linfocelular del timo, generalmente en pacientes jóvenes y, un 15% con timoma, usualmente en pacientes mayores de 50 años; en estos casos, cuando los síntomas de la miastenia son mínimos o la debilidad está limitada a los músculos extraoculares, la timectomía ofrece mejoría en alrededor de un 65% de los pacientes.

La miastenia grave se caracteriza por exacerbaciones y remisiones parciales y periódicas. El comienzo suele ser insidioso y a veces subagudo, precipitado por una enfermedad o estrés. El antecedente de fatiga muscular fácil que se recupera con el reposo debe hacer pensar en la enfermedad, y puede coexistir,

circunstancialmente, con otras enfermedades como el hipertiroidismo, polimiositis, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clasificación según la severidad y extensión de la miastenia grave, según la Fundación Clínica Americana de Miastenia grave (2000) (Tabla 55).

TABLA 55. SEVERIDAD Y EXTENSIÓN DE LA MIASTENIA GRAVE

<b>Clase I</b>	Ocular
<b>Clase II</b>	Leve generalizada
<b>Clase IIa</b>	Predominantemente músculos axiales y extremidades
<b>Clase IIb</b>	Predominantemente músculos orofaríngeos o músculos respiratorios
<b>Clase III</b>	Moderada generalizada
<b>Clase IIIa</b>	Predominantemente músculos axiales y extremidades
<b>Clase IIIb</b>	Predominantemente músculos orofaríngeos o músculos respiratorios
<b>Clase IV</b>	Severa generalizada
<b>Clase IVa</b>	Predominantemente músculos axiales y extremidades
<b>Clase IVb</b>	Predominantemente músculos orofaríngeos o músculos respiratorios (amerita gastrostomía)
<b>Clase V</b>	Amerita intubación

Los músculos que inicialmente se afectan son los oculares extrínsecos; le siguen, en orden de aparición, los extensores del cuello, la cintura escapular y la cadera, los lumbares y los proximales de los miembros superiores e inferiores. La debilidad y fatiga presentan variaciones diurnas que se agravan con el ejercicio y mejoran con el reposo. Los pacientes pueden levantarse en la mañana sin fatiga ni debilidad, pero en el transcurso del día posterior a las actividades reaparecen los síntomas. Los pacientes pueden presentar aumento de los síntomas con el estrés emocional, las infecciones, enfermedades sistémicas, el embarazo, la menstruación, el calor y con medicamentos que alteran la transmisión neuromuscular (ver más adelante).

Los síntomas iniciales comprometen los músculos oculares en un 85% de los pacientes; un 80% de estos desarrollan miastenia grave generalizada. El compromiso de los músculos oculares origina diplopía y ptosis palpebral, dando al rostro la peculiar “facie inexpresiva”. La afectación de los músculos de la faringe y laringe ocasionan dificultad para la deglución y el lenguaje. La asfixia y la aspiración de alimentos en el momento de deglutir son complicaciones graves e indican una enfermedad avanzada. Raramente, los pacientes con miastenia grave se inician con afectación respiratoria, sin otros síntomas característicos de la enfermedad, la mayoría de estos pacientes cursan con debilidad bulbar (voz nasal, disfagia y disartria) y compromiso ocular.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la miastenia grave se basa fundamentalmente en la historia clínica y los hallazgos neurológicos. La confirmación se logra mediante el uso de fármacos (cloruro de edrofonio), pruebas inmunológicas, electrofisiología y la TC del tórax para descartar la presencia de un timoma.

**Clínica.** Después de haber indagado sobre los síntomas y el examen neurológico, se deben hacer las pruebas de fatigabilidad muscular, que consisten en maniobras que mantienen ciertos músculos en contracción sostenida para desencadenar la debilidad.

1. Mirada sostenida hacia arriba (30-60 s). Aumenta la ptosis y muestra debilidad del músculo recto medio
2. Abducción sostenida de los brazos (120 s). El paciente no puede mantener los brazos arriba o se hace evidente la debilidad

3. Elevación sostenida de una pierna mientras el paciente está acostado (90s). El paciente no puede mantener la pierna arriba o se hace evidente la debilidad
4. Levantarse de una silla sin usar los brazos de forma repetida (más de 20 veces). Se presenta fatiga después de varios intentos
5. Contar en voz alta (1 hasta 50). Progresivamente aumenta la disartria.

**Prueba farmacológica con el cloruro de edrofonio.** Este fármaco es un inhibidor de la *acetilcolinesterasa*, lo cual permite que las moléculas de acetilcolina tengan una difusión más amplia y prolongada en la hendidura sináptica. La prueba consiste en la administración de edrofonio para verificar si hay mejoría de la debilidad. Su acción comienza a los 30 segundos y dura entre 5 y 10 minutos. La dosis inicial es de 2 mg EV; si se logra una mejoría de la fuerza muscular se considera positiva; de lo contrario se administran 8 mg y se esperan 5 a 10 minutos para definir el resultado. Los efectos adversos consisten en sialorrea, diaforesis, náuseas, dolor abdominal, fasciculaciones, bradicardia y síncope. La presencia de bradicardia e hipotensión son infrecuentes y usualmente se resuelven con el reposo en posición supina, de no recuperarse se utiliza atropina a la dosis de 0.4 a 2 mg EV.

## PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

1. Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (de unión o ligadura). Este anticuerpo es el más utilizado para el diagnóstico de la miastenia grave. En general, una concentración elevada con clínica de miastenia hacen el diagnóstico; sin embargo, los títulos normales no la descartan. Se encuentran hasta en un 85% de los pacientes con miastenia generalizada y en un 55% con miastenia ocular.
2. Anticuerpos *antitiroso quinasa* músculo específico (MuSK). Esta es una proteína presente en la unión neuromuscular con su rol fundamental en el agrupamiento de los receptores de acetilcolina. Aproximadamente un 40% de los pacientes con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina negativos, tienen positivos los anticuerpos anti-MuSK.
3. Anticuerpos contra músculo estriado. Se asocian frecuentemente con timomas y son positivos en un 75% a 80% de los pacientes con timoma y miastenia grave; también pueden encontrarse en pacientes sin timoma, sobre todo en ancianos.

**Pruebas electrofisiológicas.** Las pruebas del estímulo repetitivo y la electromiografía de fibra única, son los dos estudios para confirmar el diagnóstico de miastenia grave.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento consiste en recuperar la actividad muscular del paciente; debe ser individualizado según la severidad de la miastenia y la existencia de otras enfermedades autoinmunes. Es fundamental conocer los medicamentos que exacerban los síntomas.

**Tratamiento farmacológico de los síntomas.** Se usan los inhibidores de la *colinesterasa* como el bromuro de piridostigmina, el bromuro de neostigmina y el cloruro de ambenonio. El más utilizado es el bromuro de piridostigmina (Mestinon) a la dosis inicial de 30-60 mg cada 4 a 6 horas con ajustes según la respuesta; dosis por encima de 120 mg cada 4 horas no son efectivas y conducen a efectos adversos serios. Las dosis del bromuro de neostigmina es de 15 mg cada 4 a 6 horas; la de cloruro de ambenonio es de 5-25 mg 3 a 4 veces al día, máximo 200 mg/día. Es importante recordar que estos fármacos no afectan la progresión de la enfermedad ni previenen que un paciente con debilidad bulbar severa experimente empeoramiento de los síntomas que lleven a una crisis miasténica. Los efectos muscarínicos son las reacciones adversas más frecuentes (cólicos, diarrea, secreciones nasales y bronquiales, taquicardia, náuseas y vómito).

**Tratamiento contra la respuesta inmune.** El objetivo de este tratamiento es inducir la remisión de los síntomas de la forma más oportuna posible. El mantenimiento de la remisión se acompaña de la disminución gradual de los medicamentos a través del tiempo y tratar de utilizar la dosis mínima posible que controle los síntomas. Existen terapias a corto plazo (plasmaféresis e inmunoglobulina G humana) y a largo plazo (tímectomía, corticoesteroides, mofetilo de micofenolato, azatioprina, ciclosporina, tacrolímús y ciclofosfamida).

**Plasmaféresis.** Se usa en tres situaciones: 1. Pacientes que experimentan un empeoramiento súbito de los síntomas, incluyendo la crisis miasténica; 2. Tratamiento previo a cirugía, frecuentemente tímectomía, para producir una rápida mejoría y reducir la morbilidad perioperatoria; y 3. En combinación con altas dosis de prednisona como estrategia para prevenir la exacerbación inducida por los esteroides. Generalmente se hacen cinco cambios (3 a 4 L por cambio), en 10 a 14 días.

**Inmunoglobulina G humana.** Las indicaciones de la inmunoglobulina son las mismas que las de plasmaféresis; además se utiliza en pacientes con empeoramiento de los síntomas de moderados a severos, principalmente cuando hay compromiso de los músculos orofaríngeos o respiratorios. La dosis inicial es de 2 g/kg administrados entre 2 a 5 días, que puede ser 1 g/kg/día durante 2 días o 0.5 g/kg/día durante 4 días, o 0.4g/kg día durante 5 días. La dosis de mantenimiento varía entre 0.5 g/kg a 1 g/kg mensual hasta la mejoría de los síntomas.

**Timectomía.** La única indicación absoluta de timectomía es la presencia de timoma. También como opción terapéutica en los pacientes con anticuerpos anti-AChr positivos, miastenia generalizada e inicio de la enfermedad antes de los 50 años. La timectomía en estos pacientes aumenta la posibilidad de remisión espontánea o mejoría.

**Corticoesteroides.** Se considera la principal terapia de mantenimiento. La prednisona es el medicamento de primera elección; se indica en pacientes cuando los síntomas generalizados u oculares no se controlan adecuadamente con los inhibidores de la *colinesterasa*. Por lo general se inicia con dosis bajas de 15-20 mg/día; luego, se incrementan 5 mg cada 3 días hasta la remisión (usualmente 60-80 mg/día). Se espera que la remisión ocurra entre el primero y sexto mes del tratamiento. Posteriormente se hace un descenso gradual para encontrar la dosis mínima que controle los síntomas y, según su evolución, se puede suspender. La otra opción es iniciar con dosis altas de prednisona a 60-80 mg/día, con cambio a 1.5 mg/kg interdiario cuando haya respuesta adecuada y, luego, descenso gradual. Recordemos que con este esquema puede existir un empeoramiento de los síntomas en un tercio de los pacientes, por lo que es preferible hospitalizarlos la primera semana o administrar concomitantemente inmunoglobulina o plasmaféresis.

**Micofenolato de mofetilo.** Es uno de los más utilizados por su eficacia y pocos efectos colaterales; se usa para disminuir las dosis de corticoesteroides o como terapia única inmunomoduladora. La dosis usualmente es de 1 g cada 12 horas hasta un máximo de 3 g diarios. Su uso prolongado se ha asociado a un aumento de neoplasias.

**Azatioprina.** También se usa con frecuencia para disminuir las dosis de corticoesteroides en pacientes que permanecen dependientes a dosis moderadas o altas con inadecuada respuesta o, en algunas ocasiones, como agente inmunomodulador independiente. Los estudios indican que tienen una

efectividad del 70 al 90%, pero sus efectos se observan lentamente en 12 meses. Se inicia a la dosis de 50 mg VO día, y si no se presentan efectos adversos se aumentan gradualmente 50 mg por semana hasta alcanzar 2-3 mg/kg/día.

**Ciclosporina.** También se utiliza para disminuir la dosis de corticoesteroides y usualmente cuando no ha habido tolerancia o respuesta a la azatioprina. La dosis inicial es de 4-6 mg/kg/día dividida en 2 tomas y de mantenimiento entre 2-4 mg/kg/día. El efecto benéfico se espera entre 1 a 2 meses de iniciada la terapia. El *tacrolimús* se usa a la dosis de 0.07 a 0.1 mg/Kg al día.

**Ciclofosfamida.** Se reserva para pacientes con miastenia grave generalizada refractaria a la terapia convencional. Se usan pulsos mensuales de 500 mg/m<sup>2</sup>.

El tratamiento farmacológico debe ser iniciado según la clínica del paciente, severidad y comorbilidades. En general debe iniciarse con inhibidores de la *colinesterasa* con aumento de la dosis hasta el control de los síntomas; cuando no hay respuesta a una dosis adecuada o se presentan efectos adversos se inicia la prednisona 1 mg/kg/día. Los pacientes con síntomas que afectan los músculos orofaríngeos o respiratorios deben recibir plasmaféresis o inmunoglobulina G humana, junto con corticoesteroides. Los enfermos con miastenia ocular pura pueden ser tratados con dosis bajas de prednisona (30-40 mg/kg/día). Cuando se alcanza la remisión de los síntomas se disminuye la dosis a días alternos (15-20 mg). El micofenolato o la azatioprina se pueden adicionar de forma temprana a los corticoesteroides en pacientes con enfermedad moderada a severa o en quienes tienen una respuesta incompleta al tratamiento con dosis altas de esteroides.

## CRISIS MIASTÉNICA

Se define como debilidad severa con insuficiencia respiratoria que requiere técnicas no invasivas como el BIPap y fisioterapia pulmonar, antes de llegar a la intubación orotraqueal. Se estima que 1 de cada 5 pacientes con miastenia presentará una crisis miasténica en el curso de su enfermedad. En la mayoría de los casos se puede identificar un factor desencadenante como infecciones pulmonares, broncoaspiración, procedimientos quirúrgicos, inicio de dosis altas de corticoesteroides, disminución rápida de inmunomoduladores o exposición a fármacos que incrementan la debilidad como los aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, lidocaína, quinina, cloroquina, fenotiazinas, fenitoína, litio, betabloqueadores, benzodiazepinas y corticoesteroides. Durante estas crisis se puede indicar la plasmaféresis o la inmunoglobulina G humana.

## CRISIS COLINÉRGICA

Los agentes anticolinesterasa, en dosis muy altas pueden producir intoxicación con efectos de tipo muscarínico (como cólicos abdominales, vómitos, diarrea y exceso de secreción bronquial) y nicotínicos (como debilidad o parálisis de los músculos voluntarios y espasmo bronquial). Los efectos nicotínicos se pueden confundir con una crisis miasténica; la diferenciación de ambos procesos es importante para decidir una conducta acertada. La reanimación respiratoria inmediata debe ir acompañada de la interrupción de los medicamentos anticolinesterasa y efectuar una prueba con cloruro de edrofonio, 1 a 2 mg IM, o de neostigmina, 0.5 mg IM; un empeoramiento de la fuerza muscular indica una crisis colinérgica, mientras que la mejoría orienta a una crisis miasténica. En caso de demostrarse una crisis colinérgica con una severa acción muscarínica, el tratamiento se basa en sulfato de atropina, 0.5 mg EV cada 5 minutos según a la respuesta del paciente.

## REFERENCIAS

- BERSHAD E, FEEN E, SUAREZ J. Myasthenia Grave Crisis. *Southern Medical Journal*. 2008; 101(1):63-69.
- JANI-ACSADI A, LISAK R. MYASTHENIA GRAVE. *Current Treatment Options in Neurology*. 2010; 12:231-243.
- KIM JY, PARK KD, RICHMAN D. Treatment of Myasthenia Grave Based on Its Immunopathogenesis. *J Clin Neurol*. 2011; 7:173-183.
- MERIGGIOLI M. MYASTHENIA GRAVE: Immunopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2009; 15(1):35-62.
- PHAN SJ ET AL. Mycophenolato mofetil in myasthenia gravis: The answering questions. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 14: 2545.
- ROWIN J. Approach to the patient with suspected Myasthenia Grave or ALS: a Clinician's Guide. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2009; 15(1):13-34.
- SCHERER K, BEDLACK R, SIMEL D. Does This Patient Have Myasthenia Grave. *JAMA*. 2005; 293(15):1906-1914.

- 
- VERNINO S. Paraneoplastic Disorders Affecting the Neuromuscular Junction or Anterior Horn cell. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2009; 15(1):132-146.
- WOLFE G, GROSS B. Treatment Review and Update for Myasthenia Grave. *Journal of Clinical Muscular Disease.* 2004; 6(2):54-68.
- ZINMAN L ET AL. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2007; 68:837.



# TEMBLORES

Hilarión Araujo Unda

## INTRODUCCIÓN

Los temblores son trastornos motores caracterizados por movimientos oscilatorios rítmicos, alternantes e involuntarios de uno o más segmentos corporales. Se originan por contracciones musculares involuntarias alternantes o sincrónicas de músculos agonistas y antagonistas. Los temblores se clasifican según su etiología, la parte del cuerpo afectada, frecuencia y amplitud de la oscilación y según las circunstancias de aparición o momento clínico de presentación. En líneas generales todos los temblores tienden a desaparecer con el sueño y pueden afectar en forma aislada o en conjunto la cabeza (mandíbula, cara, lengua y paladar), la extremidad superior (hombros, codos, muñecas o dedos), tronco y extremidades inferiores (cadera, rodilla, tobillo y dedos). La frecuencia del temblor puede ser medida con un instrumento denominado acelerómetro, y se clasifica en alta (más de 7 Hz o ciclos por segundo); mediana (alrededor de 4 a 7 Hz) y baja (menos de 4 Hz). Cuando los temblores surgen como consecuencia de problemas SNC se les llama centrales, como el temblor esencial o el cerebeloso, y cuando derivan de mecanismos fuera de él se les llama periféricos, como el relacionado con lesiones en los nervios periféricos o el temblor fisiológico.

En la etiología de los temblores se involucran *trastornos hereditarios* o transmitidos por los genes, como el temblor esencial y la enfermedad de Wilson; *afecciones degenerativas* con lesiones estructurales y funcionales progresivas e irreversibles observados en las atrofas primarias cerebelosas o de múltiples áreas; *idiopáticas*, como la enfermedad de Parkinson; *autoinmunes* como la esclerosis múltiple y *enfermedades metabólicas o endocrinas* como el hipertirodismo y el feocromocitoma. Existen temblores secundarios a enfermedades infecciosas, tumorales, traumáticas, vasculares, fármacos (uso o retirada de ellos), tóxicos, y neuropatías periféricas. Otros temblores observados son el fisiológico (fatiga, estrés y ansiedad), ortostático, psicogénico, el rubral o de “Holmes” y el distónico.

Una buena historia clínica del paciente, el perfil temporal del temblor, el registro de antecedentes familiares patológicos, hábitos psicobiológicos, factores de riesgo y la exclusión de procesos infecciosos o enfermedades sistémicas, orientan la etiopatogenia del temblor. Desde el punto de vista clínico o circunstancia que desencadena el temblor, se describen los temblores de reposo, de acción o postural y cinético; en ciertas afecciones, los pacientes pueden exhibir un temblor mixto. Cuando el temblor se presenta durante acciones muy puntuales se le llama temblor de tarea específica, por ejemplo, con la escritura o al hablar.

**Temblor de acción.** Aparece durante la contracción voluntaria de los músculos esqueléticos y se clasifica en postural y cinético.

*Temblor postural.* Aparece cuando una parte del cuerpo es mantenida contra la gravedad, como ocurre en el temblor esencial, que se observa en los brazos y dedos cuando estos se mantienen extendidos. Puede verse en el temblor fisiológico exagerado, el temblor esencial y los estados avanzados de la enfermedad de Parkinson; también el asociado a distonías, fármacos y polineuropatías.

*Temblor cinético.* Ocurre durante movimientos voluntarios guiados, tal como escribir o tratar de tocarse la nariz con un dedo, como el observado en pacientes con lesiones cerebelosas, en el temblor distónico y en la esclerosis múltiple.

**Temblor intencional.** Se produce durante un movimiento voluntario guiado visualmente y se incrementa en amplitud al acercarse al objetivo, como temblor por lesiones cerebelosas o rubrotalámicas, esclerosis múltiple, enfermedad vascular cerebral, neoplasias y enfermedades degenerativas y heredofamiliares.

**Temblor de reposo.** Ocurre en segmentos corporales totalmente relajados, generalmente en los miembros, como el temblor “cuentamonedas” o “hacer píldoras” de la enfermedad de Parkinson y algunos parkinsonismos secundarios.

## TEMBLOR POSTURAL

Es el más frecuente de los trastornos del movimiento; se estima una prevalencia de 1% en la población general y hasta más del 4% en mayores de 40 años. El ejemplo clásico de esta forma de temblor es el temblor esencial.

*Temblor esencial (TE).* Es de causa aún desconocida y se puede acompañar de temblor cinético. Se produce por un desequilibrio funcional en las conexiones de los circuitos cerebelosos, los núcleos olivares inferiores y la vía dentorubrotalámica como parte de un oscilador central que es modificado

por estructuras periféricas. Estudios anatomopatológicos recientes señalan un proceso neurodegenerativo del cerebelo y sus conexiones, pérdida neuronal, gliosis, neuronas en torpedo e inclusiones parecidas a los cuerpos de Lewy. Aparece insidiosamente en el adulto, aunque puede iniciarse a cualquier edad (niñez, adolescencia e incluso en la vejez). Generalmente se inicia alrededor de los 45 años y afecta cualquier género y raza. Existe un patrón hereditario autosómico dominante y en el 60% de los casos existe una historia familiar de TE. Casi siempre afecta las manos, aunque también puede comprometer cabeza, cara, voz, tronco y rara vez los miembros inferiores. Solo un bajo porcentaje de estos pacientes solicita atención médica; un eventual deterioro funcional con impacto estético o en las actividades de la vida diaria, laboral, lo impulsan a buscar ayuda profesional. Constituyen factores de peor pronóstico, el inicio en edad avanzada, deterioro cognitivo y la presencia de signos cerebelosos leves.

*Los criterios internacionales del diagnóstico principales son:*

a. Temblor de acción bilateral de manos y antebrazos b. Ausencia de otros signos neurológicos (excepto rueda dentada) c. Puede existir temblor cefálico pero sin distonía. *Criterios Diagnósticos Secundarios:* a. Más de 3 años de duración. b. Historia familiar positiva c. Mejoría con la ingestión de alcohol étílico.

Debe pensarse en diagnósticos diferentes al TE si existe temblor unilateral con bradicinesia, rigidez o temblor en reposo (Parkinson); si existe alteración en la marcha (parkinsoniana, parética o cerebelosa); si hay temblor cefálico con distonía; si presenta temblor focal distónico; si aparece de modo súbito o rápido y si recibe medicamentos tremorígenos. Son factores agravantes del temblor postural las emociones fuertes (miedo, ira, estrés), fatiga física, hipoglicemia, tirotoxicosis, feocromocitoma y algunos fármacos como los broncodilatadores (betaestimulantes), anticonvulsivantes (valproato de sodio), litio, neurolépticos típicos a atípicos, antidepressivos tricíclicos, anfetaminas, té, café y chocolate.

Para el tratamiento del TE se han usado técnicas de *biofeedback* que han sido modestamente exitosas en casos leves. El uso de muñequeras o utensilios pesados en las manos durante ciertas actividades como escribir o comer, pueden reducir la amplitud del temblor. El tratamiento farmacológico del temblor postural consiste inicialmente en betabloqueadores de receptores beta 2 periféricos como el propranolol, 10 a 20 mg/día VO (mañana y tarde) y titulado cada semana, hasta 320 mg diarios según respuesta. Están contraindicados en pacientes asmáticos, deprimidos, con insuficiencia cardíaca, diabéticos y con arteriopatía obstructiva. El metoprolol es útil

cuando existen antecedentes de broncoespasmo. El temblor de la voz y el cefálico suelen ser refractarios. Una eficacia antitremorígena similar se logra con primidona en las noches; con mecanismo de acción desconocido, probablemente central, se debe titular dosis respuesta desde 25 mg/día VO hasta 250 mg/día; efectos adversos transitorios son las náuseas, vómitos, mareos, ataxia, somnolencia y cefalea. Otras alternativas incluyen la gabapentina, de 300 a 2400 mg/día, alprazolam, 0.75 a 2.75 mg/día, clonazepam desde 0,5 mg/día, preferiblemente en las noches. El topiramato ha mostrado efectividad a la dosis de 50 a 200 mg/día. El uso de la toxina botulínica o el manejo neuroquirúrgico mediante estimulación cerebral profunda o talamotomía (núcleo talámico VIM) queda para casos seleccionados y refractarios a otras terapéuticas.

### TEMBLOR DE REPOSO

Constituye el clásico temblor de reposo, observado en el síndrome parkinsoniano (enfermedad de Parkinson, parkinsonismos atípicos o secundarios). Se presenta en un segmento corporal sin activación voluntaria y sin resistencia contra la gravedad. Disminuye o desaparece momentáneamente cuando el paciente ejecuta un movimiento o mantiene una postura; es de mediana frecuencia (4 a 7 ciclos/seg), de mayor amplitud que el temblor de acción y se observa especialmente en la parte distal de los miembros. Es intermitente, de curso progresivo, asimétrico al inicio de la enfermedad, desaparece durante el sueño, empeora con la tensión emocional o la ansiedad. En las manos se nota una flexoextensión en los dedos índice y pulgar, como “haciendo píldoras”, movimientos alternos de pronación y supinación en manos y se evidencia durante la marcha; afecta con menos frecuencia la cabeza, la mandíbula y los labios. El parkinsonismo, además se asocia a bradicinesia o lentitud de los movimientos, reducción del braceo al caminar, rigidez muscular, voz monótona y apagada, facies poco expresiva e inestabilidad postural. El tratamiento de esta patología se describe en el capítulo correspondiente a enfermedad de Parkinson.

### TEMBLOR INTENCIONAL

El temblor intencional es típicamente lento; en realidad es una fragmentación del movimiento, que impresiona como un temblor cuando el paciente ejecuta un movimiento; no está presente en el reposo, no se exagera al mantener cierta postura, pero se destaca por aumentar en amplitud durante la acción y más aún cuando se acerca al objetivo. Ocurre en lesiones de los hemisferios cerebelosos o en sus conexiones eferentes, por neoplasias, lesiones vasculares o esclerosis múltiple. Se puede acompañar de otras manifestaciones cerebelosas como dismetría,

disartria, hipotonía, diplopía y ataxia de la marcha. El temblor intencional se explora con las clásicas pruebas de coordinación motora: dedo índice-nariz-dedo, dedo índice-lóbulo de la oreja-dedo, prueba de los vasos (vertiendo agua desde un vaso a otro de modo alternante varias veces) y con la escritura o dibujar un espiral. Existen otras enfermedades que cursan con temblor intencional, como la parálisis general progresiva, la degeneración hepatolenticular de Wilson y las ataxias espinocerebelosas. El tratamiento farmacológico del temblor cerebeloso no es tan exitoso. Se ha empleado el propranolol y, como alternativa, la isoniazida a la dosis de 600 a 1200 mg VO diarios, asociada a la piridoxina; topiramato, 50 a 200 mg/día. La carbamazepina, 400 a 600 mg, reduce la amplitud del temblor. El manejo de la condición patológica subyacente es de primordial importancia.

## OTROS TEMBLORES

**Temblor por endocrinopatías.** Se observa en hipertiroidismo, crisis hipoglucémicas y feocromocitoma; es clásico un temblor de acción postural y en menor grado cinético, bilateral, distal y simétrico. En la *tirotoxicosis*, el temblor es muy fino, rápido y regular, y por lo general se localiza en las manos, es bilateral, simétrico y se agrava con las emociones y el ejercicio; se acompaña de las manifestaciones clásicas del hipertiroidismo: nerviosismo, insomnio, taquicardia, bocio y exoftalmos. La manera más simple de investigar este temblor es invitando al paciente que extienda los brazos y manos; al poner una hoja de papel sobre el dorso de las manos se producen unas oscilaciones que a veces no se captan a simple vista. En la *hipoglicemia* ocurren temblores que se acompañan de mareos, taquicardia y sudoración. En el *feocromocitoma* también se puede producir temblor por las descargas adrenérgicas asociado a elevación de las cifras tensionales y taquicardia. El control de estas afecciones resuelve el temblor.

**Temblor por intoxicaciones.** Se observa con el uso de múltiples sustancias. En el alcoholismo crónico se produce un temblor de acción postural y/o cinético, a veces intencional, mucho más manifiesto en las mañanas, que desaparece o disminuye notablemente con la ingesta de un “trago” de alcohol y, en ocasiones, con propranolol. Existen temblores en las intoxicaciones por nicotina, cafeína, cocaína y metales pesados (mercurio, plomo, antimonio, manganeso, oro y bismuto). Puede observarse como efecto adverso con el uso de ácido valproico, litio, difenilhidantoína, barbitúricos, antidepresivos, tranquilizantes, hormona tiroidea, adrenalina, broncodilatadores (teofilinas y beta-adrenérgicos) y anfetaminas. En los pacientes que sobreviven a la intoxicación por monóxido

de carbono se observan lesiones cerebrales irreversibles que se manifiestan por la pérdida de la capacidad intelectual y un temblor de tipo parkinsoniano. Para el control del temblor inducido por medicamentos neurolépticos típicos y algunos atípicos se usa el clorhidrato de biperideno, 2 mg VO TID y, obviamente, reducir la dosis o suspender la droga. El uso prolongado de ciertos bloqueadores de calcio como la flunarizina y cinnarizina, pueden desencadenar temblor tipo parkinsoniano, por lo que deben ser retirados oportunamente.

**Temblor por neuropatía periférica.** Es de características similares al temblor esencial, pero distribuido en los segmentos afectados por la neuropatía. Se puede acompañar en el miembro afectado de trastornos sensitivos, cambios tróficos, debilidad e hiporreflexia osteotendinosa (miotática). Se observa en diabetes mellitus, uremia, polirradiculoneuropatías y compresión de nervios periféricos. Mejora con betabloqueadores.

En resumen, si se trata de un temblor postural o esencial de grado leve y no incapacitante, no se deben indicar fármacos antitremorígenos. En caso de aparecer en circunstancias específicas se puede usar el propranolol o alprazolam unas 3 horas antes. Si el temblor discapacita o perturba se usa el propranolol o primidona según los antecedentes, o propranolol más primidona y añadir topiramato, gabapentina o alprazolam según el caso. Alternativas sin nivel de evidencia comprobado son levetiracetam, clonazepam y clonidina. Finalmente, ensayar toxina botulínica y, en última instancia, estimulación talámica profunda.

## REFERENCIAS

- BORGES V, BALLALAI H. en Micheli F, Luquin-Piudo M, Movimientos Anormales. Clínica y terapéutica. Cap. 16 Temblor Esencial. 271-283. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2012.
- CHARLES PD, ESPER GJ, DAVIS TL. *ET AL.* Classification of tremor and update treatment. *AFP* 1999; 59 (6): 1565-15-72
- ELAN D. Louis Treatment of Tremor. *CONTINUUM. Movement Disorders.* American Academy of Neurology. 2007; 13 (1): 58-68
- JANKOVIC J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 884

- 
- LÓPEZ DEL VAL L, LINAZASORO G. Parkinson y Discinesias. Abordaje diagnóstico y terapéutico. Cap. 5 Temblor. 79-93. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2012.
- MICHELI F. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana, 2006
- MITCHELL F, BRIN KOLLER. Essential Tremor. WE MOVE. February 2008, pp 2-31
- RODGER ELBLE., Günther Deuschl., Milestones in Tremor Research. Review. Movement Disorders, Vol.26, N°6, 2011. 1096-1105.
- SUDARSKY L. En Manual de Terapéutica Neurológica de Samuels. Cap. 13. Trastornos del Movimiento. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 394-405 Barcelona, España: 8ª ed. Lippincott Williams & Wilkins Wolters Kluwer. 2011.



# ENFERMEDAD DE PARKINSON Y SÍNDROME PARKINSONIANO

*Hilarión Araujo Unda*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson idiopática (EP) constituye la patología más frecuente entre las que desarrollan el síndrome parkinsoniano o parkinsonismo; se caracteriza por un conjunto de manifestaciones (bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural), producidos esencialmente por lesiones de los ganglios basales. Algunas características clínicas adicionales e imagenológicas permiten establecer diferencias entre la EP y otros parkinsonismos que se originan por lesiones de naturaleza diversa y otras estructuras del SNC, o bien ser efecto colateral de medicamentos o sustancias tóxicas. La etiología del síndrome parkinsoniano incluye cuatro grupos:

Primaria o idiopática: enfermedad de Parkinson

Parkinsonismo secundario: agentes infecciosos, drogas, tóxicos, enfermedad vascular cerebral, neoplasias, hidrocefalia y traumatismos

Parkinsonismo “plus”: parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofas multisistémicas (Shy Drager, degeneración estriatonígrica, atrofia olivopontocerebelosa), demencia de cuerpos de Lewy y complejo Parkinson-Demencia-ELA

Parkinsonismo heredodegenerativo: enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, calcificación de ganglios basales, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distonía-parkinsonismo y degeneraciones espinocerebelosas. Estos dos últimos grupos han recibido la denominación de parkinsonismos atípicos por incluir la presencia de otros signos neurológicos además de los comprendidos en el síndrome parkinsoniano clásico.

La EP es una afección neurológica degenerativa e idiopática del sistema extrapiramidal (ganglios basales) y sus conexiones. Abarca el 80% de los casos de parkinsonismo. Es producto de una interacción compleja de factores genéticos y epigenéticos (medioambientales) es de evolución insidiosa y progresiva, aparece generalmente después de los 50 años y predomina en el sexo masculino 3:2. Ocurre por la pérdida de neuronas pigmentadas de la *pars compacta* de la sustancia negra del mesencéfalo, las cuales producen dopamina que es liberada a las conexiones nigroestriadas; además, existe gliosis reactiva y presencia de cuerpos de Lewy, fundamentalmente en el tronco encefálico. Se produce así un déficit en la concentración de dopamina en el cuerpo estriado y en sus proyecciones, que ocasiona un desequilibrio en el sistema dopamina-acetilcolina, con exceso relativo de esta última. Por otra parte, existe un aumento de las descargas inhibitorias del globo pálido sobre el tálamo, hecho que altera la función de la corteza motora primaria y del área motora suplementaria, dando origen a los síntomas motores clásicos de esta enfermedad.

Se han descrito seis estadios patológicos a lo largo de la enfermedad (Braak y cols.). Inicialmente, en los estadios 1 y 2 se afectan diversas estructuras del neuroeje como núcleo dorsal del vago, bulbo olfatorio, *locus coeruleus*, núcleos del rafe (sistema serotoninérgico) y núcleo gigantocelular, lo cual explica las manifestaciones premotoras o “presintomáticas” durante los primeros 10 años de la enfermedad. Posteriormente, durante la fase motora y de mayor complejidad sintomática en los estadios 3, 4, 5 y 6, se afectan la sustancia negra, amígdala, corteza entorrinal (sistema colinérgico), corteza mesocortical (sistema noradrenérgico), estriado ventral, región prefrontal, corteza sensorial, áreas asociativas y regiones corticales primarias. Dichas alteraciones explican las manifestaciones no motoras de la enfermedad, como las sensoriales, sensitivas, autonómicas, cognitivas, alteraciones del ciclo sueño vigilia y psicoafectivas, las cuales varían en cada paciente según el estadio de la enfermedad, y responden parcialmente o nada al tratamiento con levodopa, hecho que plantea afectación de otros sistemas de neurotransmisores como el de la serotonina y la noradrenalina.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Enfermedad de Parkinson.** Los signos clínicos cardinales son motores (bradicinesia, rigidez muscular, temblor de reposo y alteración de los reflejos posturales) y síntomas no motores, que aparecen incluso en la fase presintomática.

*Bradicinesia e hipocinesia.* Se caracteriza por lentitud en el inicio y ejecución de los movimientos, especialmente los repetitivos; al principio es unilateral y luego

bilateral, son de poca amplitud, disminuye el balanceo de los brazos al caminar, marcha a pasos cortos arrastrando los pies, exhibe micrografía, voz monótona e hipofonética, disartria, disfagia que lleva a sialorrea y facies de máscara (hipomimia). La persona demora más en la ejecución de todos los movimientos de un modo progresivo.

*Rigidez muscular.* Se manifiesta con una autopercepción de rigidez para moverse, existe aumento del tono durante la exploración de los movimientos pasivos de las articulaciones, más notorio en los segmentos distales de las extremidades, signo de la rueda dentada y rigidez en “tubo de plomo”, reflejo glabellar aumentado (signo de Meyerson), postura en semiflexión de los miembros superiores y del tronco. En estadios iniciales, cuando todavía no es muy evidente la rigidez en los miembros, puede practicarse una maniobra de activación, como la prueba dedo índice nariz o abrir y cerrar la mano del miembro contralateral al explorado; se logra evidenciar en este el signo de la rueda dentada. Una presentación precoz de rigidez axial con afectación de la mirada vertical e inestabilidad postural plantea un parkinsonismo atípico.

*Temblo de reposo.* Aparece en el 70% de los casos; inicialmente es asimétrico y luego en ambos lados, tiene aspecto de cuenta monedas (dedo pulgar oscila rítmicamente con el índice); se visualiza en estado de reposo y muy bien durante la marcha, aumenta de amplitud con la ansiedad, mejora de modo intermitente con la relajación y desaparece durante el sueño. Afecta con menor frecuencia labios, lengua, mentón y extremidades inferiores. En etapas avanzadas puede notarse también un temblor de acción postural, de grado variable.

*Alteración de reflejos posturales.* Se capta en estadios intermedios de la enfermedad, luego de varios años de evolución. Se hace evidente por pérdida del equilibrio o caídas del paciente. Durante la exploración clínica, con el paciente en bipedestación, y con pies discretamente separados se hace la prueba gentilmente con un pequeño empujón desde los hombros hacia atrás, con lo que se nota pérdida del equilibrio; también se aprecia por inestabilidad durante la marcha. Progresiva con la enfermedad, se hace discapacitante y no debe ser explicada por compromiso visual, vestibular, cerebeloso o propioceptivo. Cuando la inestabilidad es precoz en el curso de la enfermedad, debe pensarse en un parkinsonismo atípico.

*Síntomas no motores.* Tienen gran importancia por aparecer en la fase premotora, ser progresivos y por el impacto sobre la calidad de vida del paciente y del grupo familiar. En la *esfera psicoafectiva destacan* falta de motivación o apatía, depresión, indiferencia, ansiedad, euforia, alucinaciones y pánico.

Los *problemas cognitivos* incluyen deterioro de la memoria ejecutiva, y en la planificación, retardo en el inicio de conductas, fluidez verbal, alteraciones visoespaciales y reducción de la atención, y en estadios avanzados, un 20% de los casos presenta demencia. De igual manera, cuando la demencia es precoz debe pensarse en parkinsonismo atípico. *Síntomas sensoriales*: hiposmia, visión borrosa e hipometría leve, movimientos oculares sacádicos e hipogeusia. *Síntomas sensitivos*: parestesias, dolores articulares, mialgias, piernas inquietas y calambres. *Síntomas musculoesqueléticos*: artralgias, mialgias, cifoescoliosis, camptocormia y distonías. *Síntomas disautonómicos*: seborrea, sialorrea, hiperhidrosis, ortostatismo (hipotensión arterial), disfunción eréctil, estreñimiento, urgencia miccional, edema en miembros, disfagia y trastornos del sueño. Una presentación precoz y severa de disautonomía sugiere un parkinsonismo atípico.

**Parkinsonismo secundario.** El primero en frecuencia es el fármaco inducido por medicamentos que bloquean los receptores de la dopamina en el cuerpo estriado, como las neurolepticos típicos (fenotiazinas, haloperidol, pimozida y sulpiride, entre) y los atípicos, que, aunque con menor frecuencia, pueden producir parkinsonismos agudos o tardíos. Otro grupo que genera síntomas y que pueden ceder en uno a doce meses después de suspender la medicación, incluye reserpina, metoclopramida, bloqueadores de calcio (flunarizina y la cinarizina), antiépiléticos (valproato sódico y la fenitoína), antiarrítmicos como la amiodarona y algunos ansiolíticos y antidepresivos (buspirona, fluoxetina. Otra causa de parkinsonismo es la enfermedad vascular cerebral (enfermedad multiinfarto o encefalopatía vascular isquémica subcortical) o “parkinsonismo de la mitad inferior”, que se presenta en el adulto mayor con factores de riesgo vascular o con antecedente de ACV, signos piramidales u otros de focalidad neurológica. En estos puede haber poca respuesta a la levodopa o mejoría espontánea. Otros parkinsonismos secundarios ocurren por traumatismos craneoencefálicos, neoplasias, hidrocefalia comunicante, calcificaciones de los ganglios basales por hipoparatiroidismo, infecciones (encefalitis epidémica, fiebre tifoidea y tífus), enfermedades de naturaleza inmune (lupus eritematoso sistémico, vasculitis y vacunas), intoxicaciones (plomo, manganeso, monóxido de carbono, compuestos de cianuro, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) y agentes herbicidas (paraquat) o plaguicidas. En las enfermedades degenerativas y las heredofamiliares se descubren familiares con padecimientos similares y/o manifestaciones neurológicas parkinsonianas acompañadas de otros signos neurológicos, tales

como ataxia, distonía, piramidismo, deformidad musculoesquelética, atrofia muscular, hiporreflexia miotática y corea.

En los parkinsonismos secundarios o debidos a degeneración de sistemas (parkinsonismo atípico o “plus”) y en los heredodegenerativos pueden existir algunos antecedentes y hallazgos en la exploración clínica según el caso, tales como exposición a fármacos parkinsongenéticos o signos clínicos de lesiones en el tracto corticoespinal, núcleos oculomotores, corteza cerebral frontal, parietotemporal o hipocampal, signos cerebelosos, núcleos autonómicos simpáticos o parasimpáticos y la formación reticular, los cuales dan lugar a diversidad de síntomas. Son criterios de consenso para la atrofia multisistémica probable presencia de incontinencia urinaria, disfunción eréctil o hipotensión ortostática, además del parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa o un síndrome cerebeloso acompañante. Otros signos de parkinsonismo atípico son la progresión rápida al deterioro, caídas precoces por inestabilidad, mioclonías, distonía en el cuello, falla en la mirada vertical, apraxia o pérdida de la sensibilidad cortical y demencia precoz.

## DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste en la identificación del síndrome parkinsoniano. Los criterios diagnósticos universalmente aceptados del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido exigen la presencia de al menos dos de los signos cardinales: bradicinesia, rigidez, temblor de reposo y pérdida de los reflejos posturales. El segundo paso consiste en la exclusión de otras causas de parkinsonismo diferentes a la enfermedad de Parkinson. Es necesario plantear posibles etiopatogenias, parientes afectados por la enfermedad, exposición a fármacos o sustancias tóxicas, comorbilidades presentes y síntomas o signos atípicos. Hay que solicitar neuroimágenes como la TC y RM cerebral para excluir lesiones estructurales de parkinsonismo secundario o atípico. El tercer paso es la identificación de criterios clínicos: inicio unilateral de los síntomas y progresión luego al lado contralateral, respuesta a levodopa sostenida en el tiempo, aparición de discinesias o fluctuaciones motoras por el uso de levodopa. En líneas generales, el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es eminentemente clínico; no existen pruebas de laboratorio, imagenológicas o electrofisiológicas que confirmen esta patología. Identificar la enfermedad en sus fases iniciales no es fácil, ya que los síntomas al principio pueden equívocos, por lo que se requiere la participación de un especialista en movimientos anormales.

## TRATAMIENTO

Por ser una condición neurodegenerativa, la enfermedad de Parkinson aún no tiene tratamiento preventivo ni curativo. Con las medidas no farmacológicas, farmacológicas, quirúrgicas y el manejo integral del paciente se intenta mejorar la calidad de vida y del grupo familiar. El tratamiento farmacológico aborda el manejo de los síntomas motores y no motores a través de la reposición del déficit dopaminérgico con levodopa y agentes dopaminérgicos. Por otra parte, existen estrategias farmacológicas orientados a la neuroprotección, fundamentalmente con selegilina y rasagilina.

**Tratamiento no farmacológico.** Un programa regular y dirigido de medicina física y rehabilitación, terapia ocupacional, psicoterapia de apoyo, terapia de la comunicación, terapia con arte, orientación nutricional y dietética e inserción en grupos de apoyo mejoran el rendimiento en la medición de las escalas relacionadas con las actividades de la vida diaria, calidad de vida relacionada con la salud y nivel de independencia (UPDRS-III, Schwab-England, PDQ-39). Según el estadio clínico del paciente, los cuidados y medidas generales logran disminuir las complicaciones por caídas y mejorar los hábitos inadecuados de alimentación. Se deben evitar accidentes, traumas de cráneo, hematomas subdurales, fracturas de cadera y neumonías por broncoaspiración, principales causas de deterioro y fallecimiento de estos pacientes. Se deben destacar algunas de estas medidas:

1. Retirar alfombras, obstáculos y objetos que constituyan riesgos para caídas o traumas en las áreas de desplazamiento, domicilio o fuera de él
2. Usar medidas de apoyo para deambular y en la sala de baño. Se deben evitar muebles y camas muy bajas por la dificultad del paciente para levantarse por sí mismo. Reducir la presencia de barreras arquitectónicas en los diversos escenarios de su vida diaria
3. Preparar adecuadamente los alimentos en caso de disfagia y presencia de un cuidador formal cuando exista un grado mayor de dependencia.

**Tratamiento farmacológico.** En la enfermedad de Parkinson o parkinsonismos atípicos es necesario insistir a los familiares y al paciente en que los medicamentos bien dirigidos mejoran el cuadro clínico y la calidad de vida. Es importante tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1. No existe un tratamiento ideal y los medicamentos deben adaptarse a cada paciente según la edad de inicio, síntomas predominantes, comorbilidades y la factibilidad del cumplimiento regular
2. Comenzar los medicamentos dopaminérgicos de forma individual, con dosis bajas, y aumentarlos progresivamente hasta alcanzar la dosis ideal con mínimos efectos adversos y adecuada funcionalidad del paciente. Los cambios a otros fármacos solo deben hacerse en caso de poca respuesta a la terapia inicial y/o empeoramiento de la enfermedad
3. Evitar anticolinérgicos en pacientes mayores de 60 años o con deterioro cognitivo, estreñimiento severo, sequedad de boca, glaucoma o hiperplasia prostática severa.
4. Emplear anticolinérgicos o dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropinirol, piribidil) en pacientes más jóvenes con predominio del temblor
5. Iniciar con selegilina o rasagilina, amantadina, pramipexol, rotigotina o piribidil en las formas acinetohipertónicas de adultos no mayores o con Parkinson de inicio temprano
6. Iniciar levodopa, como medicamento de elección, en personas mayores. Siempre unida a un inhibidor de la *dopa-decarboxilasa* y, de ser posible, a un inhibidor de la COMT.
7. Al comenzar una combinación con el pramipexol u otro dopaminérgico, siempre se debe reducir progresivamente la dosis de levodopa
8. La aparición de un estado de confusión mental en pacientes que reciben levodopa, amantadina, dopaminérgicos, anticolinérgicos o inhibidores de MAOB, obliga a evaluar el esquema terapéutico, descartar comorbilidades, reducir dosis o fármacos y, en caso de poca respuesta, considerar el uso transitorio de neurolépticos atípicos como la quetiapina.
9. Los antidepresivos contribuyen a la mejoría del trastorno del humor (común en estos pacientes). Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina ISRS no se deben usar con inhibidores de MAO-B o MAO-A por el riesgo del síndrome serotoninérgico.
10. La toxina botulínica podría ser de utilidad en algunas circunstancias, para sialorrea y distonía focal.

Los medicamentos empleados para la enfermedad de Parkinson pueden actuar por cuatro mecanismos: *aumentar los niveles de dopamina* (levodopa y

los inhibidores de la COMT, como la entacapona); *estimular los receptores de la dopamina, o agonistas de la dopamina* (pramipexol, ropinirol, rotigotina, piribedil, apomorfina); *inhibir el metabolismo de la dopamina* (selegilina, rasagilina) y *bloquear la recaptación de la dopamina o anticolinérgicos* (amantadina, trihexifenidilo, biperideno, difenhidramina, prometazina y benztropina).

**Levodopa y combinaciones** (levodopa/carbidopa), (levodopa/benserazida) y (levodopa/carbidopa/entacapona). La levodopa es un precursor de la dopamina que tiene la facultad de traspasar la barrera hematoencefálica y almacenarse en el cuerpo estriado. En el 80% de los pacientes se obtiene una respuesta favorable con mejoría de la calidad y expectativa de vida, disminución de la rigidez, la acinesia y, en menor grado el temblor, la disfagia, la sialorrea y la inestabilidad postural. La levodopa es efectiva en la enfermedad de Parkinson y en menor grado para parkinsonismos atípicos y secundarios con excepción del farmacoinducido. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores selectivos de la MAO-A, simpaticomiméticos (adrenalina o sus derivados), neurolépticos como la fenotiazina; anestésicos como el ciclopropano y halotano; además, se debe evitar cuando existe glaucoma con ángulo estrecho. La asociación de la levodopa con un inhibidor periférico de la *dopa-decarboxilasa*, como la carbidopa o la benserazida y/o un inhibidor de la *catecol-orto-metil transferasa* (COMT) como entacapona, ha hecho posible reducir las dosis de levodopa sin disminuir su acción terapéutica y retardar o disminuir algunos efectos adversos a largo plazo como las fluctuaciones motoras (fenómeno de “on/off”). Los efectos colaterales de la levodopa son náuseas, vómitos, arritmias cardíacas, hipotensión postural, confusión, alucinaciones, pesadillas, discinesias y exacerbación de la rigidez muscular “congelamiento”. Cuando se usa en dosis altas y a largo plazo se producen movimientos involuntarios anormales denominados discinesias, que pueden ser coreicos, distónicos, mioclónicos o balísticos; estos pueden involucrar la cara, extremidades, músculos axiales, abdominales y respiratorios; estas manifestaciones no siempre desaparecen al reducir la dosis del medicamento.

Las asociaciones frecuentemente empleadas son con la benserazida, en la proporción de 25 y 50 mg para 100 y 200 mg de L-dopa, y la carbidopa, 25 mg por 250 mg de L-dopa o 50/200 mg. Las dosis de estas combinaciones se comienzan con una asociación que contenga 100 mg del componente L-dopa VO BID, y luego se va aumentando semanalmente hasta alcanzar una adecuada dosis respuesta (buena funcionalidad motora). A veces es necesario iniciar con dosis mínimas de levodopa e ir aumentando muy lentamente para evitar los efectos colaterales frecuentes. Los alimentos proteicos interfieren con la absorción de

la levodopa y su paso por la barrera hematoencefálica. Debe ajustarse dieta y horario según la respuesta obtenida.

**Inhibidores de la COMT.** Estos medicamentos inhiben la *catecol-Orto-metil-transferasa* (COMT), enzima que interviene en el metabolismo de la levodopa en la periferia, hecho que incrementa la disponibilidad terapéutica de la levodopa en el cerebro. Útil en fluctuaciones motores simples y se describe el retardo en la aparición de fluctuaciones motoras. El efecto adverso más notorio es aumento de intensidad y duración de las discinesias que mejoran al reducir la dosis de levodopa. La entacapona se indica mezclada con la levodopa en presentación de comprimidos compuestos; la dosis por comprimido es de 200 mg (dosis máxima diaria 2000 mg). Presentaciones de 50-100-150 de levodopa y 200 mg de entacapona.

**Pramipexol.** Agonista dopaminérgico D2 y D3. Usado como monoterapia en la fase inicial de la enfermedad o complementario de la levodopa. Preferiblemente, no usarlo en el adulto mayor con deterioro cognitivo o conductual por pobre tolerancia y riesgo de ortostatismo. Se inicia 0,125 mg TID con incrementos semanales, dosis respuesta, hasta 3 mg diarios. Ocasiona somnolencia diurna, hipotensión, edema en miembros inferiores, confusión, alucinaciones y juego compulsivo.

**Piribedil.** Es un agonista dopaminérgico D2 y D3 derivado de la piperazina y antagonista alfa-2 adrenérgico, útil en los estados iniciales de la enfermedad. Se usa a la dosis de 50 a 150 mg VO diarios, distribuidos en dos o tres tomas. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareos, ortostatismo en personas predisuestas y ludopatía como con otros agonistas dopaminérgicos.

**Apomorfina.** Agonista D1 y D2 no ergótico, potente y de vida media corta. Se usa a la dosis de 3 a 10 mg día SC (bolígrafo inyector o jeringa), como terapia de rescate en casos seleccionados con períodos "off" graves. Los efectos adversos más notorios son somnolencia, náuseas, vómitos, nódulos en sitios de inyección y tolerancia.

**Selegilina.** Es un inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (*monoaminoxidasa B*), enzima que inhibe el metabolismo de la dopamina en el cerebro, por lo que aumenta su acción. Bloquea la recaptación de dopamina presináptica, reduce la formación de peróxidos e inhibe la apoptosis. Su principal efecto es la neuroprotección. No se debe combinar con inhibidores de la MAO-A. La selegilina tiene una excelente tolerancia y sus efectos adversos pueden ser insomnio, cefalea, sudoración y reacciones dopaminérgicas (alucinaciones, náuseas, vómitos e hipotensión postural).

No debe usarse en pacientes con enfermedades cardiovasculares y úlcera péptica. Aumenta el efecto de la levodopa, razón por la que se puede combinar con ella y se recomienda desde el inicio. La dosis es de 5 mg VO OD o BID en horario de la mañana o mediodía. La rasagilina se diferencia de la selegilina en que no se metaboliza a derivados anfetamínicos y mayores propiedades neuroprotectoras. No deben combinarse con ISRS ni con meperidina.

**Amantadina.** Antagonista de receptores de glutamato (NMDA), anticolinérgico, inhibe la recaptación de la dopamina y aumenta la concentración de esta en el neostriado. Útil en las fases iniciales para el temblor y en fases avanzadas para el control de las discinesias. Se puede asociar a la levodopa y tiene algunas reacciones adversas como náuseas, confusión, alucinaciones, *livedo reticularis*. La dosis habitual es de 100 a 300 mg VO al día distribuido en 2 o 3 tomas.

**Anticolinérgicos.** Producen una mejoría clínica de la rigidez y el temblor en un 20% de los pacientes jóvenes con enfermedad de Parkinson. Son anticolinérgicos de acción central y tienen la propiedad de bloquear la recaptación de la dopamina por las terminaciones nerviosas presinápticas, con lo que aumenta la actividad dopaminérgica. Amortiguan la sobreactividad de la acetilcolina, lo que produce grandes efectos parasimpaticolíticos, como visión borrosa, crisis en el glaucoma de ángulo cerrado, sequedad de la boca, somnolencia, alteraciones del sueño, pesadillas, confusión, alucinaciones, retención urinaria y constipación. Aunque no son tan eficaces como la levodopa, cuando se usan conjuntamente en jóvenes pueden tener un efecto terapéutico aditivo en cualquier etapa de la enfermedad. Deben evitarse en mayores de 65 años. Los más recomendados son:

*Trihexifenidil.* Es útil para el temblor. La dosis el primer día es de 0.5 a 1 mg VO BID, con aumento de 2 mg diarios hasta alcanzar una dosis total de 6 mg al día repartidos en 3 tomas.

*Biperiden.* Se usa a la dosis de 1 mg VO BID el primero y segundo día; luego 1 mg TID y aumentar progresivamente hasta alcanzar un máximo de 12 mg diarios en 14 días, repartidos en 3 a 4 tomas al día.

*Difenhidramina y prometazina.* Son antihistamínicos con acción anticolinérgica y sedante, por lo que son útiles en pacientes agitados y con temblores importantes. La dosis es de 25 mg VO HS.

*Benzotropina.* Tiene el mismo mecanismo de acción, indicaciones y efectos colaterales que trihexifenidil. La dosis es de 0,5 mg VO BID.

**Antidepresivos.** Los más usados son la amitriptilina e imipramina; estos tienen propiedades anticolinérgicas y no son recomendables en adultos mayores; la dosis es de 25 a 150 mg VO diarios repartidos en dos tomas o una sola vez en la noche. También se pueden emplear los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, escitalopran y sertralina; la mirtazapina es de gran utilidad, especialmente si coexiste insomnio.

**Otros neuroprotectores:** la coenzima Q-10 (CoQ-10) a la dosis de 1.200 mg/día VO ha mejorado la puntuación de las escalas de actividades de la vida diaria.

**Tratamiento de los síntomas no motores.** Es pertinente mencionar la frecuencia de hipotensión postural de naturaleza mixta (por la enfermedad y los medicamentos), en caso de presentarse, debe optimizarse la dosis de la terapia dopaminérgica, reducir la dosis de los hipotensores, suspender los inhibidores de MAO-B, uso de medias elásticas y eventual empleo de midodrina (2,5 mg TID). En caso de urgencia miccional o incontinencia se requiere evaluación urodinámica y considerar con prudencia y observación los anticolinérgicos por el riesgo de confusión mental en los paciente. El estreñimiento, muy común en estos enfermos, requiere cambios dietéticos con alimentos ricos en fibra, abundantes frutas, líquidos y laxantes. La sialorrea, ocasionada por la disfagia, se maneja con toxina botulínica intraparotídea o submaxilar, o gotas de colirio de atropina al 1% 3 gotas sublinguales BID.

**Tratamiento quirúrgico.** La cirugía estereotáxica no ablativa consiste en la estimulación cerebral profunda (DBS), introducida en 1987 para el tratamiento del temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson. DBS del globo pálido interno y del núcleo subtalámico mejora los síntomas del paciente con enfermedad de Parkinson idiopática; la edad avanzada, disartria y deterioro cognitivo son limitantes para este procedimiento. La estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo se usa para el temblor de la enfermedad de Parkinson; también es una opción para las fluctuaciones motoras complejas y las discinesias refractarias. Otra alternativa es la destrucción del tálamo (núcleo ventrolateral) o el globo pálido con crioterapia o electrocoagulación, lo cual reduce la hipertonía y el temblor del lado opuesto, pero la acinesia no mejora e inclusive empeora y puede ocasionar complicaciones irreversibles. Los casos para cirugía deben ser sometidos a criterios muy estrictos de selección, bajo técnicas estandarizadas y manejados por neurocirujanos expertos bajo monitoreo neurofisiológico. Los implantes celulares están actualmente en evaluación y experimentación.

## REFERENCIAS

- CHINNAPONGSE R, GULLO K ET AL. Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type B for Treatment of Sialorrhea in Parkinson's Disease: A Prospective Double-Blind Trial. *Movement Disorders*. 2012; 27 (2): 219-226.
- JANKOVIC J & TOLOSA E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Fifth edition, 2007. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Philadelphia.
- LANG A E. A Critical Appraisal of the Premotor Symptoms of Parkinson's Disease: Potential Usefulness in Early Diagnosis and Design of Neuroprotective Trials. Review. *Movement Disorders*. 2011; 26 (5): 775-783.
- Linazasoro G. *Los Síndromes Parkinsonianos caso a caso*. 2000 Ediciones Doyma, S.A. Barcelona, España.
- LÓPEZ DEL VAL, LINAZASORO G. *Trastornos del movimiento*. 2002. Masson, S.A. Barcelona, España.
- LÓPEZ DEL VAL, LINAZASORO C. *Parkinson y Discinesias. Abordaje diagnóstico y terapéutico*. 1ª ed. Editorial Médica Panamericana, S.A. 2012 Madrid, España.
- MICHEL F, LUQUIN-PIUDO M. *Movimientos Anormales. Clínica y Terapéutica*. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial S.A.C.FMédica Panamericana. 2012 Buenos Aires, Argentina.
- SAAD M, OKUN M. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Continuum: Lifelong Learning Neurol*. 2007;13(1):39-57.
- ZESIEWICZ TA, RA HAUSER. Medical treatment of motor and nonmotor features of Parkinson's disease. *CONTINUUM*. *Movement Disorders*. 2007; 13 (1).

# ALCOHOLISMO CRÓNICO

*Adalgis Dávila*

## INTRODUCCIÓN

El alcoholismo crónico es un trastorno de la conducta caracterizado por la compulsión continua o intermitente de beber alcohol, asociada a grados variables de dependencia física, psíquica y cultural. Está relacionado con la herencia en un 60%, y son factores importantes la personalidad, el aprendizaje y el medio ambiente sociocultural. Existe una población de prealcohólicos no bien definida, en la que el proceso de alcoholización generalmente dura varios años. La mortalidad por esta enfermedad es 4 veces mayor en el hombre que en la mujer.

Según la OMS (2001), “La dependencia es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden aparecer después del consumo repetido de alcohol. Estos fenómenos típicamente incluyen deseo intenso de consumir alcohol, dificultad para controlar el consumo, persistencia del consumo a pesar de las consecuencias perjudiciales, mayor prioridad al consumo frente a otras actividades y obligaciones, aumento de la tolerancia al alcohol y abstinencia física cuando el consumo se interrumpe”.

Según E. M Jellinek, el primero en definir el alcoholismo como enfermedad médica, “el alcohólico es una persona que bebe alcohol en exceso, que depende de él al grado de provocar un trastorno mental evidente. Interfiere con su salud física y mental, sus relaciones interpersonales, su buena conducta social y económica y que, por tanto, requiere tratamiento”. Jellinek distingue 4 etapas o fases de evolución de la enfermedad y 5 tipos:

### **Etapas**

1. Etapa prealcohólica oculta. El individuo bebe en su medio social y atribuye a este los problemas que surgen, no hay alteraciones físicas ni problemas en su funcionamiento

2. Etapa prodrómica. Aparecen “lagunas”; la persona empieza a preocuparse por su manera de beber
3. Etapa básica o decisiva. Pérdida del control de la ingesta de alcohol, cuando bebe la primera copa no para hasta estar intoxicado; luego, pasa por un período de abstinencia hasta volver a la primera copa. Promete enmendarse, aunque deja el trabajo y empieza su deterioro social y físico
4. Etapa crónica. El enfermo se embriaga en el día y durante el trabajo, consume colonias, alcohol para uso médico. Hay irritabilidad y deterioro de la personalidad. Se embriaga con pequeñas cantidades y son frecuentes las psicosis alcohólicas.

### **Tipos**

1. Alcoholismo tipo alfa. Son sujetos que tienen una dependencia psicológica continua del alcohol, para neutralizar el dolor corporal o emocional producido por una enfermedad subyacente.
2. Alcoholismo tipo beta. Son bebedores excesivos regulares que presentan complicaciones somáticas como polineuropatía, gastritis, hepatopatías, sin presentar dependencia física o psíquica.
3. Alcoholismo tipo gamma. Son sujetos que presentan problemas psicológicos subyacentes, intoxicaciones frecuentes, falta de control, tolerancia y dependencia física, expresada por síntomas de abstinencia.
4. Alcoholismo tipo delta. Son bebedores sociales excesivos y regulares; son incapaces de tener períodos de abstinencia, no tienden a la intoxicación y se caracterizan por una lenta progresión del trastorno.
5. Alcoholismo tipo épsilon. Son bebedores episódicos, como los de fin de semana, que no presentan sintomatología de abstinencia, pero sí pérdida de control e intoxicaciones frecuentes.

Los alcohólicos crónicos pueden ser intermitentes, remitentes e inveterados o continuos.

1. Alcohólicos intermitentes. Utilizan el alcohol para enfrentarse a las dificultades de la realidad: trabajo, familia y presiones sociales. Se ingieren grandes cantidades de alcohol diariamente y los fines de semana; sin embargo, se pueden observar largos períodos de sobriedad que son interrumpidos por la ingesta alcohólica profusa durante semanas o meses.

2. Alcohólicos remitentes. Se trata de pacientes con trastornos emocionales como ansiedad y depresión; esta última es una condición frecuentemente asociada al alcoholismo, sobre todo en las mujeres. Son pacientes que luego de largos períodos de sobriedad (meses o años), al probar bebida alcohólica inician la ingesta excesiva y prolongada.

3. Alcohólicos crónicos inveterados o continuos: Se bebe en exceso diariamente por el “placer” que produce la ingesta de alcohol.

El alcoholismo es un problema multifactorial en el que influyen aspectos biológicos, genéticos y culturales. Estos enfermos tienen algunos rasgos sobresalientes:

1. Inmadurez de la personalidad
2. Baja tolerancia a la frustración
3. Trastornos de ansiedad: actos impulsivos e hipocondría
4. Sensación de aislamiento
5. Sensibilidad anormal y cambios del humor
6. Conflictos sexuales inadvertidos
7. Antecedentes familiares de alcoholismo
8. Madres excesivamente protectoras
9. Baja autoestima
10. Comienzo de la ingesta alcohólica en edad temprana de la vida, alrededor de los 20 años

Para fines académicos, el alcoholismo puede evolucionar por fases; sin embargo, un paciente puede incursionar en una y otra fase en forma indistinta; permanecer de por vida en una etapa o progresar rápidamente, de un período a otro, a una etapa final. Estas modalidades se explican en parte por la cantidad, frecuencia y calidad de la ingesta alcohólica y (lo más probable) por factores genéticos y biológicos.

### **Fase inicial**

1. Aprovecha la oportunidad de beber que le ofrece el grupo social al que pertenece
2. Aumenta el consumo de alcohol (tolerancia) para alcanzar el nivel de euforia deseado
3. Aparece amnesia de evocación

4. Se da cuenta de que consume más alcohol que los demás; se preocupa si no existe suficiente cantidad de licor en ciertas ocasiones, pero evita hablar sobre el tema
5. Sentimientos de culpa y remordimiento, pero no son suficientemente intensos y persistentes para apartarlo de la bebida

### **Fase de estado**

1. Pérdida del control para detener el consumo diario del alcohol, aunque puede mantenerse abstemio por semanas o meses si las presiones familiares y sociales son suficientemente intensas.
2. Desarrolla racionalizaciones fuertes como la negación. En esta fase, los efectos desagradables del alcohol se combaten bebiendo más, con lo que se establece un círculo vicioso. Ocurre un aislamiento progresivo y la bebida constituye su centro de la vida. Bebe a determinadas horas, lugares y compañías.

### **Fase crónica**

Deterioro físico y mental, pensamiento torpe; aparece temblor, que cede con el alcohol. Ausentismo laboral que dura hasta 4 días por períodos de embriaguez prolongados, desempleo, pérdida de la vergüenza, rechazo o alejamiento familiar.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol etílico o etanol es el ingrediente activo de las bebidas alcohólicas; produce 7 Kcal/g y se absorbe rápidamente sin alterarse en el estómago e intestino. La ingestión de alimentos retarda su absorción. Tiene un efecto diurético por inhibición de la hormona antidiurética. La depresión de algunas estructuras subcorticales, que normalmente inhibe la corteza cerebral, explica la estimulación y excitación inicial que sigue a la ingestión del alcohol. Una alcoholemia de 0.02 g/dl (uno o dos tragos) produce cambios conductuales, psicomotores y cognitivos, y 0,4 g/dl, estupor y coma. En algunos pacientes, el alcohol tiene un efecto excitante conocido como ebriedad patológica o *estado paranoico agudo*, caracterizado por furor y agresividad. Aumenta la liberación de gastrina y ácido clorhídrico, hecho que explica la gastritis y úlcera gástrica. El daño hepático con cirrosis representa el 75% de las muertes en los alcohólicos.

El alcoholismo se expresa a través de tres grandes síntomas: deseo compulsivo de beber, incapacidad de abstenerse de ingerir alcohol y dificultad

para detenerse una vez iniciada su ingesta. Por lo general, cursa con fenómenos de tolerancia y abstinencia.

*Tolerancia.* Se define como el aumento progresivo de la cantidad de alcohol para alcanzar el mismo nivel de euforia y bienestar, aunque en etapas avanzadas del alcoholismo, la tolerancia disminuye a tal extremo que pequeñas cantidades de alcohol son suficientes para alterar la conducta del paciente. Un nivel de alcoholemia mayor de 0.01 g/dl, después de ingerir alcohol, y que no se observen manifestaciones de embriaguez (disartria, incoordinación motora y oscilaciones del humor), es un fuerte indicio de tolerancia.

*Abstinencia.* Se refiere a los síntomas que se producen cuando bajan los niveles de alcohol en la sangre: malestar como ansiedad, insomnio, temblores, alucinaciones, hiperactividad autónoma, palpitaciones y cierto grado de desorientación; todos estos síntomas desaparecen al ingerir una copa de licor. El alcoholismo crónico es una de las intoxicaciones que más comprometen los órganos de la economía; es común síndrome de abstinencia alcohólica, las alteraciones hematológicas, la predisposición a las infecciones, los efectos sobre el sistema nervioso central y los trastornos musculares y cardiovasculares.

**Síndrome de abstinencia alcohólica.** Es un síndrome de hiperactividad autonómica noradrenérgica, serotoninérgica y colinérgica; es consecuencia de la caída de los niveles de alcoholemia, que mantiene un efecto depresor sobre el SNC. Las manifestaciones clínicas aparecen después de 12 horas del cese de la ingesta y evoluciona por lo general en el siguiente orden: temblor, ansiedad, insomnio, agitación psicomotriz, diaforesis, alucinaciones, convulsiones generalizadas y *delirium tremens*. Este último se caracteriza por taquicardia, fiebre, temblor, hipertensión arterial, desorientación, alucinaciones visuales, agitación psicomotriz, trastornos de la conciencia y amnesia circunscrita. Generalmente se complica con hipoglicemia, hiponatremia, neumonías y arritmias ventriculares.

**Alteraciones hematológicas.** Los pacientes alcohólicos padecen diversos trastornos hematológicos que pueden afectar los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas como producto de múltiples factores: efecto directo del alcohol sobre la MO, presencia de una enfermedad hepática aguda o crónica, insuficiente alimentación y sangrado. La incidencia de trastornos hematológicos afecta de manera predominante la serie roja, seguida de la blanca y por último la plaquetaria.

**Alteraciones de los eritrocitos.** El alcohol ocasiona directamente malabsorción del ácido fólico, efecto tóxico directo sobre la MO e hipofunción medular. A esta condición se suma el consumo inadecuado de ácido fólico (más que la vitamina B<sub>12</sub>, cuyos niveles pueden estar normales). El déficit de ácido fólico produce cambios megaloblásticos en las tres series (hematopoyesis megaloblástica) e inhibe directamente la eritropoyesis (eritropoyesis ineficaz), que lleva a una anemia megaloblástica con un frotis de sangre periférica que revela anisocromía con macrocitosis, ovalocitos e hipersegmentación de los polimorfonucleares.

Estos pacientes también pueden presentar una *anemia sideroblástica* (el alcohol impide la transformación de la piridoxina en fosfato de piridoxal, lo que lleva a un bloqueo de la enzima *sintetasa del ácido aminolevulínico* para formar ácido aminolevulínico en la síntesis del grupo Hem). Se caracteriza por el sideroblasto con anillo en los precursores eritroides de la MO (concentración marcada de hierro en las mitocondrias, que al situarse anormalmente alrededor del núcleo le dan una apariencia de anillo), y vacuolas en los precursores eritroides. Finalmente, pueden cursar con un cuadro hematológico dimorfo: macrocitos, microcitos hipocrómicos, anisocitosis y poiquilocitosis.

El *síndrome de Zieve* es una anemia hemolítica transitoria que se caracteriza por anemia, triglicéridos elevados o hipercolesterolemia en un paciente con ingesta masiva de alcohol. Se describe una *estomatocitosis transitoria* sin acantocitosis ni hiperlipidemia, la cual cede cuando el paciente deja de beber.

El tratamiento de la anemia del alcohólico se corrige con la suspensión del alcohol, transfusión de concentrado globular en caso de hemorragias, administración de ácido fólico (5 mg VO OD), vitamina B<sub>12</sub> 1 mg IM semanal (4 dosis), polivitaminas y hierro, si es necesario.

**Alteraciones de los leucocitos.** Además del déficit de ácido fólico, el etanol posee un efecto tóxico directo sobre la maduración de los precursores de los granulocitos; como resultado hay vacuolización celular, detención de la maduración y consecuentemente leucopenia con neutropenia; a esto se asocia el hiperesplenismo en caso de hipertensión portal. Por otra parte, los leucocitos de los alcohólicos tienen trastornos de la quimiotaxis, adherencia disminuida y una actividad fagocítica disminuida. También cursan con reducción de la actividad de los macrófagos alveolares, lo que impide eliminar las bacterias que son inhaladas al pulmón y la aparición de infecciones respiratorias. Otros efectos del alcohol son reducción de

las células T y disminución de la transformación de los linfocitos; de ahí la alta incidencia de tuberculosis en los alcohólicos.

**Alteraciones de las plaquetas.** Puede haber trombocitopenia en un 26% de los pacientes por efecto tóxico directo del alcohol sobre los precursores de las plaquetas en la MO, así como disminución de la supervivencia de las plaquetas por déficit de ácido fólico e hipersplenismo; es común observar trombocitosis a medida que el paciente se recupera de este efecto. También se describe trombocitopatías debidas a una disminución de la agregación plaquetaria con prolongación del tiempo de sangría y disminución de la liberación de tromboxano A<sub>2</sub> de las plaquetas; estos efectos se normalizan 1-3 semanas después de suspender la ingesta alcohólica.

**Trastornos de la coagulación.** Generalmente no hay alteraciones de la hemostasia como consecuencia del consumo agudo o crónico de alcohol, a no ser que exista una hepatopatía crónica con déficit de los factores dependientes de la vitamina K. Sin embargo, puede haber alteraciones de la hemostasia secundaria por interacción directa del acetaldehído con las diversas proteínas de la coagulación. Por otra parte, los alcohólicos crónicos cursan con una disminución de la antitrombina III, hecho que explica la trombosis espontánea en ellos.

**Predisposición a las infecciones.** Los factores que contribuyen a la mayor incidencia de infecciones en el paciente alcohólico son los trastornos de la defensa mecánica (particularmente del pulmón), alteraciones de la defensa específica del huésped y factores nutricionales. Los trastornos de la defensa mecánica consisten en disminución del cierre de la glotis (dada por el deterioro de la conciencia), disminución de la amplitud respiratoria (en caso de ascitis) y reducción de la actividad mucociliar de los bronquios. Estas modificaciones favorecen el paso de microorganismos al tracto respiratorio inferior desde la orofaringe, como *Streptococcus pneumoniae*, bacilos gramnegativos (grupo *Klebsiella-Enterobacter*) y anaerobios. Los trastornos de la defensa específica del huésped consisten en una disminución de la actividad bactericida del suero, particularmente de la inmunoglobulina M (Ig M) para muchas bacterias como *Haemophilus influenzae*, *E. coli* y *Citrobacter*. En los pacientes cirróticos se observa una disminución del complemento C<sub>3</sub>, posiblemente por descenso de su producción hepática.

Las infecciones más frecuentes en los pacientes alcohólicos son las neumonías por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (bacilo de Friedländer) y *Enterobacter*. Aunque no se observa una mortalidad significativamente mayor que en los no alcohólicos, aumenta la morbilidad: mayor

prolongación de la fiebre, lenta resolución de los infiltrados pulmonares y se complica más con empiemas, particularmente si existe cirrosis hepática. Los procesos anaeróbicos pulmonares son frecuentes en los alcohólicos: abscesos pulmonares, neumonitis necrotizante y empiemas. La *neumonitis necrotizante* consiste en una neumonía severa con cavidades pequeñas múltiples en uno o más lóbulos, y con gran mortalidad. La terapia más adecuada de estas infecciones es la combinación de antibióticos contra aerobios, anaerobios, gramnegativos y grampositivos; además drenaje torácico en caso de empiemas y decorticación pulmonar de ser necesario.

Las tuberculosis pulmonar y extrapulmonar tienen mayor incidencia en los alcohólicos que en la población general, y las recaídas después del tratamiento son 2 a 3 veces mayores. En pacientes cirróticos se puede desarrollar una peritonitis tuberculosa. Otras infecciones frecuentes en los alcohólicos son endocarditis, meningitis, abscesos pancreáticos posteriores a una pancreatitis e infecciones por *Leisteria monocytogenes* (bacteremia, meningitis y endocarditis).

En los pacientes cirróticos es frecuente la bacteremia espontánea proveniente del tracto urogenital y digestivo. Se ha determinado la existencia de *shunts* arteriovenosos en el hígado y otros órganos que impiden la depuración de bacterias del torrente sanguíneo por parte del SMF.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada y ascitis se puede observar *peritonitis espontánea* por gérmenes entéricos como *E. coli*, *Streptococcus penumoniae*, *Aeromonas*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Aerobacter*, *Salmonella* y *Klebsiella*. Esta se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, signos físicos de peritonitis y tendencia al coma hepático. Los exámenes que orientan al diagnóstico son leucocitosis, líquido ascítico turbio, leucocitos por encima de 250 mm<sup>3</sup> a predominio de PMN. La coloración de Gram, los cultivos del líquido y sangre son indispensables para identificar las bacterias.

**Efectos sobre el sistema nervioso central.** La mayor parte de los trastornos neurológicos tienen en común que se asocian a la desnutrición, en particular a la deficiencia de tiamina. En líneas generales, las manifestaciones clínicas son reversibles en forma parcial y, en algunos casos casi total si se elimina por completo la ingesta del alcohol y se ofrece una alimentación adecuada con proteínas, minerales y vitaminas, en especial la tiamina a dosis de 100 a 1000 mg EV dividida cada 6 horas los tres primeros días, seguidos de 100 mg VO diarios por meses. A continuación se describen los trastornos neurológicos más frecuentes en estos pacientes.

**Síndrome de Wernicke-Korsakoff.** La encefalopatía de Wernicke representa la fase inicial y aguda de la psicosis de Korsakoff. Se debe a lesiones de las zonas paraventriculares, tálamo, hipotálamo, cuerpos mamilares, piso del cuarto ventrículo, cerebelo y el sistema reticular activador. Se caracteriza por un comienzo brusco con trastornos oculomotores, ataxia cerebelosa y confusión mental. El nistagmo aparece con la mirada lateral y hacia arriba, parálisis bilateral de los motores oculares externos, a veces oftalmoplejía total, con ptosis y midriasis. La ataxia suele ser a predominio del tronco y piernas. Los cambios mentales son referidos como un estado “confusional generalizado”; se caracteriza por desorientación, falta de atención, embotamiento y pobre respuesta a los estímulos; el coma se observa frecuentemente en las emergencias. El tratamiento consiste en dosis altas de tiamina, corrección de una eventual hipomagnesemia con sulfato de magnesio 1 a 2 g EV y uso sistemático de soluciones glucosadas al 5%; el paciente, por lo general, responde en 3 días. La falta de respuesta indica que el paciente puede evolucionar a la psicosis de Korsakoff; esta se caracteriza por amnesia progresiva retrógrada y anterógrada, confabulación (incapacidad para encadenar adecuadamente todos los hechos del pasado, y suelen “rellenar” las lagunas con situaciones inventadas), y relativa preservación de otras facultades intelectuales. Un 50% de los pacientes no se recupera con las medidas terapéuticas y queda con un déficit crónico e incapacitante de la memoria, que puede evolucionar a la demencia.

**Polineuropatía alcohólica.** Es una de las complicaciones más comunes del alcohólico; se comprometen los segmentos distales de las extremidades, particularmente de los miembros inferiores. Se debe a una degeneración axonal de los nervios parecida a la encontrada en la diabetes mellitus. El comienzo es insidioso y progresivo, se caracteriza por dolor, debilidad muscular y parestesia en forma de “guantes y botas”; puede haber atrofia muscular y ausencia de reflejos osteotendinosos, en particular el reflejo aquiliano; además, disminución de la sensibilidad vibratoria y táctil. Es frecuente la disfunción del sistema nervioso autónomo con impotencia sexual, hipotensión ortostática, trastornos vesicales e intestinales y, eventualmente, pupila de Argyll-Robertson. El estudio electrofisiológico neuromuscular revela disminución de la velocidad de conducción nerviosa, reducción de la amplitud de los potenciales de acción y fibrilación muscular.

**Degeneración cerebelosa alcohólica.** Ocurre hasta en un 27% de los alcohólicos crónicos; se observa una degeneración de la corteza cerebelosa (células de Purkinje),

particularmente en el vermis. Los miembros inferiores se comprometen más que los superiores; aparece una marcha atáxica, disartria, nistagmo y temblor. La TC revela atrofia del vermis cerebeloso. Es poco reversible, aun con la suspensión total del alcohol.

***Mielinosis pontina central.*** Es una enfermedad desmielinizante rara relacionada con alcoholismo, desnutrición, trastornos electrolíticos y corrección violenta de una hiponatremia, que provoca una deshidratación intraneuronal rápida. Es de comienzo insidioso y a menudo fatal en pocas semanas, aunque pueden verse recuperaciones completas. Se observa aparición subaguda de cuadriparesia progresiva, parálisis pseudobulbar (dificultad para deglutir y hablar) y parálisis de los movimientos oculares. Cuando la enfermedad progresa pueden verse anomalías pupilares como corectopia y respuesta pupilar lenta o ausente, rigidez de descerebración, parálisis respiratoria, letargia y coma. La TC puede revelar un proceso desmielinizante en el tallo cerebral, y la RM (T<sub>2</sub>) lesiones redondeadas hipointensas en la protuberancia. A la terapia convencional se añade una corrección paulatina y delicada de cualquier trastorno electrolítico, particularmente la hiponatremia.

***Enfermedad de Marchiafava-Bignami.*** Es una enfermedad desmielinizante del cuerpo calloso, lóbulos frontales y hemisferios cerebrales. Se caracteriza por disartria, afasia, trastornos de la marcha, alteración de los movimientos finos, hipertonía muscular, incontinencia urinaria y liberación de los reflejos primitivos (aprehensión, succión y mentoniano). Además, se puede presentar perseveración, confusión, desorientación, agitación, alucinaciones (visuales, auditivas y gustativas) y, ocasionalmente, convulsiones generalizadas. La enfermedad es progresiva e incapacitante en meses o años y la recuperación total es rara. La RM muestra lesiones hipodensas e hipointensas simétricas en el cuerpo calloso, y a veces en los lóbulos frontales.

***Demencia asociada a alcoholismo.*** Se debe a una atrofia córticosubcortical. Se asocia a una encefalopatía de Wernicke subaguda o crónica, por lo cual se supone que sea consecuencia de un déficit de nutrientes y tiamina. Es resalante el déficit cognitivo difuso.

***Hipotermia.*** Se debe al efecto vasodilatador del alcohol, depresión del SNC y exposición al medio ambiente. Se observa un deterioro progresivo del nivel de conciencia, disminución de la temperatura corporal, pupilas mióticas con poca respuesta a la luz, disminución de los reflejos osteotendinosos e hipertonía muscular. Tiene una mortalidad del 30 a 80%.

***Ambliopía por alcohol, desnutrición y tabaco.*** Se observa una pérdida progresiva de la visión, escotoma central simétrico y bilateral (más pronunciado para el rojo y el verde que para el blanco). Avanza irreversiblemente a la atrofia óptica.

***Otras alteraciones neurológicas.*** Los accidentes cerebrovasculares son más frecuentes en los alcohólicos, especialmente en jóvenes; estos se deben a múltiples factores: trombocitosis de rebote en los períodos de abstinencia, descontrol de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, arritmias cardíacas, hipertensión arterial e hiperlipidemias. Los estados epilépticos son frecuentes en los alcohólicos.

***Pelagra.*** Se asocia a deficiencia de ácido nicotínico, complejo B y alcoholismo. Es una enfermedad carencial multisistémica caracterizada por la tríada de las “3D”: demencia, diarrea y dermatitis. Cursa con manifestaciones extrapiramidales, alteraciones progresivas de la conciencia y polineuropatía.

***Trastornos musculares.*** Pueden ser agudos o crónicos, la miopatía alcohólica aguda consiste en una rbdomiolisis o necrosis muscular aguda que aparece bruscamente después de la ingesta abundante y continua de alcohol por varios días. Aunque puede presentarse en pacientes alcohólicos y no alcohólicos, generalmente está precedida de episodios similares y es completamente reversible. Se caracteriza por dolor muscular generalizado o localizado en las piernas; además, debilidad y aumento del volumen de los músculos. Los hallazgos de laboratorio consisten en un aumento de la CPK-MM y mioglobinuria. La mioglobinuria puede producir una necrosis tubular aguda, por lo que se sugiere una hidratación parenteral rigurosa. La miopatía alcohólica crónica ocurre generalmente en pacientes alcohólicos crónicos con desnutrición importante y neuropatía periférica; aparece insidiosamente en años. Se caracteriza por debilidad muscular proximal (cintura escapular y pelviana) y atrofia muscular importante. Se evidencia una denervación notable en la electromiografía de los músculos proximales.

***Trastornos cardiovasculares.*** La ingestión aguda de alcohol aumenta la excitabilidad y contractilidad del miocardio y, por ende, la predisposición a arritmias cardíacas; aumenta la presión del pulso, el gasto cardíaco y la tensión arterial, esta se eleva entre 5 a 10 mm de Hg en ambas cifras (sistólica y diastólica). La prevalencia de hipertensión arterial es 2 a 3 veces mayor que en la población general, y puede alcanzar hasta un 40% entre los alcohólicos.

La ingestión crónica de alcohol puede conducir a alteraciones de la función mecánica del corazón y de sus propiedades electrofisiológicas, particularmente en pacientes con cardiopatías de base. El alcohol tiene un efecto depresor del miocardio

con disminución de la fracción de eyección y del gasto cardíaco. Por otra parte, los pacientes alcohólicos pueden desarrollar arritmias paroxísticas con la ingesta masiva de alcohol, es el denominado “corazón festivo”, caracterizado por una gran variedad de trastornos del ritmo: fibrilación y aleteo auricular, taquicardia de la unión, extrasístoles auriculares y ventriculares, taquicardia auricular paroxística y taquicardia ventricular.

La *miocardiopatía alcohólica* se observa usualmente en pacientes entre los 30 y 50 años de edad con un consumo de alcohol por más de 10 años. Los síntomas comienzan insidiosamente y son consecuencia de la insuficiencia cardíaca y las arritmias: fatiga, disnea, palpitaciones y dolor torácico atípico; en etapas avanzadas, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Los hallazgos físicos consisten en arritmias y signos de bajo gasto cardíaco: pulso arterial disminuido, aumento de la presión arterial diastólica, ingurgitación yugular, cardiomegalia, ruidos de bajo tono (tercero o cuarto ruido), insuficiencia de las válvulas mitral y tricuspídea (por cardiomegalia y distorsión del aparato valvular), hepatomegalia, ascitis y edema periférico. La Rx del tórax muestra cardiomegalia y congestión pulmonar. El electrocardiograma revela arritmias, crecimiento de cavidades, QRS de bajo voltaje con muescas y anomalías del segmento ST-T. Con el ecocardiograma se confirma el agrandamiento de las 4 cavidades cardíacas, hipertrofia biventricular, disminución de la contractilidad ventricular y de la fracción de eyección. El cateterismo muestra elevación de la presión de llenado en ambos ventrículos y reducción del gasto cardíaco; el ventriculograma izquierdo demuestra una cámara dilatada, hipocinesia difusa, regurgitación mitral y trombos murales. La biopsia miocárdica muestra una hipertrofia difusa del músculo cardíaco, edema intersticial y pequeñas áreas de necrosis. La recuperación parcial o total es alta en pacientes que abandonan totalmente la ingesta alcohólica; es conveniente el uso de antiarrítmicos (amiodarona), digitálicos, diuréticos, vasodilatadores, heparina profiláctica y reposo en cama. Estos pacientes son propensos a la intoxicación digitalica y a desarrollar hipokalemia.

## DIAGNÓSTICO

Como ocurre en muchas enfermedades crónicas, el diagnóstico temprano del alcoholismo ayuda al éxito del tratamiento, pero es lamentable que la mayoría de los pacientes nieguen la ingesta acentuada del alcohol hasta que la enfermedad ha alcanzado grandes proporciones y el individuo continúa bebiendo. Los exámenes de laboratorio que pueden orientar a un consumo de alcohol son los siguientes:

1. Gamma glutamiltranspeptidasa (VN= 5 a 38 mU/ml). Refleja ingesta alcohólica en los días previos
2. Volumen corpuscular medio (VN= 80 a 90 m<sup>3</sup>). Se eleva con la ingestión crónica del alcohol y no es necesariamente por el déficit de folato o vitamina B<sub>12</sub>, pues no responde a ellos prontamente
3. Aumento de la AST-ALT y la fosfatasa alcalina, expresión del daño hepático
4. Aumento de los triglicéridos y disminución de la HDL

A continuación se describirá un esquema de cuatro grupos mediante el cual se evalúa al paciente alcohólico. Cuando existen manifestaciones que encajan en tres de los cuatro grupos se hace el diagnóstico de alcoholismo evidente, y probable cuando hay síntomas en dos de ellos.

#### GRUPO I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. Síntomas de abstinencia: temblor, alucinaciones, convulsiones, “ataques de ron” y *delirium tremens*. Estas manifestaciones ocurren generalmente de 8 a 48 horas después de la suspensión del alcohol
2. Complicaciones médicas: aspecto general (congestión facial, varicosidades en las alas de la nariz y enrojecimiento de las conjuntivas). Alteraciones del aparato digestivo, como hepatitis, cirrosis, pancreatitis, esofagitis, gastritis y síndrome de malabsorción intestinal. Alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia, trombocitopenia y trastornos de la coagulación (si existe insuficiencia hepática). Predisposición a las infecciones por alteración de los mecanismos de defensa. Trastornos neurológicos como encefalopatía de Wernicke, psicosis de Korsakoff, trastornos cognoscitivos, demencia alcohólica, atrofia cerebral, síndrome cerebral orgánico, degeneración cerebelosa y neuropatía periférica (impotencia y diarreas). Trastornos musculares y cardiovasculares como miocardiopatía alcohólica e hipertensión arterial. Trastornos metabólicos: hiperlipidemia tipo IV, hipoglicemia, cetoacidosis alcohólica, hiperlactacidemia, hiperuricemia, hipomagnesemia e hipokalemia
3. Pérdida de conciencia o síncope alcohólico en la intoxicación aguda
4. Anormalidades fetales. **Síndrome fetal alcohólico**: es consecuencia directa del alcohol sobre el feto. Se observan alteraciones como hendidura palpebral pequeña, puente nasal plano, labio leporino, microcefalia, defectos septales del corazón, detención del crecimiento y retardo mental

5. Aumento de la frecuencia de cáncer en órganos como cabeza y cuello, esófago, estómago, hígado y páncreas

#### GRUPO II. COMPORTAMIENTO DEL INDIVIDUO FRENTE AL ALCOHOL

1. Incapacidad para dejar de beber. El paciente toma para aliviar la ira, la fatiga, la depresión y la incomodidad social. Generalmente surgen mecanismos de defensa regresivos, como la negación y proyección
2. Intento de control o abstinencia. A pesar de que el paciente intenta reducir la ingesta, existe un aumento de la tolerancia al consumo del alcohol
3. Beber antes del desayuno
4. Beber alcohol fuera de actos sociales, usualmente a escondidas o con “amigos de tragos”.

#### GRUPO III. MANIFESTACIONES PSÍQUICAS

Sentimiento de culpa: gestos suicidas en estado de ebriedad, resentimientos, celotipias, actitud paranoica, ansiedad, oscilaciones del humor, insomnio, depresión (aislamiento, llanto, preocupaciones y sensación de pérdida de la mente).

#### GRUPO IV. PROBLEMAS SOCIALES

1. Detenciones policiales
2. Problemas de tránsito (infracciones y accidentes)
3. Problemas en el trabajo (ausentismo, despido o cambio de empleo para facilitar la bebida)
4. Riñas: quejas de la esposa, amigos y del trabajo; usualmente bajo la forma de peleas y estallidos de ira. Generalmente culmina con la pérdida del matrimonio, los amigos o el trabajo.
5. Problemas de inadaptación social, laboral y legal
6. Observaciones de familiares u otras personas allegadas, médicos o enfermeras sobre el consumo exagerado del alcohol

En la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10), en el apartado de Trastornos Mentales y del Comportamiento se incluye la categoría de Trastornos mentales

y del comportamiento debido al consumo de sustancias psicoactivas (F10-F19). Dentro de este apartado se recogen los problemas relacionados con diferentes sustancias, entre las que se incluye el alcohol. Asimismo, para cada sustancia se exponen los criterios para varios trastornos relacionados con su consumo, como la intoxicación aguda, el consumo perjudicial, los síndromes de dependencia y abstinencia y el trastorno psicótico.

**Intoxicación aguda por alcohol.** Los criterios necesarios son los siguientes:

- A. Deben cumplirse los criterios generales para intoxicación aguda
- B. Debe existir un comportamiento alterado que se manifiesta por al menos uno de los siguientes: 1. Desinhibición 2. Beligerancia verbal 3. Agresividad 4. Labilidad del humor 5. Deterioro de la atención, 6. Juicio alterado 7. Interferencia en el funcionamiento personal
- C. Debe estar presente al menos uno de los siguientes signos: 1. Marcha inestable 2. Dificultad para mantenerse en pie 3. Habla disártrica (farfullante) 4. Nistagmo 5. Disminución del nivel de conciencia (por ej, estupor o coma) 6. Enrojecimiento facial 7. Inyección conjuntival

**Consumo perjudicial.** Es preferible al uso de cualquier sustancia que está afectando la salud física o mental. Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- A. Debe haber pruebas claras de que el consumo de una sustancia ha causado (o contribuido sustancialmente) a un daño físico o psicológico, incluido el deterioro de la capacidad de juicio o alteraciones del comportamiento
- B. La naturaleza del daño debe ser claramente identificable (y especificada)
- C. La forma de consumo ha persistido durante al menos un mes o se ha presentado reiteradas veces a lo largo de 12 meses.
- D. El trastorno no cumple criterios para ningún otro trastorno mental o del comportamiento relacionado con la misma sustancia en el mismo período de tiempo (con la excepción de intoxicación aguda).

**Síndrome de dependencia.** La OMS describe el síndrome de dependencia como un conjunto de manifestaciones fisiológicas, cognitivas y del comportamiento, en el cual el consumo de una droga adquiere la máxima prioridad para el individuo; mayor incluso que cualquier otro tipo de comportamiento que en el pasado tuvo un valor más alto. Establece además las siguientes pautas para llevar a cabo el diagnóstico: Deben haberse presentado

simultáneamente tres o más de las siguientes manifestaciones durante al menos un mes o, si persisten durante períodos inferiores a un mes, deben haberse presentado repetidas veces y simultáneamente en un período de 12 meses:

1. Deseo intenso o compulsión a consumir la sustancia
2. Disminución de la capacidad para controlar el consumo en lo referente al inicio, término o cantidades consumidas; se prueba por consumo frecuente de cantidades mayores o durante más tiempo del que se pretende y deseo persistente o esfuerzos, sin éxito, de reducir o controlar el consumo.
3. Cuadro fisiológico de abstinencia cuando se reduce o cesa el consumo de la sustancia, como se prueba por el síndrome de abstinencia característico de la sustancia, o por su consumo (o de otra muy próxima) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
4. Pruebas de tolerancia a los efectos de la sustancia. Se incluyen la necesidad de aumentar significativamente la cantidad de la sustancia para conseguir intoxicarse o el efecto deseado, o marcada disminución del efecto tras el consumo continuado de la misma cantidad de sustancia.
5. Preocupación por el consumo de la sustancia. Se manifiesta por el abandono o reducción de importantes alternativas placenteras o de interés a causa del consumo de la sustancia; o por el empleo de mucho tiempo en actividades necesarias para obtener, ingerir o para recuperarse de los efectos de la sustancia.
6. Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales. Se evidencia por el consumo continuado de alcohol, aun cuando el individuo tiene conocimiento, o puede suponerse que lo tiene, de la naturaleza y amplitud del daño.

**Síndrome de abstinencia.** Se trata de un conjunto de síntomas que se agrupan según modos y niveles de gravedad diferentes que se presentan cuando hay una abstinencia absoluta o relativa de una determinada sustancia, tras un consumo reiterado, generalmente prolongado o dosis elevadas. El comienzo y la evolución del estado de abstinencia están limitados en el tiempo y relacionados con el tipo de sustancia y la dosis consumida inmediatamente antes de la abstinencia. El síndrome de abstinencia puede complicarse con convulsiones. Un síndrome de abstinencia es uno de los indicadores de la presencia del síndrome de dependencia, por lo cual este diagnóstico también debe ser tomado en consideración. El diagnóstico de síndrome

de abstinencia debe tener prioridad si es el motivo de la consulta y si tiene una gravedad suficiente como para requerir por sí mismo atención médica.

Los síntomas somáticos varían de acuerdo con la sustancia consumida. Los trastornos psicológicos (por ej., ansiedad, depresión o trastornos del sueño) son también rasgos frecuentes de la abstinencia. Es característico que los enfermos manifiesten que los síntomas del síndrome de abstinencia desaparecen cuando vuelven a consumir la sustancia. Es necesario recordar que los síntomas del síndrome de abstinencia pueden inducirse por estímulos condicionados o aprendidos, aun en ausencia del uso previo inmediato de la sustancia. En estos casos, el diagnóstico del síndrome de abstinencia solo se hará si lo requiere su gravedad.

La Asociación Psiquiátrica Americana ha establecido criterios de abuso, dependencia y abstinencia del alcohol que aparecen en el DSM-V-TR

#### CRITERIOS DSM-V-TR DE ABUSO DE ALCOHOL

En el DSM-V-TR, el abuso de sustancias que incluyen al alcohol resulta equiparable al de consumo perjudicial de la CIE- 10. Los criterios para su diagnóstico son los siguientes:

A. Un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresados por uno o más de los ítems siguientes durante un período de 12 meses:

1. Consumo recurrente de sustancias, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa.
2. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso
3. Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia.
4. Consumo continuado de la sustancia a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.

B. Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para la dependencia de sustancias de esta clase de sustancia.

### CRITERIOS DSM V-TR DE DEPENDENCIA DE ALCOHOL

Un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresados por tres o más de los ítems siguientes en algún momento de un período continuado de 12 meses.

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
  - a. Una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o efecto deseado
  - b. El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado
2. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:
  - a. El síndrome de abstinencia característico para la sustancia
  - b. Se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
3. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía
4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia
5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia
6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
7. Se sigue tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen ser causados o exacerbados por el consumo de la sustancia

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM V-TR PARA ABSTINENCIA-DE ALCOHOL

- A. Presencia de un síndrome específico de una sustancia debido al cese o reducción del consumo en grandes cantidades y tiempo prolongado
- B. El síndrome específico de la sustancia causa un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad laboral y social o en otras áreas importantes de la actividad del individuo
- C. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

## TRATAMIENTO

Una vez que el paciente se recupera de las complicaciones médicas agudas persiste el problema subyacente, que es la dependencia al alcohol. Por lo general, el individuo reincide y vuelve con las mismas u otras complicaciones médicas. Un período útil es el de la convalecencia después de una complicación grave o desajuste socioeconómico, “tocar fondo”, en el argot popular del alcohólico. Estas crisis pueden ayudar a convencer al paciente de que el consumo de alcohol ha adquirido graves proporciones. Es necesario elaborar una buena historia clínica y establecer un excelente contacto personal, conyugal y familiar. El tratamiento se debe enfocar con la misma seriedad y ecuanimidad de una enfermedad crónica. No se debe ser amenazador, acusador o crítico; por el contrario, debe dársele el diagnóstico de alcoholismo con seguridad. La abstinencia debe ser el objetivo trascendental del tratamiento. Son necesarias una serie de premisas como requisitos para el éxito del tratamiento.

1. La abstinencia total del alcohol es lo más importante; cualquier intento de cura fracasa si se continúa bebiendo
2. El paciente debe reconocer que es alcohólico, que la enfermedad escapa a su control y que necesita ayuda
3. El paciente debe caer en cuenta de las complicaciones médicas y sociales si continúa bebiendo. Mencionarle las consecuencias de una manera objetiva; por ej., el alcohol afecta al feto en la embarazada o los hijos tienen grandes desajustes emocionales.
4. Es necesario que el individuo haga algo por sí mismo. La participación en organismos sociales para combatir el alcoholismo ha demostrado ser efectiva por la relación más estrecha con el paciente.

**Psicoterapia.** Es útil sobre todo en los alcohólicos sintomáticos. Sin embargo, su elevado costo no está al alcance de miles de alcohólicos o bebedores importantes debido a que la mayoría de ellos termina en condiciones económicas muy deplorables. Se han aplicado técnicas motivacionales, terapia conductual y principios de aprendizaje social. Los conductistas tienen buenos resultados con el entrenamiento asertivo (dejar el alcohol por reafirmación de la personalidad), psicoterapia familiar, aversión y sensibilización encubierta.

**Alcohólicos anónimos (AA).** Es este un grupo voluntario anónimo integrado por pacientes con la misma enfermedad. Están disponibles para ayudar al paciente alcohólico durante las 24 horas del día y los 7 días de la semana; si el paciente no puede asistir, lo trasladan desde el hospital o su domicilio y a las reuniones. Debe alentarse a los pacientes a concurrir a AA (por lo menos a 4 o 5 reuniones y en diferentes grupos para aumentar la posibilidad de hallar un ambiente donde puedan sentirse cómodos). AA no están afiliados a ninguna secta o creencia religiosa, partido político, organización o institución, no desean intervenir en controversias, no respaldan ni se oponen a ninguna causa, no cobran cuotas ni honorarios; la única exigencia para afiliarse es que la persona desee abstenerse de ingerir alcohol. Actualmente hay gran entusiasmo en la fundación de estos grupos en diferentes poblaciones. El médico puede informar al paciente sobre las facilidades de este tratamiento en la comunidad, además de estimular, visitar y dar charlas a estos grupos.

Si el esfuerzo médico serio y sostenido no convence al paciente y es imposible modificar su tendencia, la única manera de lograr la abstinencia es confinándolo a un hospital psiquiátrico o a una institución especializada para alcohólicos. Es posible que la abstinencia forzada y la mejoría física lo convenzan y le hagan aceptar la terapéutica psiquiátrica o de otra índole. Si en estas condiciones el paciente reconoce que el hábito está más allá de su dominio y que necesita ayuda, las probabilidades de curación son bastante buenas; muchos reinciden, pero esto no debe ser excusa para no intentarlo de nuevo. Los pacientes con daño cerebral o déficit congénico requieren de una abstinencia forzada y hospitalización prolongada.

### **Tratamiento médico del alcoholismo crónico**

1. Permitir el descanso y sueño del paciente
2. Administrar tranquilizantes menores como el clorodiazepóxido o el diazepam a la dosis de 5 a 20 mg VO cada 8 horas
3. Administrar polivitaminas, especialmente tiamina, 100 mg VO diarias y complejo B
4. Combatir el insomnio con diazepam u otro hipnótico
5. Usar antidepresivos en caso de depresión severa. Se emplean los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina a la dosis de 25 mg VO diarios, con aumentos progresivos hasta obtener mejoría del paciente. También se ha empleado la tianeptina y los ISRS como la sertralina o fluoxetina
6. Usar medicamentos específicos como naltrexona, acamprosat y disulfirán

**Naltrexona.** Es un antagonista opiáceo que se une competitivamente a los receptores m-opioides y bloquea la actividad opioide endógena aumentada por el alcohol; este efecto atenúa el anhelo, la avidez y el placer por el alcohol. Produce cefalea, náuseas, ansiedad, sedación, y se debe dar con cautela en la insuficiencia hepática. Debe ser tomada voluntariamente por el paciente, y la dosis es de 50 a 150 mg VO diarios o 380 mg IM mensual.

**Acamprosato.** Está químicamente relacionado con el GABA; se une preferentemente a los receptores GABA-B con una actividad agonista sobre estos receptores, con propiedades serotoninérgicas y efecto antagonista noradrenérgico, por lo que normaliza la excitación glutamatérgica que ocurre en el síndrome de abstinencia; por esta razón disminuye el deseo de tomar durante esta fase. Se elimina por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis en la insuficiencia renal. Produce cefalea y diarrea. La dosis es de 2 g VO diarios divididos en tres tomas.

**Disulfirán.** Es un medicamento útil en el tratamiento del alcoholismo, inhibidor de la ALDH. La droga no reduce el deseo de beber, sino que al combinarla con el alcohol produce una serie de manifestaciones desagradables y peligrosas que provocan aversión por él. Los efectos se deben a la formación de acetaldehído y ácido pirúvico que ocasionan malestar profundo, congestión facial, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, sofocación, diaforesis (y a veces hepatitis aguda). Se debe usar después de desintoxicar al paciente y bajo supervisión estricta. La dosis es de 500 mg VO diarios en una toma por 20 días; luego, 250 mg diarios y se mantiene según la actitud del paciente.

### **Tratamiento de la abstinencia alcohólica**

1. Hidratación con solución glucosada al 5%, alternando con solución fisiológica o 0.45%, hasta 6 litros en 24 horas
2. Benzodiazepinas. Diazepam, 10 a 20 mg VO o EV cada 6 a 8 horas y SOS, o lorazepam, 1 a 2 mg VO o EV cada 4 horas, o clordiazepóxido, 25 mg VO cada 6 horas
3. Haloperidol u olanzapina. En caso de agitación y alucinaciones excesivas se debe tener precaución porque estos disminuyen el umbral para las convulsiones
4. Difenihidantoína o gabapentina. En caso de convulsiones repetidas
5. Atenolol. Para taquicardias, arritmias e hipertensión arterial, a la dosis de 50 a 100 mg VO OD

6. Fenobarbital. Se usa en caso de agitación y convulsiones severas a la dosis de 100 mg IM STAT y SOS
7. Tiamina, 100 mg IM OD

## REFERENCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington, DC. American Psychiatric Association. 1994.
- DONOVAN DM ET AL. Combined pharmacotherapies and behavioural interventions for alcohol dependence (the COMBINE study): Examinations of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs*. 2008; 69: 5.
- EL ALCOHOLISMO . Nueva versión de la tabla del Dr Jellinek. Centro de Información sobre el Alcoholismo (CISA). Bogotá, Colombia, S.A.
- SPANAGEL R, KIEFER F. Drugs for relapse prevention of alcoholis: Ten years of progress. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29: 109.
- SCHUCKIT MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 492.
- THYGESEN LC ET AL. Cancer incidence among patients with alcohol use disorders- Long term follow-up. *Alcohol Alcohol*. 2009; 44: 387.
- VENGELIENE V. Neuropharmacology of alcohol addition. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 299.

# DEMENCIAS

*Clara Isabel Ramírez*

## INTRODUCCIÓN

La demencia se define como un deterioro crónico, global, progresivo e irreversible de dos o más funciones mentales superiores (memoria, cognición, juicio o sentido común, praxia y lenguaje) y alteraciones graves de la personalidad, en un paciente con un sensorio normal (nivel de conciencia y atención) y sin manifestaciones neurológicas sensitivo-motoras. La pérdida de la memoria y de otras funciones superiores interfiere con el rendimiento laboral y social del individuo. La OMS define la demencia como “deterioro progresivo global de las funciones intelectuales adquiridas previamente, con preservación de la conciencia. La pérdida de la memoria y de otras funciones superiores debe interferir con el rendimiento laboral o social del individuo”.

El envejecimiento de la población fue un fenómeno del siglo XX y continúa aumentando en el siglo XXI; la población mayor de 65 años crece en los países industrializados a un ritmo de 2,5% al año; notablemente más rápido que el ocurrido en la historia de la humanidad. Actualmente, en los Estados Unidos se estima que al menos 7 millones de personas tienen demencia tipo Alzheimer y está alcanzando proporciones epidémicas en el mundo occidental. La prevalencia de la demencia aumenta con la edad, es una fuente de morbilidad, mortalidad y discapacidad y, por ende, una carga social y sanitaria.

Las demencias aparecen generalmente en el adulto mayor; sin embargo, cuando ocurren antes de los 65 años se consideran de comienzo temprano y se les denomina “demencia de inicio precoz”; de manera que es necesario diferenciarlas de aquellos trastornos mentales que se inician en el adulto joven, de curso crónico y sin una base orgánica demostrable, como la esquizofrenia, trastornos bipolares y la paranoia. Es así que actualmente, el DSM-V agrupa en tres secciones a los trastornos que antes eran llamados “trastornos mentales orgánicos”:

1. Demencias, delirio, trastorno amnésico y otros trastornos cognitivos
2. Trastornos mentales debidos a una enfermedad médica u orgánica
3. Trastorno por consumo de sustancias

Es importante considerar varias formas de trastornos en los ancianos, que semejan demencia (Tabla 56).

1. El proceso normal de “envejecimiento cerebral”, que produce dificultad moderada e intermitente de la memoria, la cognición y la praxia, agravadas por la hipoacusia y la disminución de la agudeza visual. Generalmente, estos pacientes se quejan de su déficit mental, a diferencia de los individuos con demencia que dicen “estar bien”.
2. Los ancianos deprimidos, con lapsos de ausencia, desorientados en tiempo o espacio (por razones socio-culturales), con descuido personal y lentitud mental y/o verbal.

Hay un gran número de enfermedades orgánicas que pueden cursar con trastornos cognitivos; muchas de ellas transitorias y con manifestaciones clínicas tan sobresalientes que con una buena historia clínica se orienta el diagnóstico. A continuación se enumeran.

1. Afecciones del sistema nervioso central: accidente cerebrovascular, traumatismos craneoencefálicos, hematomas intracraneanos, meningitis, encefalitis, neurocisticercosis, neurosífilis y esclerosis múltiple.
2. Trastornos metabólicos: hipoglicemia, insuficiencia hepática, hipertiroidismo, hipotiroidismo y enfermedad de Cushing.
3. Intoxicaciones: alcohol, drogas y metales pesados.
4. Deficiencias nutricionales: vitamina B<sub>12</sub>, tiamina, niacina y ácido fólico.

TABLA 56. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA

CONDICIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIFERENCIAS CLÍNICAS	CONDUCTA
Cambios propios de la edad	Lapsos de amnesia que se recuperan	Cumple funciones sociales y laborales	Explicar al paciente que son cambios esperados para la edad

Déficit cognitivo leve	Deterioro cognitivo mayor de lo esperado para la edad y educación	No tan severo como para alterar las actividades de la vida diaria	Control cuidadoso. Iniciar tratamiento como los inhibidores de colinesterasa
Delirio	Alteración reversible de la atención y conciencia por enfermedades sistémicas	Inicio agudo, curso fluctuante y deterioro de la conciencia	Identificar y tratar la condición médica
Depresión	Astenia, anhedonia, bradilalia, insomnio, tristeza	Historia previa e inicio subagudo. Hacer un <i>test</i> de depresión	Psicoterapia y antidepresivos

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque existen varios datos que orientan al diagnóstico de la demencia, hay que tener en cuenta que, al comienzo de la enfermedad, uno solo de ellos puede ser suficiente para sospechar de esta patología. Los criterios clínicos para el diagnóstico de las demencias son los siguientes:

### Síntomas cognitivos

1. *Memoria*. Las alteraciones al inicio son básicamente de la memoria reciente; hay dificultades para el aprendizaje de nueva información. En los estadios leves a moderados la memoria remota está conservada
2. Desorientación progresiva
3. Lenguaje. Existe dificultad para encontrar palabras, por lo que el paciente tiene incomodidad para expresarse adecuadamente y, por tanto, crea circunloquios compensatorios haciendo que el lenguaje sea vago
4. Anomia. Existe dificultad para denominar los objetos, por ej., si se le enseña un lápiz, él puede decir "sirve para escribir", es decir, sabe para qué sirve pero no su nombre
5. Alteración de la comprensión lingüística: progresivamente presenta dificultades para entender lo que lee
6. Prosopagnosia. Presenta incapacidad para reconocer los rostros. En estados avanzados no es capaz de reconocerse a sí mismo en el espejo

7. Agnosia visual para objetos. Dificultad para reconocer los objetos a través de la visión, pero al tocarlo, inmediatamente lo reconoce
8. Acalculia. Confusión con los números, de manera que existen problemas con el dinero, las cuentas, las compras
9. Desorientación derecha e izquierda
10. Juicio alterado. Responde ante cualquier situación de forma “no aceptada socialmente”
11. Incapacidad de resolver problemas cotidianos. Por ej., si se le rompe una tubería en la casa, lo normal sería llamar a pedir ayuda y no sentarse a taparla con la mano

### **Síntomas no cognitivos**

1. Cambios progresivos de la personalidad o esfera afectiva (pasividad y apatía). Ocurre en el 70% de estos pacientes.
2. Disminución de la expresión emocional e iniciativa
3. Psicosis y agitación
4. Delirios. Son persecutorios en el 50% de los pacientes y conducen a acusaciones de robo, infidelidad a sus familiares o allegados
5. Alucinaciones visuales y auditivas
6. Depresión. Es uno de los síntomas más importantes, ya que puede estar presente al inicio del cuadro demencial cuando el paciente aún es capaz de darse cuenta que sus funciones cognitivas están siendo mermadas; inclusive, puede ser el primer diagnóstico diferencial de la demencia
7. Ansiedad. Está presente en la mayoría de los pacientes

Los estados demenciales más frecuentes observados en el ejercicio clínico se pueden clasificar en tres grupos:

1. Demencias degenerativas primarias corticales: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (complejo de Pick) y demencia del tipo de cuerpos de Lewy
2. Demencias degenerativas primarias subcorticales: enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, demencia de la enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal y atrofias multisistémicas (tallo, cerebelo, corteza y ganglios de la base)

3. Demencias secundarias: vascular, alcohólica, hidrocefalia normotensiva, tumores, complejo demencia-SIDA, hipotiroidismo, carencia de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, o tiamina, de origen tóxico y la demencia de rápida evolución como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV) representan alrededor del 90% de todas las demencias. El compromiso de las estructuras subcorticales (ganglios basales, diencefalo y mesencefalo) está relacionado con lentitud en el procesamiento de la información, deterioro cognitivo (marcada incompetencia psicosocial con leve deterioro de la memoria inmediata), moderado déficit intelectual, apatía, inercia, depresión (algunas veces con irritabilidad), dificultad para resolver problemas, anormalidades del juicio y del *insight*. Al principio son notables la ausencia de afasia, la agnosia y la apraxia, aunque en el curso de la enfermedad se presentan esas tres condiciones.

Siempre debe hacerse un *test* formal para investigar la cognición. El más difundido y validado es el *Mini Mental State Examination de Folstein* o examen mental abreviado (Tabla 57).

TABLA 57. EXAMEN MENTAL ABREVIADO

PUNTAJE		ORIENTACIÓN		
/ 5	Diga en qué	Año	nos encontramos	1
		Mes		1
		Fecha		1
		Día / semana		1
		Hora		1
/ 5	Diga en qué	País	nos encontramos	1
		Ciudad		1
		Estado		1
		Hospital (lugar)		1
		Piso		1

## MEMORIA

/ 3	Diga las siguientes tres palabras: pelota, bandera, árbol (1 segundo para cada una). Luego, pida al paciente que las repita (un punto por cada una). Si en un primer ensayo no logra repetir las palabras, repítalas hasta que el paciente las registre. Anote el número de ensayos requeridos	3
-----	--	---

## ATENCIÓN Y CÁLCULO

/ 5	1. Restar 100-7 en forma sucesiva. Pare a la quinta respuesta. Registre un punto por cada respuesta correcta ( 93, 86, 79, 72, 65) 2. Deletree la palabra MUNDO al revés	5
-----	---	---

## EVOCACIÓN

/ 3	De las palabras antes presentadas, registre el número de palabras que recuerde	3
-----	--	---

## LENGUAJE

/ 2	Nominar dos objetos (reloj, lápiz)	2
/ 1	Repetir: “Ni sí, ni no, ni peros”	1
/ 3	Comprensión. Obedecer una orden en tres etapas: “Tome la hoja con su mano derecha, dóblela por la mitad y póngala en el suelo”	3
/ 1	Lea y obedezca las siguientes órdenes : “Cierre los ojos”	1
/ 1	“Escriba una frase que debe contener sujeto, verbo y complemento”	1
/ 1	“ Copie la figura” (Figura 11).	1

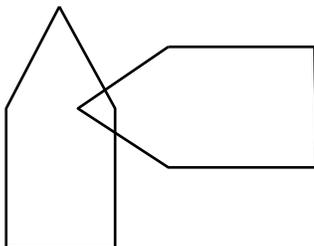


FIGURA 11. DIBUJO QUE DEBE COPIAR EL PACIENTE

La puntuación normal es de 30 puntos. La severidad de la demencia se relaciona con una puntuación baja; por debajo de 24 puntos se considera demencia moderada. Siempre se debe tomar en cuenta el nivel de escolaridad del paciente, ya que esta prueba está muy influenciada por ese factor.

#### DIFERENCIAS ENTRE EL OLVIDO ASOCIADO A LA EDAD Y EL QUE PRESENTAN PACIENTES CON DEMENCIA

##### **Asociado a la edad**

Olvido no es importante  
 Recuerda más tarde  
 Reconoce el trastorno  
 Sin deterioro cognocitivo  
 Sigue instrucciones  
 Usa recordatorio  
 Capaz de cuidarse

##### **Demencia**

Olvido significativo  
 Rara vez recuerda luego  
 Anosognosia  
 Deterioro cognocitivo  
 No sigue instrucciones  
 No usa recordatorio  
 No se cuida

#### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA fue descrita por Alzheimer en el año 1906. Consiste en un trastorno demencial degenerativo, progresivo e irreversible. La incidencia aumenta después de los 65 años de edad, es más frecuente en la mujer y tiene una sobrevida promedio de 8 a 10 años. Se produce un deterioro lento de la cognición con mínima repercusión motora y sensorial, aunque en etapas muy avanzadas pueden comprometerse estas funciones. Los factores de riesgo y protectores de enfermedad de alzheimer se describen en la tabla 58.

TABLA 58. FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Factores de riesgo establecidos**

Envejecimiento  
Historia familiar  
Alelo de apolipoproteína E épsilon 4  
Síndrome de Down  
HLA-A2  
Gen relacionado a receptor de LDL  
Mutaciones genéticas: 1, 14, 19 y 21

**Factores de riesgo probables**

Sexo femenino y disminución de estrógenos  
Bajo nivel educativo  
Hipertensión arterial, diabetes mellitus  
Trauma craneal

**Factores de riesgo posibles**

Edad de los padres al momento de la concepción (a mayor edad, mayor riesgo de desarrollar demencia degenerativa)  
Alcoholismo  
Trauma craneal con pérdida de la conciencia  
Enfermedad cerebrovascular  
Toxinas ambientales  
Exposición al aluminio  
Factores étnicos

**Factores protectores**

Alelo de la lipoproteína E épsilon 2  
Estrógenos  
AINEs  
Educación

Notas: HLA: antígeno de leucocito humano. LDL: lipoproteína de densidad baja.

Diferentes estudios han demostrado una susceptibilidad y heterogeneidad genética en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, de manera que se conocen hasta el momento cuatro locus en el genoma humano que se relacionan con la EA:

1. Gen en el cromosoma 21, que codifica la proteína precursora del *amiloide* (PPA) y está relacionada con un 2-3% del Alzheimer familiar
2. Gen en el cromosoma 14 que codifica la *preselinina 1*, la cual está relacionada en un 70% con los casos de EA de inicio precoz
3. Gen homólogo al cromosoma 14, que codifica la *preselinina 2*, descrito en Alemania en la EA familiar
4. Gen en el cromosoma 19, que codifica la *apoproteína APOE4* y es un factor de riesgo para desarrollar la EA
5. Cromosomas 12 y 10, recientemente descritos

Desde el punto de vista anatomopatológico existen las siguientes alteraciones:

1. *Ovillos neurofibrilares argirófilos*. Son depósitos filamentosos ubicados en el interior de las neuronas originados por componentes anormales del citoesqueleto neuronal. Estos filamentos contienen *proteínas TAU* provenientes de los microtúbulos neuronales. El mayor compromiso se observa en las grandes neuronas de la corteza y el hipocampo.

2. *Placas seniles o amiloides*. Son fibrillas de material amiloide que se acumulan fuera de las neuronas y las paredes arteriales. Se encuentran fundamentalmente en la corteza e hipocampo.

3. *Pérdida notable de las neuronas colinérgicas* de los núcleos de *Meynert* (en la parte basal del cerebro anterior).

Desde el punto de vista bioquímico hay una disminución de la *acetilcolina* y de la enzima *acetilcolinesterasa* que sintetiza la acetilcolina.

El electroencefalograma puede ser normal en presencia de un gran deterioro mental, aunque puede observarse disminución de la actividad alfa, actividad lenta delta y theta. La TC del cráneo revela alteraciones no patognomónicas, que normalmente se observan en los ancianos: atrofia cerebral difusa (aumento de la profundidad de las circunvoluciones) y dilatación ventricular; es de gran utilidad

para descartar causas potencialmente tratables como hematomas subdurales o neoplasias. La RM cerebral evidencia atrofia cortical en el hipocampo. También son útiles estudios funcionales como el PECT o SPECT, por los cuales se observa disminución en el metabolismo regional de la glucosa y del flujo sanguíneo regional.

Las manifestaciones clínicas más resaltantes de la *EA* son trastornos de la memoria, cognitivos, de juicio, de personalidad, de la praxia y del lenguaje.

1. *Alteraciones de la memoria.* Es un síntoma prominente y precoz. Al principio, la pérdida de la memoria se refiere a hechos recientes (amnesia anterógrada) y en las avanzadas a hechos remotos (amnesia retrógrada).
2. *Trastornos cognitivos.* Existe un trastorno de la comprensión con dificultad para manejar los conocimientos; se pierde la capacidad de aprender nuevos conceptos o información; hay desorientación visuoespacial (olvida en dónde dejó el carro o la vía de regreso a la casa), dificultad para manejar finanzas, usar el teléfono o hacer un cálculo matemático elemental. Grave deterioro del pensamiento abstracto (no puede interpretar un proverbio, no halla semejanzas o diferencias entre dos objetos; por ej., un avión y un pájaro). Existen dificultades en la disposición de palabras y conceptos.
3. *Alteraciones del juicio.* Se observa una pérdida de la capacidad para valorar las alternativas y actuar correctamente; por ej., al preguntarle qué hacer en caso de un incendio, respondería: “Me baño por el calor”. También puede haber delirio, alucinaciones e ilusiones visuales.
4. *Alteraciones de la personalidad.* Los pacientes presentan exageración o inversión de los rasgos de la personalidad; los familiares comentan: “es una caricatura del que era”, “ya no es él”. Se observa dificultad para el control de los impulsos y las reglas sociales, se desnuda sin el menor pudor, se torna grosero y excéntrico, aparecen conductas sexuales inapropiadas con personas extrañas y/o familiares, se observa mal arreglo personal, manipula los excrementos, tiende a deambular y descuida su higiene. Existe una labilidad emocional importante (el paciente llora al extremo de conmovido al médico), irritabilidad, indiferencia afectiva, ansiedad y depresión. El curso del pensamiento se encuentra demorado.
5. *Alteraciones de la praxia (apraxia).* Incapacidad para llevar a cabo movimientos y gestos con una finalidad determinada, por ej., se desviste con dificultad o no saluda con la mano. Las funciones motoras (fuerza muscular) permanecen estables hasta etapas finales de la enfermedad.

6. *Lenguaje*. El paciente puede cursar con anomias (dificultad para reconocer el nombre de un objeto señalado, en ausencia de afasia); parafasias (palabras impropriadamente aplicadas, pero con cierto parecido); palilalia (repetición continua patológica de una palabra o frase) o ecolalia (repetición inmediata de la palabra que se le dice). No puede tomar parte en una conversación con varias personas; tiene dificultad para conseguir las palabras correctas. En etapas avanzadas pueden ocurrir afasias.

### **Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer según DSM-V**

- A. La presencia del déficit cognitivo múltiple se manifiesta por:
1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
  2. Una (o más) de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución (por ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B. El déficit cognitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provoca un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representa una merma importante del nivel previo de la actividad
- C. El curso se caracteriza por ser de inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo
- D. El déficit cognitivo de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
1. Otras enfermedades del SNC que provocan déficit de la memoria y cognición (por ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva o tumor cerebral)
  2. Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (por ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y niacina, hipercalcemia, neurosífilis o infección por HIV)
  3. Enfermedades inducidas por sustancias
- E. El déficit no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirio
- F. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno (por ej., trastorno depresivo mayor o esquizofrenia)

## DEMENCIA VASCULAR

Se atribuye a la enfermedad aterosclerótica cerebral que lleva a infartos pequeños y sucesivos en el tejido cerebral, generalmente de la sustancia blanca, con o sin focalización neurológica demostrable. Se identifican al menos tres categorías: la demencia multiinfarto, la demencia por afectación difusa de la sustancia blanca, denominada encefalopatía aterosclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger, y la demencia por infarto estratégico (único y de pequeño tamaño localizados en el tálamo, giro angular y el territorio de la arteria cerebral posterior). La TC y la RM cerebrales pueden revelar microinfartos silenciosos.

La demencia vascular es más frecuente en el sexo masculino después de los 65 años por los factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral; se evidencia por lo general a los 3 meses del *ictus* cerebrovascular y se pueden asociar enfermedades como hipertensión arterial, arritmias cardíacas, infarto del miocardio, dislipidemias y vasculitis. Es una demencia de inicio relativamente rápido y hay un empeoramiento psicomotor escalonado con labilidad emocional, deterioro cognitivo y depresión. Resaltan signos neurológicos focales como hiperreflexia osteotendinosa, hemiparesias, signo de Babinski, movimientos labiales de chupeteo, disartria, mutismo, rigidez y convulsiones. Cuando existe *compromiso cortical* aparece en forma aguda amnesia, afasia, apraxia y agnosia; si es *subcortical*, retardo psicomotor, poca concentración, indecisión y apatía mental; en el *giro angular* (lóbulo parietal), pérdida de la memoria, disfasia, desorientación visuoespacial y agrafia; *tálamo paramedial*: apatía, lentitud, pérdida de la memoria, parálisis ocular y estupor.

### Criterios diagnósticos de demencia vascular según DSM-V

- A. La presencia de déficit cognitivo se manifiesta por:
1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
  2. Una o más de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución (por ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).
- B. El déficit cognitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provoca un deterioro significativo de la actividad laboral o social, y representa una merma importante del nivel previo de actividad.

- C. Los síntomas y signos neurológicos (por ej., exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio, son sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular, se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración, por ejemplo, infartos múltiples que involucran la corteza y/o la sustancia blanca subcortical o periventricular.
- D. El déficit cognitivo no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirio.

### ENFERMEDAD DE PICK

Es la clásica demencia frontotemporal. Ocurre en la edad media de la vida (50 a 60 años de edad). Clínicamente no existe una forma satisfactoria para diferenciarla de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en la *enfermedad de Pick* es notable la afectación de los lóbulos frontal y temporal que produce inicialmente *cambios de la conducta y la personalidad*: euforia, embotamiento afectivo, pérdida de las normas de educación, desinhibición y apatía o inquietud. Se observan también cambios del carácter y alteraciones del comportamiento que evolucionan finalmente hacia un deterioro de la inteligencia, memoria y lenguaje. Existe un gran estado depresivo, indiferencia, reflejos primitivos (cabeceo, chupeteo y prehensión) y ocasionalmente manifestaciones extrapiramidales. Desde el punto de vista anatomopatológico cursa con atrofia cerebral selectiva de los lóbulos frontales y temporales; microscópicamente se observan los cuerpos de inclusión argentófilos intraneuronales de Pick.

#### **Criterios diagnósticos según la CIE-10**

- A. Deben darse los criterios generales de demencia
- B. Inicio lento con deterioro progresivo
- C. Predominio de afectación frontal puesto de manifiesto por dos o más de los síntomas siguientes: embotamiento emocional, comportamiento social inadecuado, desinhibición, apatía o inquietud y afasia
- D. Preservación relativa en los estadios tempranos de la memoria y las funciones parietales

## DEMENCIA DEL TIPO DE CUERPOS DE LEWY

Patología muy parecida a la enfermedad de Alzheimer desde el punto de vista clínico. Resalta la existencia de unas estructuras eosinofílicas o cuerpos de Lewy, localizadas en el citoplasma de las neuronas de la sustancia negra y el *locus ceruleus*. La lesión de estas estructuras origina un déficit de dopamina, hecho que explica las manifestaciones extrapiramidales de la enfermedad. Es notable la fluctuación de los síntomas, signos de extrapiramidalismo (parkinsonismo con rigidez e hipocinesia), alucinaciones visuales precoces y bien definidas, ilusiones sistematizadas, deterioro del juicio, alteraciones de la vigilia o atención, caídas, síncope, y son notables la *poca tolerancia a los neurolépticos* y la predisposición al síndrome neuroléptico maligno.

## ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT- JAKOB

Es una entidad de aparición presenil (alrededor de los 50 años), rápidamente progresiva y de curso fatal en menos de 3 años; se le incrimina una etiología por virus neurotrópicos lentos. Las manifestaciones demenciales están asociadas a signos neurológicos piramidales y extrapiramidales (temblor, rigidez, movimientos coreoatetósicos y sacudidas mioclónicas espontáneas o inducidas); además, puede haber ataxia, déficit visual y atrofia muscular. La tríada característica es demencia, mioclonías y una actividad periódica en el EEG (cambios focales con ondas trifásicas); la TC cerebral es normal. La biopsia cerebral revela una pérdida de neuronas que dan un aspecto esponjiforme a la corteza, por lo que se le llama “encefalopatía esponjiforme subaguda”.

Criterios diagnósticos según la CIE-10

- A. Deben darse los criterios generales de demencia
- B. Progresión muy rápida de la demencia con desintegración virtual de todas las funciones cerebrales superiores.
- C. Aparición (generalmente después o simultáneamente a la demencia) de una variedad de signos y síntomas neurológicos: piramidales, extrapiramidales, cerebelosos, afasia y alteraciones visuales.

## DEMENCIA ALCOHÓLICA

Existe un trastorno marcado de la conducta, memoria, juicio, personalidad y orientación. Son resaltantes las manifestaciones de celos, suspicacia y pérdida de la conciencia moral. Los trastornos neurológicos más notables son

la disartria, los temblores y las convulsiones. La demencia alcohólica está en relación directa con la ingesta de alcohol y se debe diferenciar de la psicosis de Korsakov, en la cual, a la ingesta alcohólica se asocian carencias nutritivas, en particular de tiamina.

En la psicosis de Korsakov resaltan la amnesia, la desorientación y las confabulaciones (narración de hechos irreales que carecen de fundamento). Cursa con lesiones pelagroides y polineuropatía periférica. Puede ser reversible con tratamiento nutricional y polivitamínico; sin embargo, muchos casos persisten con amnesia y falta de conciencia de enfermedad, sobre todo cuando el paciente continúa con la ingesta alcohólica. Otra entidad a tener en cuenta en los alcohólicos es la encefalopatía de Wernicke, caracterizada por una polineuropatía con trastornos de la marcha y desviación de los movimientos oculares hacia los lados, que responde prontamente a la tiamina.

#### DEMENCIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Al comienzo de esta enfermedad, la alteración de la esfera intelectual no es tan notable como en las demencias primarias; obviamente se inicia con manifestaciones extrapiramidales: rigidez, ataxia, temblores o corea. El paciente luce apático, lento en la comprensión y el razonamiento (bradipsiquia), lento en los movimientos (bradicinesia), camina arrastrando los pies, hay deterioro de la memoria de evocación, luce más bien como olvidadizo. Hay descuido en la apariencia personal, indecisión, se ve abandonado y aislado de las relaciones interpersonales. El juicio se pierde en las etapas avanzadas de la enfermedad. El lenguaje es disártrico, con voz apagada y lenta en la respuesta verbal.

Criterios diagnósticos según la CIE-10

- A. Deben darse los criterios generales de demencia
- B. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson
- C. Ausencia de alteraciones cognoscitivas atribuibles a la medicación antiparkinsoniana
- D. No hay evidencia por la historia, por el examen físico o por investigaciones especiales de posible causa de demencia, incluyendo otras formas de enfermedad cerebral, daño o disfunción (por ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad por HIV, enfermedad sistémica como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico, hipercalcemia o abuso de alcohol o drogas).

Si los criterios también se cumplen para la demencia en la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío, esta categoría debería usarse en combinación con la enfermedad de Parkinson.

### DEMENCIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington es hereditaria, autosómica dominante, comienza generalmente a partir de la tercera década de la vida, es progresiva y se debe al compromiso del núcleo estriado del cerebro. Se caracteriza por movimientos coreicos bruscos y sacudidas de cualquier músculo esquelético. Los movimientos anormales, algunas veces preceden las manifestaciones psicóticas, depresión, irritabilidad, ansiedad o el deterioro mental (déficit de la memoria, capacidad de ejecución. La TC cerebral revela ensanchamiento progresivo de la región intercaudada de los ventrículos laterales.

Criterios diagnósticos según la CIE-10

- A. Deben darse los criterios generales de demencia
- B. La afectación de funciones subcorticales aparece generalmente en primer lugar y predomina en el cuadro clínico de la demencia. Lo más característico es la presencia de lentitud del pensamiento y de la motilidad, así como de cambios de personalidad como apatía o depresión.
- C. Movimientos coreiformes involuntarios, por lo general en la cara, manos y hombros o de la marcha. El enfermo puede intentar disimularlos convirtiéndolos en acciones voluntarias.

### DEMENCIA ASOCIADA A HIDROCEFALIA NORMOTENSIVA (SÍNDROME DE HAKIM-ADAMS)

Se debe a procesos isquémicos desmielinizantes de la sustancia blanca periventricular. Ocurre con relativa frecuencia alrededor de los 60 años de edad. Cursa con cierto grado de demencia, bradicinesia, trastornos de la marcha tipo parkinsoniano, le cuesta levantar los pies “marcha magnética” y presenta incontinencia urinaria por relajación de esfínteres. En ellos, la TC revela dilatación de los ventrículos, particularmente de los cuernos frontales, con escasa o nula atrofia cortical y una presión del líquido cefalorraquídeo normal. Un alto porcentaje de estos pacientes mejora con una derivación ventrículo-peritoneal.

## COMPLEJO DEMENCIAL DEL SIDA

También llamada encefalopatía por VIH o demencia asociada al VIH; ocurre en un 25% en las etapas avanzadas de la enfermedad y se ha relacionado con la destrucción multifocal difusa directa del virus sobre la sustancia blanca y las estructuras subcorticales del SNC. Se caracteriza por deterioro de la capacidad para concentrarse y ejecutar tareas complejas, olvido, alteraciones conductuales (apatía y falta de iniciativa) y dislexia. También se puede observar marcha insegura, ataxia, temblor, adiadococinesia, hipertonia muscular, hiperreflexia osteotendinosa, incontinencia de esfínteres y signos positivos de liberación frontal. Puede ocurrir agitación, ideas delirantes, alucinaciones y una manía leve. La TC revela atrofia cerebral y dilatación de los ventrículos. El LCR muestra niveles elevados de  $\beta$ 2-microglobulina, neopterinina y ácido quinolínico. La mejoría del cuadro se observa con el tratamiento antirretroviral específico del SIDA.

Criterios diagnósticos según la CIE-10

- A. Deben darse los criterios generales de demencia
- B. Diagnóstico de infección por HIV
- C. No hay evidencia por la historia, el examen físico u otras investigaciones especiales, de otras posibles causas de demencia, incluyendo otras formas de enfermedad cerebral, daño o disfunción (por ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hidrocefalia a presión normal), un trastorno sistémico (por ej., hipotiroidismo, déficit de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico, hipercalcemia) o abuso de alcohol o drogas.

Exámenes paraclínicos (recomendados por la Academia Americana de Neurología): hematología completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de la función hepática, pruebas tiroideas, determinación de ácido fólico y Vit B<sub>12</sub>, serología para sífilis y SIDA y, TC o RM cerebral.

## TRATAMIENTO

El paciente con demencia amerita una evaluación integral exhaustiva y consciente desde el punto de vista médico y psiquiátrico. Es importante la interacción multidisciplinaria del internista, el neurólogo, el psiquiatra, las enfermeras y las trabajadoras sociales. El trabajo más importante del médico consiste en descartar la existencia de enfermedades orgánicas potencialmente curables. Los familiares más cercanos y las personas a quienes concierne la

salud del paciente cumplen un papel importante en el interrogatorio, apoyo y seguimiento ambulatorio. Es trascendental una buena historia heredofamiliar, social y ambiental; las pruebas psicológicas son indispensables para determinar el grado de deterioro y el curso de la alteración mental.

**Medidas generales.** Aunque el paciente con demencia tiene la capacidad de aprendizaje disminuida, no es totalmente inútil intentar cualquier ayuda educativa. Se deben estimular las funciones psicomotoras aún conservadas, como deambular, control de esfínteres y pequeñas actividades domésticas (jugar con los niños, leer, escuchar radio y ver televisión) o terapia ocupacional (bordar y regar las matas). Debe eliminársele toda responsabilidad, protegerlo contra lesiones físicas y evitar su aislamiento a toda costa. En líneas generales se le debe proporcionar un medio ambiente placentero, acogedor, tranquilo y físicamente seguro. El paciente debe sentirse querido, reconocido, aceptado y útil. Se deben vigilar las condiciones higiénicas y dietéticas.

**Tratamiento farmacológico.** En su mayoría es sintomático y dependerá de las manifestaciones.

1. Manifestaciones de psicosis, ideación paranoide e ideas delirantes. Se pueden usar los antipsicóticos atípicos, que tienen menos efectos extrapiramidales, como quetiapina, de 12.5 a 200 mg VO diarios, clozapina (puede producir agranulocitosis), risperidona, de 0.25 a 2 mg VO diarios, o olanzapina a dosis bajas (2.5 a 10 mg VO diarios). Los aumentos de dosis deben hacerse de forma gradual.
2. Labilidad emocional e insomnio. Usar en las noches: flunitrazepam, 0.5 a 1 mg VO o flurazepam, 15 a 30 mg VO. También se pueden emplear las benzodiazepinas de corta duración, como el lorazepam 0.5 a 2 mg VO diarios u oxazepam. Pueden utilizarse antidepresivos como trazodona 25-50 mg/día VO hasta una dosis máxima de 200 mg/día y mirtazapina a la dosis de 7.5 mg/día VO hasta una dosis máxima de 30 mg/día.
3. Agresividad y agitación psicomotora. Estos síntomas también se manejan con antipsicóticos atípicos a bajas dosis.
4. Depresión. Como primera elección se utiliza el escitalopram a la dosis de 5 mg/día VO hasta 10 mg/día y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina o sertralina). La sertralina es la más indicada de este grupo por la poca interacción con el citocromo p450 y mínimos efectos anticolinérgicos (la paroxetina es la más anticolinérgica),

a la dosis inicial de 25 mg/día VO hasta una dosis máxima de 100 mg/día, la fluoxetina a la dosis de 5 a 30 mg/día VO. También puede utilizarse el citalopram (5-20 mg/día VO, con aumento progresivo de dosis).

5. Deterioro cognitivo y de la memoria. Se usan los inhibidores de la *acetilcolinesterasa*, que favorecen la neurotransmisión colinérgica central al aumentar los niveles de acetilcolina en la sinapsis (impiden la degradación de la acetilcolina). Son útiles, particularmente en los estadios tempranos de la enfermedad, cuando aún están conservadas algunas funciones cerebrales. No detienen la acumulación de los ovillos neurofibrilares o las placas seniles, pero retardan y mejoran levemente el deterioro cognitivo; lamentablemente, no modifican la progresión de la enfermedad a estados finales. A continuación se hace una descripción somera de ellos (Tabla 59).

#### **Inhibidores de la enzima *acetilcolinesterasa* (ICE)**

**Donepezilo.** Es un piperidino que inhibe la *colinesterasa*. Mejora notablemente la memoria, orientación, lenguaje y razonamiento. No causa hepatotoxicidad; a dosis altas produce manifestaciones colinérgicas, aunque a dosis bajas también dan estas manifestaciones y depende de la susceptibilidad del individuo (bradicardia, úlcera péptica, retención urinaria, broncoespasmo, náusea, diarrea e insomnio). Se debe evitar el uso concomitante del ketoconazol. La dosis es de 5 mg/día VO por 4 semanas e incrementar hasta 10 mg/día, si es tolerada.

**Rivastigmina.** Es un carbamato selectivo cerebral altamente inhibidor de la *acetilcolinesterasa* y *butirilcolinesterasa* en la corteza e hipocampo; es un ICE de segunda generación. Alcanza su acción a las 10 horas y los efectos colaterales son vómito, diarrea y anorexia. La dosis inicial es de 1.5 mg VO BID por 2 semanas, 3 mg VO BID por 2 semanas, 4.5 mg VO BID por 2 semanas, luego se puede incrementar la dosis máxima de 6 mg VO BID si es tolerada. Los efectos colaterales causados con la dosis máxima efectiva de 12 mg VO se pueden evitar con el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja de no ocasionar trastornos gastrointestinales. Además, al ofrecer una liberación continua y regular del fármaco evita los efectos pico-valle. Se inicia con parches de 5 cm<sup>2</sup> (4,6 mg) en la espalda (la mejor zona de absorción y de menor dificultad para ser retirados por el paciente). Se debe cambiar cada 24 horas y si es tolerado, la titulación se hace cada cuatro semanas, con parches de 10 cm<sup>2</sup> (9,5 mg), y luego, 15 cm<sup>2</sup> (13,3 mg).

**Galantamina.** Es otro inhibidor de la *colinesterasa* que bloquea los receptores, tanto muscarínicos como nicotínicos. Puede producir náuseas y vómitos. La dosis de galantamina es de 4 mg VO BID por 4 semanas, luego, 8 mg VO BID por 4 semanas hasta la dosis máxima de 12 mg VO BID si es tolerada. Si se utiliza la presentación de liberación prolongada, la dosis es de 8 mg/día VO por 4 semanas, luego, 16 mg/día por 4 semanas hasta la dosis máxima de 24 mg/día si es tolerada.

### Antagonistas de receptores NMDA

**Memantina.** Es un antagonista de los receptores N-acetil D-aspartato que reduce el deterioro cognitivo; se recomienda asociarlo a los IACE y no como monoterapia. La dosis inicial es de 5 mg/día VO por una semana, luego 5 mg VO BID por una semana; luego, 5 mg VO en la mañana y 10 mg VO en la noche por una semana. La dosis máxima es de 10 mg VO BID, si es tolerada,

**Metrifonato.** Prodroga que es transformada en droga activa, *el 2, 2-diclorovinil dimetil fosfato (DDVP)*, el cual actúa por unión covalente con la *acetilcolinesterasa*, lo que resulta en una inhibición prolongada y estable de esta enzima. Mejora la función cognitiva y global. Produce efectos muscarínicos (náuseas, vómitos, diarreas y bradicardia) y calambres en las piernas. La dosis es de 50 mg VO OD.

**Xanomelina.** Es un agonista de los receptores colinérgicos muscarínicos.

TABLA 59. MEDICAMENTOS USADOS PARA MEJORAR LA COGNICIÓN Y FUNCIONALIDAD DE LOS PACIENTES CON DEMENCIA

PARÁMETRO	DONEPEZILO	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA	MEMANTINA
Mecanismo	IAC	IAC-IBC	IAC-MRN	AR-NMDA
Dosis mg/día	5-10	3-12 VO, y 4,6-9,5 - 13,3 parches	8-24	5-20
Intervalo	OD	OD-BID	OD	OD
Titulación (semanas)	4-6	2-4	4	1
Con comidas	Indiferente	SI	SI	Indiferente
Metabolismo	Hepático	No hepático	Hepático	Renal
Efec. adversos	Diarrea y mareo	Vómitos y mareos	Vómitos y mareos	Diarreas y mareos

Indicación	Leve a moderada	Leve a moderada	Leve a moderada	Moderada a severa
Adherencia (%)	33.8	35.1	17.1	14

IAC: inhibidor de la *acetilcolinesterasa*. IBC: Inhibidor de la *butirilcolinesterasa*. MRN: modulación del receptor nicotínico. AR-NMDA: antagonista de los receptores de *n-metil-D-aspartato*. Titulación: lapso de espera en semanas para poder aumentar la dosis. Indiferente si se administra con las comidas. Adherencia: adherencia al tratamiento a las 52 semanas de su instauración.

## ESTRÉS DEL CUIDADOR INMEDIATO

El tratamiento de un paciente con demencia, invariablemente también implica el tratamiento de la familia y, especialmente, del cuidador inmediato. El estrés emocional, físico y económico asociado con el cuidado de un familiar con demencia, es enorme. El 50% de los cuidadores inmediatos del paciente se enferman de ansiedad, depresión, aislamiento, abuso de alcohol o sustancias ilícitas o enfermedad física. Si se presta atención al cuidador inmediato y a la familia, el paciente con EA requerirá menos hospitalizaciones y se retardará su institucionalización. La estrategia debe comenzar precozmente, incluso sugiriendo la integración a psicoterapia o a grupos de soporte. El cuidador inmediato debe tener tiempo para consultar al médico, para cuidarse él mismo y para relacionarse con otras personas. La Asociación para la Enfermedad de Alzheimer puede ayudar en los sitios donde está organizada.

## REFERENCIAS

- A NICE-SCIE Guidelines on supporting people with dementia and their carers in health and social care. 2007.
- CUMMINGS J. Un parche transdérmico para la enfermedad de Alzheimer. *Neurology*. 2007; 69 (4) suppl1
- DEMENTIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT DIAGNOSIS AND TREATMENT GUIDELINES. Group Health Cooperative. December 2012.

- FOLSTEIN M, FOLSTEIN S, MCHUGH P. Mini Mental State Examination. A practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych Res.* 1975; 12:189-198.
- GELLENBERG A, HOPKINS H. Depression in primary care medicine. *Am J Med.* 2007, 120: 105-108.
- LANGA M, FOSTER N, LARSON E. Mixed dementia. *JAMA.* 2004, 292: 2901-2908.
- MAYEUX R: Clinical practice, Early Alzheimer disease. *New Engl J med.* 2010; 362: 2194.
- MILLÁN-PASCUAL LF. Tipos básicos y Clasificación Etiopatogénica de las demencias. 3ª edición, Alberto
- ALCÓCER EN: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid, editorial Panamericana, 2006, pp 43-49.
- MONTAÑÉS MP, CANO, CS. Aspectos generales de las demencias. Descripción y diagnóstico. En *Diplomado en Demencias*. Instituto de Envejecimiento, pontificia Universidad Haveriana. Colombia. 2007, pp:12-16.
- REISBERG B, DOODY R, STOFFLER RS, ET AL. Memantine Study Group. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1333-1341.
- SICRAS-MAINAR A, VERGARA J, LEÓN-COLOMBO T, FEBRER L, ROJAS-GUTIERREZ J. Patrones de persistencia de medicaciones antidemencia. *Rev Neurol.* 2006; 43: 449-453.
- SMALL GW. PET OF BRAIN AMYLOID AND TAU IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *New Engl J Med.* 2007; 355:2652.
- VAN ES MA, van Den berg LH. Alzheimer's disease beyond APOE. *Nat Genet.* 2009; 41:1047.
- VAN OIJEN M. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol.* 2007; 61: 403.
- ZAROWITZ B, STEFANACCI R, HOLLENACK K, O'SHEA T, GRUBER J, TANGALOS E. Alzheimer disease: Evidence based principles. *J Am Med Direct Assoc.* 2007: 183-193.

# SÍNDROME DEPRESIVO

*Pedro Luis Márquez  
Trino Baptista*

## INTRODUCCIÓN

Ya desde la antigüedad se conocía la depresión. Hipócrates, considerado el padre de la medicina occidental, fue el primero en describir los trastornos del ánimo y definió la melancolía como “una grave dolencia caracterizada por una intensa tristeza originada por el efecto de la “bilis negra” sobre el cerebro. el miedo y la tristeza, cuando ocurren durante mucho tiempo, constituyen una afección melancólica”. La depresión es de una alta prevalencia y constituye una de las principales causas de discapacidad y sufrimiento en las sociedades occidentales. Es una enfermedad psiquiátrica que exhibe una compleja heterogeneidad etiológica, clínica y fisiopatológica. Tradicionalmente se ha relacionado con un déficit de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina) en el espacio sináptico. Sin embargo, investigaciones recientes apuntan a fenómenos que se suceden en el espacio intraneuronal a través de segundos y terceros mensajeros.

El Manual de Diagnóstico y Estadística de Enfermedades Mentales (DSM-V), revisado en 1994 por la Asociación Americana de Psiquiatría y actualizado en el 2013, incluye varios tipos de depresión bajo la categoría de “trastornos afectivos o del humor” y los clasifica en primarios y secundarios.

Primarios (no atribuibles o debidos a otra enfermedad). Incluyen la depresión mayor y un grupo de condiciones a las cuales se las conoce como trastornos distímicos, bipolares, ciclotímicos y esquizoafectivos.

Secundarios (atribuibles o debidos a otra enfermedad médica): cáncer, infarto de miocardio, enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo y diabetes. Aquí se incluyen las alteraciones *de ánimo inducidas por medicamentos*, como hipotensores (reserpina y metildopa), corticoesteroides, anticonceptivos y sedantes. También las alteraciones *de adaptación con humor deprimido*. Este

tipo de depresión es el resultado de una respuesta desproporcionada ante una tensión psicosocial identificable, y se le llama depresión reactiva o exógena.

A continuación se describen someramente los diferentes tipos de depresión observados en la práctica clínica, y se especifican una serie de criterios diagnósticos, según el DSMV-IV y el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión). Se señalan de igual manera los cambios más importantes en el recientemente publicado DSM-V, particularmente en el trastorno bipolar y sus episodios depresivos, a menudo observados en esta enfermedad.

## DEPRESIÓN MAYOR

Es una enfermedad relativamente común, a menudo severa, recurrente y costosa, que afecta más a personas de 18 a 44 años. El riesgo es mayor en amas de casa, solteros, personas sin estudios universitarios, desempleados y con nivel socioeconómico cercano a la pobreza. En América Latina, según cifras estimadas por la OMS, hay 25 millones de personas que sufren depresión mayor. Desafortunadamente, menos de la cuarta parte de los pacientes recibe tratamiento adecuado, a pesar de que si se piensa en esta enfermedad, se puede diagnosticar fácilmente. Clínicamente se caracteriza por deterioro de la autoestima, sentimientos de desesperanza, inutilidad y pesadumbre; profundo desamparo, reducción de la energía, desaliento para comenzar una actividad, anorexia, insomnio tardío (se despierta temprano y es incapaz de dormirse de nuevo), disminución de la libido, pérdida del interés por las actividades diarias y el placer, bradipsiquia, tendencias hipocondríacas, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, angustia, agitación, ideas delirantes de culpa e indignidad, y en casos severos puede cursar con delirios y alucinaciones. Generalmente existen rasgos premórbidos como variaciones diurnas del humor (se sienten mal por las mañanas y mejor por la tarde o la noche); son personas compulsivas, inhibidas, silenciosas, serias, muy preocupadas, inflexibles con los demás y con ellos mismos, y desprecian su propio valor. A veces es difícil diferenciar la depresión de la ansiedad moderada o severa debido a que se superponen en varios aspectos.

### **Criterios de episodio de depresión mayor (DSM-V)**

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas en un período de dos o más semanas, que representa un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser: 1. Estado de ánimo deprimido, o 2. Pérdida del

interés o de la capacidad para el placer. No incluye síntomas debido a condiciones médicas, ideas delirantes o alucinaciones.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día
2. Disminución del interés o la capacidad para el placer
3. Pérdida o aumento significativo de peso o cambios significativos de apetito
4. Insomnio o hipersomnia
5. Agitación o enlentecimiento psicomotor
6. Fatiga
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa
8. Disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse
9. Ideación suicida recurrente

Los síntomas requieren cumplir las siguientes condiciones:

- A. Provocar malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes en la actividad del individuo
- B. No llenar los criterios para el episodio mixto (manía y depresión)
- C. No ser debidos al efecto fisiológico directo de una sustancia (por ej., una droga o un medicamento) o una enfermedad médica (por ej., hipotiroidismo), ni ser mejor explicados por circunstancia de duelo (pérdida de un ser querido).
- D. No persistir durante más de 2 meses ni estar caracterizados por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o lentitud psicomotora.
- E. No deben estar superpuestos a esquizofrenia, formas esquizofrenoides, psicosis y otros.

Nota: en el DSM-V, la presencia de duelo no excluye ahora el diagnóstico de depresión mayor.

### **Criterios para el episodio maníaco (DSM-V)**

- A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable)
1. Autoestima exagerada o grandiosidad
  2. Disminución de la necesidad de dormir (por ej., se siente descansado con solo tres horas de sueño)
  3. Más hablador de lo habitual o verborreico
  4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
  5. Distrabilidad (por ej., la atención se desvía demasiado fácil hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
  6. Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo, los estudios o el sexo) o agitación psicomotora
  7. Se involucra excesivamente en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (por ej. en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o si hay síntomas psicóticos
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga o medicamento) ni a una enfermedad médica (por ej., hipertiroidismo)

*Nota:* Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento antidepresivo (medicamento, terapia electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar. En el DSM-V, en el criterio (A) también se incluyen ahora cambios manifiestos en la actividad y energía.

### **Criterios para el episodio hipomaniaco (DSM-V)**

- A. Un periodo diferenciado durante el cual el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días, y que es claramente distinto del estado de ánimo habitual

- B. Igual a lo expresado para el trastorno maníaco
- C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de actividad son observables por los demás
- E. El episodio no es lo suficientemente grave para provocar un deterioro laboral o social importante o que requiera hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

### TRASTORNO DISTÍMICO (CIE-10)

- A. Presencia de un período de al menos dos años de estado de ánimo deprimido de forma continua o constantemente recurrente. Los períodos intermedios de ánimo normal, raramente duran más de unas pocas semanas y no existen episodios de hipomanía
- B. Ninguno (o casi ninguno) de los episodios de depresión durante este período, de al menos dos años, tiene la gravedad o duración suficientes como para satisfacer los criterios de trastorno depresivo recurrente leve.
- C. Por lo menos en algunos de los períodos de depresión deben hallarse presentes tres o más de los síntomas siguientes:
  1. Disminución de la vitalidad o de la actividad
  2. Insomnio
  3. Pérdida de confianza en sí mismo o sentimientos de inferioridad
  4. Dificultad para concentrarse
  5. Llanto fácil
  6. Pérdida de interés o satisfacción por actividades sexuales o placenteras
  7. Sentimientos de desesperanza o desesperación
  8. Sentimientos de incapacidad para enfrentarse con las responsabilidades habituales de la vida diaria.
  9. Pesimismo sobre el futuro o cavilaciones sobre el pasado
  10. Aislamiento social
  11. Menor locuacidad de lo habitual en el sujeto.

Nota: Si es necesario, puede especificarse si el trastorno es de comienzo precoz (en la adolescencia tardía o en la segunda década) o tardío (generalmente en la tercera o quinta década), tras un episodio de trastorno del humor (afectivo).

## TRASTORNOS BIPOLARES

El trastorno bipolar es una alteración caracterizada por episodios recurrentes de depresión y manía, de ahí que anteriormente se le llamase “psicosis maníacodepresiva”. Es de tendencia hereditaria y comienza alrededor de los 25 años, aunque puede iniciarse en la pubertad o senectud. Se asocia frecuentemente a enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, síndrome metabólico y migraña; hasta un 15% de los pacientes se suicida. Lo habitual es que las alteraciones psíquicas estén separadas con intervalos de salud mental. Así, podrían ser predominantemente maníacas o depresivas; incluso, raras veces, los pacientes tienen episodios recurrentes de manía sin presentar un cuadro definitivo de depresión. Existen dos tipos de trastorno bipolar, I y II. El *bipolar I* cursa con uno o más episodios maníacos, habitualmente acompañados por episodios depresivos mayores, tiene una prevalencia entre 0.4-1.6% y se distribuye por igual en ambos sexos. El *bipolar II* presenta uno o más episodios depresivos mayores acompañados por al menos un episodio hipomaniaco; su prevalencia oscila entre 0,4-4% y es más frecuente en mujeres. Es importante establecer el diagnóstico diferencial entre el bipolar II y la depresión mayor unipolar, ya que el tratamiento es muy diferente.

Afortunadamente, el pronóstico del paciente bipolar es bastante favorable, solo una décima parte se hacen crónico. Los hombres mejoran más rápidamente que las mujeres y en ambos queda intacta la parte intelectual y afectiva, es decir, no van subsecuentemente seguidos de una desorganización de la personalidad. Existe el término *trastorno bipolar no especificado*, el cual hay no cumple cabalmente con los criterios de un trastorno bipolar típico.

El *trastorno ciclotímico* se caracteriza por al menos dos años de numerosos episodios de síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios para un episodio maníaco en sí; igualmente, numerosos episodios de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor. El *trastorno esquizoafectivo* es una afección polémica que combina síntomas de depresión, manía o de hipomanía con esquizofrenia. Obviamente, el diagnóstico de estos trastornos debería ser confirmado por un psiquiatra.

## TRATAMIENTO

En los trastornos afectivos del humor es importante definir si el paciente es capaz de seguir cumpliendo sus funciones habituales, si puede ser tratado

en el domicilio o si amerita hospitalización. Se debe insistir en las siguientes medidas para el enfermo:

1. Vigilar la alimentación
2. Mantener una rutina simple de vida hasta que la convalecencia esté bien establecida
3. Vigilar estrictamente el momento en el cual se esté recuperando la depresión debido a la alta incidencia de suicidios durante esta fase
4. Insistir al paciente en que se recuperará y facilitarle actividades manuales, paseos, lecturas, juegos, actividades sociales y recreativas
5. Proteger al paciente en la fase maníaca por la tendencia a involucrarse en compromisos financieros y sexuales de alto riesgo.

La mejoría se observa cuando disminuyen los comentarios de autodesprecio o autoacusación y las quejas hipocondríacas, cuando mejora el patrón del sueño y aumenta la actividad y el interés en compartir socialmente con otras personas. La psicoterapia cumple un papel importante en la recuperación y reajuste interpersonal de estos pacientes. La mejor respuesta se observa en las depresiones “exógenas o reactivas”. El tipo de psicoterapia más efectiva y práctica es la cognitivo-conductual, que se fundamenta en la identificación del problema por parte del enfermo para proceder luego a la modificación del pensamiento disfuncional, de la conducta y de la respuesta emocional.

Se ha usado con gran éxito la terapia electroconvulsiva en pacientes que presentan depresión psicótica severa y que no responden a los medicamentos antidepresivos, exista intolerancia a ellos o cuando haya la necesidad de mejoría rápida (grandes ideas autodestructivas e incapacidad de alimentarse o cuidarse por sí mismos). Dado que los trastornos afectivos tienden a recurrir, es necesario establecer una alianza sólida con el paciente y su familia. En la actualidad, al igual que ocurre con otros trastornos como la esquizofrenia, existen instituciones sin fines de lucro que brindan apoyo terapéutico y educativo a los pacientes y sus familiares. En Maracaibo, Coro y San Cristóbal, el grupo familiar puede ser referido a CATESFAM (Centro de Atención al Esquizofrénico y Familiares), en donde se celebran reuniones periódicas de gran utilidad médica y psicológica.

Clasificación de medicamentos antidepresivos

### Antidepresivos tricíclicos

*Primarios o clásicos:* amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, doxepina, trimipramina, desipramina y amineptina

*Secundarios o tetracíclicos:* maprotilina, amoxapina, desipramina, tianeptina y amineptina

Segunda generación: mianserina

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, sertralina, paroxetina, litoxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram.

Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina. (ISRD): amineptina y bupropión

Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y dopamina: banzinaprina

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN): reboxetina y oxaprotilina

Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y noradrenalina: venlafaxina, milnacipram y duloxetina

Inhibidores específicos de la recaptación de dopamina y noradrenalina: nomifesina

Inhibidores de la monoaminoxidasa A-B: tranilcipromina y fenelzina

Inhibidores reversibles de la recaptación de monoaminoxidasa A (RIMA): moclobemida, taloxotona y brofaromina

Antidepresivos atípicos. Llamados así porque combinan efectos sobre la recaptación y bloqueo de receptores: trazodona, mirtazapina, nefazodona.

Los antidepresivos se usan en pacientes con síndrome depresivo y trastornos bipolares, aunque también se ha ampliado su uso en la bulimia, dolores crónicos, fibromialgia (es importante destacar que el 40% de los pacientes con fibromialgia presentan algún grado de depresión), neuropatías periféricas, dolor neuropático, pánico con agorafobia, trastorno de ansiedad, enuresis y trastornos obsesivos-compulsivos. Es sorprendente la aparición continua y progresiva de un gran

número de medicamentos antidepresivos, sin embargo, los principios de la terapia sigue siendo los mismos.

**Antidepresivos tricíclicos primarios y secundarios.** Curiosamente, ningún antidepresivo nuevo ha demostrado ser superior en eficacia terapéutica a los antidepresivos tricíclicos. Su acción se debe a múltiples mecanismos: inhiben la recaptura de serotonina y noradrenalina, son anticolinérgicos–muscarínicos M1, antagonistas adrenérgico alfa 1 y son antihistamínicos. Los efectos colaterales más importantes son:

1. Acción anticolinérgica: sequedad de la boca, visión borrosa, diaforesis, retención urinaria, constipación. Pueden precipitar “crisis” en el glaucoma de ángulo agudo.
2. Efectos cardiovasculares: hipotensión ortostática, taquicardia y trastornos de la conducción cardíaca, particularmente con dosis altas. Tienen propiedades proarrítmicas (parecidas a la quinidina), causan bloqueo cardíaco, depresión de la contractilidad, arritmias graves, paro cardíaco y muerte súbita. Deben usarse con extrema precaución en los pacientes cardiopatas, sobre todo si hay trastornos de la conducción auriculoventricular o bloqueo de rama. Los que tienen mayor efecto cardíaco son la amitriptilina y la imipramina; los menos cardiotoxicos son la nortriptilina y la desipramina. La trimipramina es muy efectiva en adultos mayores, no causa hipotensión ortostática, tiene excelente efecto hipnótico y es efectivo contra la ansiedad. El uso racional de los antidepresivos tricíclicos incluye evaluación cardiovascular y electrocardiograma antes del tratamiento y durante la terapia, especialmente 1 a 2 semanas después de haberlo iniciado.
3. Efectos sobre el sistema nervioso central: sedación, embotamiento, sobreestimulación, inquietud, ansiedad y temblor. Pueden disminuir el umbral de crisis comiciales y causar convulsiones con antecedentes previos o sin ellos; la maprotilina está totalmente contraindicada en pacientes con trastornos comiciales. Los tricíclicos más sedantes son la amitriptilina, clomipramina, trimipramina y doxepina. Los menos sedantes son imipramina, nortriptilina, desipramina y protriptilina, por lo que se pueden usar durante el día. La amitriptilina (o su equivalente) se comienza con 25 mg VO diarios y se aumenta progresivamente a 75 o 100 mg en el curso de dos semanas; dosis de hasta 200 mg diarios son usadas infrecuentemente por los psiquiatras. La dosis debe reducirse gradualmente para evitar síntomas de abstinencia como inquietud, malestar, ansiedad

y un cuadro semejante al resfriado (escalofríos, coriza, sudoración, cefalea, mialgias y náuseas).

Debido a sus propiedades anticolinérgicas deben administrarse con precaución a los enfermos con retención urinaria y glaucoma del ángulo agudo. Se debe a su vez monitorizar el funcionalismo hepático y el recuento leucocitario, ya que se han reportado casos hepatitis y depresión de la médula ósea. Las contraindicaciones absolutas de los tricíclicos son infarto del miocardio reciente, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca. Las contraindicaciones relativas son glaucoma de ángulo agudo, hiperplasia prostática, hepatopatías, nefropatías y en el primer trimestre del embarazo.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Potencian la neurotransmisión serotoninérgica por una inhibición selectiva y potente de la bomba de recaptación de serotonina en la neurona presináptica. Producen menos efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sedación. Las manifestaciones adversas son cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, inquietud, agitación psicomotriz, insomnio, astenia y letargia. He aquí algunas consideraciones particulares sobre los ISRS:

1. La paroxetina tiene escasos efectos cardiovasculares aún en presencia de enfermedad coronaria, por lo que es útil por tiempo prolongado en el adulto mayor con depresión, trastornos bipolares, trastornos obsesivos-compulsivos, cefalea crónica psicógena y pánico. Existe un preparado de liberación lenta de paroxetina, el cual disminuye más aún los efectos colaterales y garantiza una mejor distribución en el organismo a la dosis diaria única
2. Sertralina, paroxetina y fluvoxamina se han usado con seguridad en el embarazo
3. Por ser la fluoxetina de acción lenta (además estimulante), no se recomienda en pacientes muy deprimidos que requieran una pronta recuperación o en agitados. Por tener una vida media prolongada es útil cuando el paciente no es constante con la toma del medicamento y cuando hay historia de síntomas por interrupción de medicamentos.
4. Los que menos interactúan con otras drogas son la sertralina, el citalopram y escitalopram, por lo que son muy útiles cuando el paciente recibe múltiples medicamentos. La mirtazapina y la venlafaxina se pueden usar conjuntamente con la warfarina.

5. El citalopram y el escitalopam no tienen efecto sobre la conducción cardíaca o la tensión arterial, razón por la que son útiles en los adultos mayores. Tampoco afectan hígado, riñón y médula ósea.

**Antidepresivos atípicos (trazodona, mirtazapina, nefazodona).** Se pueden usar con seguridad en los adultos mayores, en horas de la mañana, así como en cardiopatas. He aquí algunas consideraciones de estos productos:

1. Trazodona. Se usa cuando el paciente no responde a los antidepresivos tricíclicos; es un buen sedante hipnótico, tiene pocas propiedades anticolinérgicas y afecta moderadamente la conducción cardíaca; infrecuentemente produce priapismo, que requiere la pronta intervención del urólogo para evitar la pérdida irreversible de la erección.
2. Mirtazapina. Es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico. Estimula la neurotransmisión serotoninérgica mediada por la noradrenalina y la serotonina (5HTA1) a través de un antagonismo de los receptores centrales alfa<sub>2</sub> adrenérgico y un bloqueo postsináptico de los receptores serotoninérgicos (5HTA2 y 5HTA3). Es útil en la depresión leve o moderada, especialmente la del adulto mayor, cuando se quiere una pronta remisión de los síntomas de ansiedad e insomnio. Los efectos colaterales son aumento de apetito, obesidad, sequedad bucal, mareos y sedación, por lo que se debe usar en las noches.
3. Nefazodona. Es un inhibidor de la recaptación de serotonina y antagonista de los receptores 5HTA2 de la serotonina. Produce letargia, mareos y sequedad bucal.

## OTROS ANTIDEPRESIVOS

1. Bupropión. Es un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina, pero poderoso de la recaptación de dopamina, por lo que es estimulante (muy útil para la apatía); produce insomnio, ansiedad, cefalea, temblor, sequedad bucal y constipación. Se ha utilizado como coadyuvante para dejar de fumar.
2. Venlafaxina. Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y de serotonina, útil en aquellos pacientes que presentan un estado mixto de depresión y ansiedad.

3. Agomelatina. Es un agonista de receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y antagonista de los 5HT<sub>2C</sub>. Se han reportado casos de toxicidad hepática, por lo que se recomienda estar atentos a signos tóxicos precoces.

Inhibidores de la monoaminoxidasa. Inhiben las enzimas que desdoblan la noradrenalina y la serotonina en el espacio sináptico. Se deben evitar los alimentos que contengan tiramina, como quesos madurados, yogur, cambures, aguacate, habas, chocolate, hígado, cerveza, vinos tintos, arenques, higos secos y alimentos que contengan glutamato monosódico porque pueden desencadenar una crisis hipertensiva. A pesar de ser muy efectivos, estos medicamentos son poco empleados en la actualidad por sus severos efectos colaterales, sus múltiples interacciones farmacológicas y los cuidados de alimentación que se deben tomar.

**Carbonato de litio.** El uso de por vida del litio es eficaz para disminuir la severidad y prevenir la recurrencia de los episodios maníacos y depresivos de la enfermedad bipolar y la depresión unipolar por sus propiedades antidepresivas; sin embargo, cuando se produce depresión durante el tratamiento con litio se debe asociar un antidepresivo. La eficacia del tratamiento es independiente de la edad, sexo o duración de la enfermedad. Es efectiva en un 50-70% de los pacientes; se observa poca respuesta en pacientes con grandes conflictos o con síntomas recurrentes de manía, depresión o paranoia. Dado que el litio requiere de 7 a 10 días para alcanzar su efecto terapéutico, en la fase inicial de la manía se recomienda los antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, quetiapina y ziprasidona) y anticonvulsivantes como el ácido valproico o la carbamazepina. Tiene una vida media de 24 a 36 horas, por lo que se puede indicar en una sola toma diaria; sin embargo, el fraccionar la dosis 2 o 3 veces al día reduce efectos colaterales como el temblor fino, náuseas, diarrea ligera, poliuria y sed. Los efectos tóxicos del litio son cefalea, vómito, poliuria, disartria, ataxia, confusión, incontinencia urinaria, arritmias, hipotiroidismo con bocio (se debe controlar periódicamente la TSH, T<sub>3</sub> L y T<sub>4</sub> L); el temblor se controla con propranolol. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, cardiopatas, epilépticos y adultos mayores. Los adultos sanos toleran una dosis de carbonato de litio de 600 mg VO BID, la dosis se debe aumentar hasta alcanzar niveles plasmático de 0,8 a 1,2 mEq/L (el uso de AINES y l diuréticos eleva los niveles séricos).

Carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina. Son anticonvulsivantes que coadyuvan el tratamiento antipsicótico y antidepresivo y pueden modificar el estado de ánimo en el curso cíclico de la enfermedad; se usan cada vez más en

los trastornos bipolares. Son útiles cuando los pacientes no responden al litio y muchas veces la asociación de los dos es más efectiva. La carbamazepina se administra a la dosis de 600 a 1.200 mg VO día; el ácido valproico o valproato de sodio 1.000-1.500 VO día y lamotrigina 100-400 mg VO día, dividida en tres tomas para evitar efectos colaterales como diplopía, embotamiento mental y erupción cutánea. Siempre se deben iniciar con dosis bajas.

Antidepresivos comúnmente usados y sus dosis diarias vía oral

*Antidepresivos tricíclicos:* amitriptilina, 25-100 mg; imipramina, 75-300 mg; clomipramina y trimipramina, 50-150; nortriptilina, 10-100 y doxepina a la dosis de 100 a 200 mg.

*Antidepresivos tricíclicos secundarios o tetracíclicos:* maprotilina, 75 a 150 mg; amoxapina, 100 a 300 mg; desipramina, 150 mg; tianeptina, 12,5 mg BID o TID, y amineptina, 100 a 200 mg en las mañanas.

*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:* fluoxetina, 20 a 40 mg; sertralina, 25 a 100 mg; paroxetina, 20 a 40 mg; fluvoxamina, 100 a 200 mg; citalopram, 20-40 mg, y escitalopram, 10 a 20 mg.

*Agentes atípicos:* mirtazapina, 15 a 30 mg en las noches; trazodona, 100 a 400 mg, y agomelatina, 25 mg.

*Inhibidores de la monoaminoxidasa:* isocarboxacida, 20-30 mg; fenelzina, 45-90 mg, y tranylcipromina, 30-60 mg.

*Otros:* bupropión, 100 a 300 mg; duloxetina, 30-60 mg, y venlafaxina, 75-150 mg.

## REFERENCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing, 2013.
- BAPTISTA T, VALERO E, NOVOA-MONTERO D Y TORRES RA. Prevalencia de algunos trastornos mentales específicos en cuatro comunidades rurales en Trujillo, Venezuela. Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología 1999; 45 (93), 17-27.

- BAPTISTA T, SANDIA I, SERRANO A ET AL. Trastorno bipolar: comorbilidad no psiquiátrica. En: Primeras guía práctica clínica del Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología para el abordaje del paciente con trastorno bipolar. Caracas, 2012, capítulo 9.
- GUNESSE ET AL. At cross national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001; 92: 195-200.
- ISHAK WW, BURT T, SEDERER LL. Medida de resultados en psiquiatría, Barcelona. España. 2004.
- KESLER NC ET AL. The epidemiology of mayor depressive disorder. Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 284:3095-3105.
- LEONARD B Fundamentals of psychofarmacology London 2003.
- MERIKANGAS, K. The true prevalence of bipolar II disorder. *Current Opinions in Psychiatry*. 2012; 25 (1):.19-23.
- NEMEROFF C, Schatzberg Diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona, España, 2001
- SIMON GE ET AL. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 1329-1335
- STAHL SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2ª Edición. Cambridge University Press. New York. 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The world health report 2002: reducing risk, promoting healthy life. Switzerland.

# TRASTORNOS ESQUIZOFRÉNICOS

*Dr. Trino Baptista*

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos esquizofrénicos son alteraciones mentales crónicas que se inician en el paciente con una relativa normalidad intelectual (al menos en la etapa inicial) y claridad de la conciencia. Se caracterizan por delirios, alucinaciones auditivas, falta de lógica, asociaciones confusas, pérdida del sentido de la realidad y, con frecuencia, un estado de ánimo frío, distante o incomprensible (hipotimia). Son resaltantes los *trastornos del pensamiento (ideas delirantes)* y *de la percepción (alucinaciones)*. La enfermedad se acompaña de un deterioro progresivo de las actividades cotidianas, la higiene personal y las relaciones interpersonales. La palabra esquizofrenia significa “escisión de la mente”; los pensamientos, la conducta, las emociones y las asociaciones se fragmentan, aunque estos hechos no son fáciles de percibir en una entrevista clínica aislada. La enfermedad comienza con mayor frecuencia entre los 15 y 35 años de edad, afecta por igual a uno y otro sexo y predomina en las clases socioeconómicas inferiores. La prevalencia en USA y Venezuela para todas las edades y sexos es de 1 a 1.5%, y la incidencia en las diferentes culturas es de 1.5 a 4.2/10.000.

En la etiología de la enfermedad se han incriminado diversos factores: genéticos, biológicos y psicosociales. Es más frecuente cuando existe un antecedente familiar de esquizofrenia y si hay un gemelo monocigótico con la enfermedad, aun separado en otro ambiente; también se habla de alteraciones de los cromosomas 5, 11, 18, 19 y del X. Por otra parte se ha encontrado una sobreactividad en la sinapsis dopaminérgica del sistema límbico que ocasiona un exceso funcional de la dopamina y explica los llamados síntomas positivos (alucinaciones e ideas delirantes). De hecho, los medicamentos antipsicóticos compiten con los receptores que unen la dopamina. Por otro lado se detecta una hipoactividad del sistema dopaminérgico del lóbulo frontal que explica los síntomas negativos (hipotimia, pobreza del lenguaje). Igualmente se ha

encontrado una reducción de la actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria, indispensable para el desdoblamiento de la dopamina y otros neurotransmisores catecolamínicos. Se ha observado en los estudios neurorradiológicos que aproximadamente el 25% de los sujetos con esquizofrenia tiene un aumento moderado del volumen de los ventrículos cerebrales y de los surcos corticales y reducción del tamaño del complejo amígdala-hipocampo.

La esquizofrenia se ha relacionado con ciertas condiciones sociales: madres posesivas, hostiles y ambivalentes que ofrecen a sus hijos “dobles mensajes” o “señales conflictivas”; por ej., “ser solicitado para expresar una opinión y luego censurarlo”, “ser animado para comprar algo y luego criticarlo” y finalmente, padres inadecuados, ausentes o agresivos. De igual manera, en los hogares de estos pacientes puede observarse la expresión intensa y poco productiva de las emociones. Sin embargo, estas características de las familias no son específicas de la esquizofrenia, aunque sí influyen negativamente en el curso de la enfermedad. Se han considerado elementos de mal pronóstico de la esquizofrenia cuando hay un deterioro grave de la personalidad, antecedentes familiares, un mal ajuste social, sexual o laboral, una personalidad premórbida (tendencias esquizoides o paranoides), cuando aparece a una edad temprana, comienzo insidioso, sin factores precipitantes, presencia de síntomas negativos y cuando ocurren brotes repetidos que duran de 1 a 2 años.

La enfermedad es a menudo precedida por una personalidad esquizoide, caracterizada por timidez, reclusión y aislamiento social. Los primeros episodios de la misma pueden coincidir con el inicio de la educación superior, el matrimonio, divorcio, muerte de un ser querido o cualquier situación que aumente las exigencias del individuo. Un 50% de los esquizofrénicos intenta suicidarse una vez en la vida.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En líneas generales, las *psicosis* se caracterizan por un deterioro en el contacto del individuo con la realidad, a la que evalúa en forma incorrecta según su pensamiento y percepciones. Abundan las ideas delirantes, las alucinaciones, el deterioro afectivo (afecto aplanado o inapropiado) y no hay conciencia de enfermedad. Obviamente, estas alteraciones le impiden afrontar las exigencias de la vida. Según la OMS, las psicosis se clasifican en *enfermedades médicas* (metabólicas, tóxicas, infecciosas y por lesiones orgánicas cerebrales) y las llamadas actualmente *psicosis de origen psicógeno o funcionales* (esquizofrenia, psicosis afectivas y estados paranoides). En estas últimas se presume la

existencia de alteraciones neuroquímicas no expresadas como anormalidades estructurales manifiestas.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una alta mortalidad por enfermedades cardiovasculares y presentan una frecuencia elevada del síndrome metabólico. En este último participan la predisposición genética y efectos colaterales de los medicamentos antipsicóticos.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ASOCIACIÓN PSIQUIÁTRICA AMERICANA (DSM-V) PARA LA ESQUIZOFRENIA

A. *Síntomas característicos*: Dos (o más) de los siguientes; cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. Ideas delirantes
2. Alucinaciones
3. Lenguaje desorganizado (por ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia).
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. Síntomas negativos (afecto aplanado, alolia, abulia)

*Nota.* Se requiere solo un síntoma de los descritos en (A); si las ideas delirantes son raras o absurdas o si las alucinaciones consisten en voces que comentan la conducta o los pensamientos del paciente o dos o más voces conversando entre sí. Esta excepción fue eliminada en el DSM-V; sin embargo se agregó que debe encontrarse positivo *al menos* uno de los criterios 1-3: ideas delirantes o alucinaciones o lenguaje desorganizado.

B. *Disfunción social/laboral*. Dificultad para alcanzar logros en el trabajo o estudio, relaciones interpersonales y cuidado personal

C. *Duración*. Alteraciones mentales continuas por al menos 6 meses

D. Exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo

E. Exclusión de consumo de sustancias y enfermedades médicas

F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: si existe el antecedente de autismo u otro trastorno severo del desarrollo se hará el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo si se presentan delirio o alucinaciones prominentes por 1 mes como mínimo.

Actualmente, la tendencia es a dividir las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia en dos perfiles fenomenológicos: el tipo I, o síndrome positivo, con síntomas llamados productivos, y el tipo II, o síndrome negativo, con manifestaciones improductivas llamadas de “empobrecimiento” o defectuales. Sin embargo, numerosos pacientes presentan una combinación simultánea de ambos. El *tipo I* se caracteriza por presentar alucinaciones, ilusiones, ideas delirantes, desorganización del pensamiento, excitación psicomotora, logorrea, agresividad, hostilidad, desconfianza, paranoia y catatonia. Este tipo es de mejor pronóstico y responde con mayor facilidad al tratamiento antipsicótico. El *tipo II* se caracteriza por deficiencias cognitivas o deterioro mental y social (socialización deficiente o aislamiento social), embotamiento emocional, trastornos afectivos (aplanamiento e hipotimia), trastornos formales del pensamiento y volitivos (apatía), anhedonia, pobreza del lenguaje y trastornos del “yo” (despersonalización y desrealización). Es de pobre pronóstico y se asocia a alteraciones cerebrales anatomoestructurales (aumento de los ventrículos) y deterioro intelectual. Su respuesta es menos eficiente a los psicofármacos.

Hoy en día se sabe que ningún síntoma o signo aislado es característico ni patognomónico de la esquizofrenia, y que un síntoma en particular puede estar presente o ausente en los diferentes tipos de la enfermedad. De hecho, la esquizofrenia ofrece combinaciones variables de trastornos de la percepción, pensamiento, lenguaje verbal, conducta, afecto y áreas somáticas, las cuales se describen a continuación.

**Trastornos de la percepción.** Se observa una falta de familiaridad con el ambiente e ilusiones (interpretaciones falsas de un estímulo real). Las alucinaciones son comunes, en especial las auditivas persecutorias (por ej., oyen la voz de Dios o del Diablo y son llamados homosexuales). Las alucinaciones visuales ocurren día y noche (a diferencia del paciente orgánico, en el que predominan en las noches).

**Trastornos del pensamiento.** Se observan pensamientos desordenados dentro del contexto de un sensorio claro, pueden ser del contenido, forma o proceso del pensamiento. En los *trastornos del contenido*, el paciente razona con sus particulares e intrincadas reglas personales de la lógica, que reflejan sus ideas, creencias e interpretación de los estímulos. El ejemplo más claro son las ideas delirantes; a menudo, los delirios de la esquizofrenia son de grandeza y persecución; el paciente puede sentirse dominado por poderes extraños o perseguido por enemigos. Incorpora términos de ciencia ficción en el contenido del delirio, ideas de referencia (el paciente, al ver dos personas, cree que están hablando o burlándose de él); inserciones de ideas

(los pensamientos de otros son insertados en su mente); difusión del pensamiento (su pensamiento se disemina en voz alta, para que los demás lo oigan); robo del pensamiento (los pensamientos son sacados de su mente) y finalmente, control mental por parte de otros. Los *trastornos de la forma* pueden objetivarse en la forma en la que los pacientes hablan o escriben, con incoherencias, neologismos, ecolalia, verbigeración, ensalada de palabras y mutismo. Los *trastornos del proceso* del pensamiento incluyen bloqueo mental, fuga de ideas y poca capacidad de abstracción.

**Trastornos del lenguaje verbal.** Se observan diferentes tipos de alteraciones: mutismo, simbolismo (usa símbolos de manera idiosincrática, que hace el lenguaje difícil de entender); incoherencia (sintaxis desorganizada, lenguaje excesivo y sin sentido); verbigeración (repetición sin sentido de la misma palabra o frase que puede durar días) y ecolalia (utiliza parcial o totalmente las palabras del examinador para responderle).

**Trastornos de la conducta.** Incluye un comportamiento estereotipado (se amarra y desamarra los zapatos reiteradamente), manierismos (como gestos o ademanes exagerados), ecopraxia (repite los movimientos de otros), obediencia automática, negativismo (resistencia a cumplir los mandatos más simples), deterioro del aspecto, flexibilidad cérea (mantiene una posición, aunque sea extraña e incómoda, que puede durar hasta semanas), falta de entusiasmo, aislamiento, suicidio y homicidio.

**Trastornos del afecto.** Incluyen la reducción de las respuestas emocionales (aplanamiento afectivo o hipotimia), falta de simpatía y consideración, angustia, depresión, llanto, exaltación, miedo, labilidad afectiva (cambios rápidos, desde lágrimas a carcajadas), anhedonia (vacío emocional y falta de capacidad para experimentar o aun imaginarse una emoción placentera), respuestas inapropiadas e indiferentes (sonreír cuando se habla de la muerte de alguien). La *depresión postesquizofrénica* ocurre dentro de los 12 meses de haber experimentado un episodio esquizofrénico y persistencia de algunos síntomas esquizofrénicos positivos o negativos, con predominio de estos últimos. La depresión es prominente, con una duración de por lo menos dos semanas, y se acompaña de alto riesgo de suicidio y homicidio.

**Trastornos somáticos.** Los esquizofrénicos presentan frecuentemente quejas hipocondríacas, estreñimiento pertinaz (a menudo secundario a los antipsicóticos) e insomnio.

Aunque un paciente puede presentar diferentes formas clínicas de esquizofrenia en el curso de su enfermedad, es conveniente ubicarlo en un grupo definido

según clasificaciones actualizadas y universalmente aceptadas como el CIE-10 (*Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. OMS 1992) y el DSM-V (Manual V de diagnóstico y estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría). Ambas clasificaciones son estrictamente comparables. Por razones de brevedad y pragmatismo de esta obra se utiliza solo el DSM-V. Con fines académicos, la esquizofrenia se divide en paranoide, desorganizada (hebefrénica), catatónica, indiferenciada, residual y simple. Existen otras esquizofrenias poco frecuentes, como el trastorno esquizofreniforme sin especificación y la esquizofrenia cenestopática.

Un paciente puede presentar distintas formas en el curso de la enfermedad; además, el tratamiento médico modifica las características clínicas de los diferentes tipos, hecho este que hace más difícil su diferenciación. Según el DSM-V, la evolución de la esquizofrenia puede ser continua, episódica con síntomas residuales interepisódicos, episódica sin síntomas residuales interepisódicos, episodio único en remisión parcial, episodio único con remisión total, otra forma de evolución y con un período de observación menor de un año. Se describen las formas clínicas más frecuentes de la esquizofrenia y sus manifestaciones más notables.

## ESQUIZOFRENIA PARANOIDE

Es el tipo más común y generalmente aparece a una edad mayor que otras formas. Son característicos los delirios de persecución, de grandeza, místico-religiosos y las ideas de referencia. Dicen ser controlados por “alguien”. Cuando hay alucinaciones, estas son persecutorias, de risas y con ofensas homosexuales. Estos pacientes, frecuentemente son inteligentes y bien informados, violentos, suspicaces, reservados, aislados y agresivos. Según el DSM-V:

- A. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes
- B. No hay lenguaje desorganizado ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada

## ESQUIZOFRENIA DESORGANIZADA (HEBEFRÉNICA)

Comienza entre los 15 y los 25 años y resaltan los trastornos afectivos, el aislamiento, el embotamiento afectivo y la abulia, y su conducta se describe como “boba”. Es de evolución crónica, insidiosa, sin remisiones importantes

y notable desintegración final. Se caracteriza por una regresión a una conducta desorganizada y pueril; abundan las risas espasmódicas, manierismos, gestos y muecas incongruentes sin motivo alguno. Existe tendencia al chiste de poco ingenio y quejas hipocondríacas. Según el DSM-V:

- A. Predominan: lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado, afectividad aplanada o inapropiada
- B. No se cumplen los criterios para el tipo catatónico

### ESQUIZOFRENIA CATATÓNICA

Se presenta en dos formas, una con una exagerada actividad psicomotora y otra inhibida o “estuporosa” caracterizada por rigidez muscular, flexibilidad cética, mutismo, negativismo, catalepsia, estereotipias, ecopraxia y obediencia automática. Puede ocurrir una reducción casi total de los movimientos y la actividad espontánea (estupor catatónico) o poca acción: el paciente actúa como un autómatas o puede adoptar posturas extrañas (flexibilidad cética). Según el DSM-V (se cumplen dos o más de los siguientes criterios):

1. Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor
2. Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos)
3. Mutismo o negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido)
4. Peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas
5. Ecolalia o ecopraxia

### ESQUIZOFRENIA INDIFERENCIADA

Presenta varios rasgos de esquizofrenia sin que haya un claro predominio de uno en particular; cursa con delirios y alucinaciones. No satisface las pautas de los tipos paranoide, desorganizada o catatónica. Según el DSM-V, se cumplen los siguientes criterios:

- A. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
- B. Hay manifestaciones continuas de la enfermedad, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de los enumerados en el criterio A para la esquizofrenia, las cuales están presentes de una forma atenuada (por ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

### DEPRESIÓN POSTESQUIZOFRÉNICA

- A. Se cumplen los criterios para un episodio de Depresión Mayor (DSM-V)

**Nota:** El episodio de depresión mayor debe incluir su criterio A1 (estado de ánimo deprimido). No se incluyan síntomas que pueden ser explicados como efectos colaterales de la medicación, o síntomas negativos de la esquizofrenia

- B. EL episodio de depresión mayor se agrega y ocurre solo durante la fase residual de la esquizofrenia
- C. El episodio de depresión mayor no se debe al efecto fisiológico directo de sustancias psicoactivas o a una condición médica general

### ESQUIZOFRENIA RESIDUAL

Se destaca por la existencia de brotes esquizofrénicos previos. Un período de por lo menos un año con un síndrome esquizofrénico negativo, con mínima sintomatología de ideas delirantes y alucinaciones. Resaltan el embotamiento afectivo, el aislamiento social y la conducta excéntrica. La evolución de la esquizofrenia residual puede ser limitada en el tiempo y representar por tanto un período de transición entre un episodio severo y la remisión completa. Sin embargo, también puede cronificarse durante muchos años con ausencia o presencia de exacerbaciones agudas. Según el DSM-V:

- A. Están ausentes las alucinaciones prominentes, el lenguaje desorganizado y la conducta severamente alterada y/o catatónica.
- B. Existen evidencias continuas del trastorno, dadas por la presencia de síntomas negativos o por dos o más de los síntomas enumerados en el criterio A de la esquizofrenia, aunque en forma atenuada, por ej., creencias extrañas o experiencias sensorperceptivas inusuales.

## ESQUIZOFRENIA SIMPLE

Es importante el hecho de no tener antecedentes de alucinaciones, ideas delirantes ni otras manifestaciones de un episodio psicótico previo en el contexto de un curso insidioso y progresivo; es de tendencia grave. El paciente tiene un comportamiento extravagante y excéntrico, por lo que es llevado tardíamente al psiquiatra. Se caracteriza por inadaptación, quejas somáticas y alejamiento social con disminución del rendimiento laboral y/o intelectual. Por lo general se observan pocas alucinaciones o ideas delirantes. Estos individuos experimentan síntomas negativos con embotamiento afectivo, abulia, se encierran en sí mismos, con pérdida insidiosa y progresiva del interés, objetivos, deseos, ambiciones e iniciativa, hasta el deterioro completo de la personalidad. Son lentos en sus respuestas, vagabundos, ociosos, desorientados, “unos trabajadores ambulantes”. Según el DSM-V:

- A. Desarrollo lento y progresivo, durante un año por lo menos, de todos los siguientes síntomas:
  - 1. Deterioro marcado en el funcionamiento ocupacional o académico
  - 2. Aparición gradual y progresiva de síntomas “negativos”, tales como inhibición psicomotriz o hipoactividad, claro embotamiento afectivo, pasividad y falta de iniciativa, empobrecimiento de la cantidad o contenido del lenguaje y de la comunicación no verbal (expresión facial, contacto visual, modulación de la voz o postura)
  - 3. Deterioro marcado en la interacción social
- B. Nunca se han cumplido los criterios de la sección A para esquizofrenia
- C. Los síntomas no pueden ser explicados por la presencia de personalidad esquizoide o esquizotípica, otro trastorno psicótico, un trastorno de estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, demencia o un retardo mental. De igual forma, los síntomas no se deben al efecto directo de una sustancia psicotrópica o a una condición médica general.

### **Trastorno esquizofreniforme**

Predominan las alucinaciones visuales con escenas cambiantes, ilusiones, ligera desorientación temporoespacial con una duración menor de 6 meses. La mejoría puede ocurrir espontáneamente y las remisiones son raras.

## TRATAMIENTO

La combinación de la farmacoterapia, la tendencia al tratamiento ambulatorio y la hospitalización breve (1 a 3 semanas) han reducido considerablemente el internado permanente de los esquizofrénicos. Actualmente se estima que solo un 30% de ellos perdura con cierta invalidez en instituciones psiquiátricas. La hospitalización está indicada solo en caso de episodios agudos y cuando existen tendencias suicidas; sin embargo, en nuestro medio se justifica en pacientes con desamparo socioeconómico o domicilio alejado. Si bien no hay un tratamiento específico y una curación definitiva, los síntomas incapacitantes de la enfermedad se controlan con farmacoterapia, psicoterapia y tratamiento electroconvulsivo. El pronóstico de la esquizofrenia paranoide y catatónica es bueno; sin embargo, la simple responde poco y la desorganizada es de evolución tórpida.

Un avance importante del tratamiento de la esquizofrenia es el llamado “modelo psicoeducativo”, en el cual se combina la farmacoterapia con el abordaje grupal del paciente y sus familiares para optimizar el manejo clínico y social en general. Una institución pionera en Venezuela sin fines de lucro es CATESFAM (Centro de Atención para el paciente con Esquizofrenia y sus Familiares), la cual se fundó en Maracaibo y tiene extensiones en Falcón, Caracas y Táchira. La mayoría de los servicios de psiquiatría del país han incorporado este modelo a su actividad cotidiana.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen grupos fundamentales de medicamentos antipsicóticos: *fenotiazinas* (clorpromazina, tioridazina, levomepromazina, trifluperazina y flufenazina); *butirofenonas* (haloperidol); los derivados del *benzimidazol* (pimozide); los noveles, denominados “*antipsicóticos atípicos o de segunda generación*” (clozapina, risperidona, zotepina, quetiapina, olanzapina, ziprasidona y sertindole; de *tercera generación* como el aripirazol, y, finalmente, los *derivados tioxanténicos*, de poca popularidad en nuestro medio. Todos los medicamentos antipsicóticos han demostrado ser eficaces para aliviar los síntomas de la esquizofrenia. El curso de la enfermedad depende de la prontitud en el inicio del tratamiento y de la prevención de los brotes psicóticos.

Existen los denominados *hipnoinductores o sedantes* (quetiapina, clorpromazina, levomepromazina, clozapina y olanzapina), útiles para el control

del síndrome positivo: alucinaciones, delirio, ansiedad, hostilidad, hiperactividad e insomnio. Se recomiendan para los pacientes agitados y agresivos, que mejoran notable y rápidamente de la agitación, beligerancia, insomnio y anorexia. Los *incisivos* (trifluoperazina, flufenazina, haloperidol, risperidona) se emplean en caso del síndrome negativo (catatónicos, apáticos, inhibidos); son poco sedantes, aunque con grandes efectos extrapiramidales. Estos *últimos* se tratan fundamentalmente con el anticolinérgico biperideno, 2 a 4 mg VO BIO o TID o 5 mg IM o EV lento cada 6 a 8 horas, hasta el alivio de los síntomas. La *acatisia* (intranquilidad) se controla con el propranolol (20-80 mg/día) o anticolinérgicos (biperideno).

Los antipsicóticos producen efectos extrapiramidales en los pacientes vulnerables, estos dependen de la dosis y duración del tratamiento. Los más frecuentes son la acatisia, acinesia (disminución de los movimientos espontáneos, apatía y desinterés para iniciar cualquier actividad), temblor y rigidez. Otros efectos menos frecuentes son distonías agudas, alteraciones cognitivas, crisis oculógiras, hipotensión ortostática, galactorrea, amenorrea, constipación, agranulocitosis e hipoglicemia. Todas estas manifestaciones responden parcial o totalmente a los anticolinérgicos. Sin embargo, el trastorno extrapiramidal más temido y difícil de tratar es la *discinesia tardía* (facialbucolingual), ocurre en menos del 1% de los pacientes; compromete con mayor frecuencia a la edad avanzada, sexo femenino, cuando existen trastornos afectivos, y solo es reversible en el 50% de los pacientes. También, con el uso de los antipsicóticos se describe el *síndrome neuroléptico maligno*, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, alteraciones mentales, inestabilidad autonómica (arritmias cardíacas, taquicardia, diaforesis y tensión arterial fluctuante), aumento de las CPK-T, mioglobinuria por rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

## ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

En la actualidad se han empleado con eficacia para síntomas positivos, negativos y afectivos asociados. Tienen menos efectos extrapiramidales, menos recaídas y mejor desarrollo neurocognoscitivo (memoria). En Venezuela existen los siguientes fármacos: 1 *dibenzodiazepinas* no selectivas, de amplio espectro, representadas por quetiapina, clozapina y olanzapina. Las *benzamidas* dopaminoselectivas, con gran selectividad para el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del tipo D<sub>2</sub>, y, por consiguiente, con pocos efectos extrapiramidales, anticolinérgicos y antinoradrenérgicos; están representadas por el sulpiride. Los fármacos derivados

del núcleo *benzisoaxol*, representadas por la risperidona. Los derivados de la *dihidroindolona* como la ziprasidona, y más recientemente el aripiprazol. Finalmente, derivados de la *quinolinona*. El bloqueo de los receptores muscarínicos ( $M_2$ ) produce visión borrosa, boca seca, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria, crisis glaucomatosa y disfunción sexual. *El bloqueo de los  $\alpha_1$*  adrenérgicos ocasiona hipotensión postural y taquicardia refleja, además de mareos y vértigos. El bloqueo de los receptores de dopamina ( $D_2$ ) ocasiona síntomas extrapiramidales, y, finalmente, el bloqueo de los receptores de histamina ( $H_1$ ), sedación y aumento de peso.

Los antipsicóticos atípicos se usan cada vez más en nuestro país. Sin embargo, su costo es elevado y algunos de ellos, como la clozapina y la olanzapina, tienden a producir aumento de peso, hiperglicemia e hiperlipidemia. Sus dosis y el tiempo de tratamiento recomendado dependen de la respuesta del paciente. Se discuten los más utilizados en la actualidad.

**Quetiapina.** Puede producir elevación transitoria de las enzimas hepáticas, mareos, sequedad de boca, sedación, reducción de la  $T_4L$  y neutropenia; este último efecto es poco frecuente. Tiene la ventaja de producir una ganancia de peso menor que la clozapina y la olanzapina, y ofrece un efecto beneficioso sobre los síntomas depresivos de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

**Clozapina.** En comparación con los antipsicóticos tradicionales, este medicamento tiene más afinidad para el bloqueo de los receptores dopaminérgicos  $D_1$ - $D_4$  que los  $D_2$ , particularmente del sistema límbico; además de mayor afinidad por los receptores tipo 2 de la serotonina ( $5-HT_2$ ). Se observa una respuesta en el 60% de los casos y reduce notablemente el suicidio en los esquizofrénicos. Es el medicamento más efectivo en los casos de esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos y en sujetos con polidipsia y secreción inapropiada de hormona antidiurética, observados a menudo en personas con psicosis. También es útil en los trastornos esquizoafectivos y en los trastornos psicóticos del humor, particularmente asociados al retardo mental. Produce en forma idiosincrática agranulocitosis, entre las 6 y 18 semanas del tratamiento, afortunadamente reversible, por lo que se debe evitar combinarla con la carbamazepina. Además, ocasiona obesidad, salivación excesiva, sedación importante, taquicardia, hipotensión arterial, constipación y convulsiones, que responden prontamente al ácido valproico. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan los niveles séricos de la clozapina. Se han reportado casos de miocarditis y cardiomiopatía con el uso de clozapina, pero un estudio reciente en Venezuela reveló un perfil cardiovascular favorable.

**Risperidona.** Es un antagonista de los receptores  $D_1$ ,  $5HT_2$ ,  $D_2$  y  $D_4$ . Posee grandes efectos antiserotoninérgicos, antidopaminérgicos y antiadrenérgicos, pero no anticolinérgicos. Produce una mejoría en el 50% de los pacientes, tanto con síntomas positivos como negativos. Causa sedación, extrapiramidalismo, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia con galactorrea, amenorrea e impotencia. Se encuentra en la actualidad un preparado de liberación prolongada que se administra cada 2 semanas.

**Olanzapina.** Mejora los síntomas negativos, su acción comienza a la segunda semana y se debe evitar en el embarazo. Puede producir sedación, aumento del apetito y del peso, constipación, sequedad de la boca, hipotensión ortostática, mareos, discinesias, predisposición a las convulsiones y elevación de las enzimas hepáticas. No produce agranulocitosis. En Venezuela existe la preparación intramuscular, la cual es muy útil para el tratamiento de ataque del paciente agitado.

**Ziprasidona.** Es el único antipsicótico de uso clínico que tiene propiedades de antagonismo de los receptores  $5HT_1D$  y agonismo de los  $5HT_1A$ ; en consecuencia, posee acciones proserotonérgicas y pronoradrenérgicas, las cuales le confieren efecto antidepressivo y ansiolítico además de su acción antipsicótica. Este fármaco no afecta negativamente el peso corporal ni induce hiperglicemia e hiperlipidemia. Existe la presentación oral e intramuscular para pacientes agitados.

**Aripiprazol.** Es el más reciente de los antipsicóticos introducidos en el país. Su característica distintiva es que posee propiedades de agonismo parcial sobre los receptores  $D_2$ , lo cual le permite atenuar la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica (responsable de los síntomas positivos) y estimular la vía dopaminérgica mesocortical, cuya hipoactividad es responsable de los síntomas negativos. El aripiprazol tampoco afecta el peso corporal o el metabolismo glucídico o lipídico.

## DOSIS DE LOS ANTIPSICÓTICOS TRADICIONALES, TÍPICOS, O DE PRIMERA GENERACIÓN

FÁRMACO	DOSIS (mg/día)
Clorpromazina.....	25-1.000

Flufenazina.....	25 IM/cada 3-4 semanas
Haloperidol oral.....	5-30
Haloperidol depósito mensual.....	Hasta 20 veces la dosis diaria
Levomepromazina.....	25-1.000
Pimozide.....	4-8
Propericiacina.....	10-30
Tioridazina.....	25-800
Trifluoperazina.....	2.5-20

### DOSIS DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

<b>FÁRMACO</b>	<b>DOSIS (mg/día)</b>
Quetiapina .....	100-1000
Clozapina.....	25-1.500
Risperidona oral.....	1-10
Risperidona liberación prolongada.....	25-37,5 c/2 semanas
Olanzapina oral.....	5-20
Olanzapina intramuscular.....	10-20
Ziprasidona oral.....	40-120
Ziprasidona parenteral.....	10-40
Aripiprazol.....	10-60

Es importante recordar ciertas medidas generales para el uso de los medicamentos antipsicóticos:

1. No emplear más de un medicamento a la vez; aunque se puede combinar un sedante con un incisivo
2. Iniciar con dosis bajas, aumentos progresivos y mantener los requerimientos adecuados por suficiente tiempo; muchos pacientes mejoran después de 3 a 6 meses de uso continuo. Los tratamientos por más de un año deben ser reevaluados e individualizados en cada paciente
3. Al cambiar a otro medicamento debe hacerse en forma progresiva y por un grupo diferente
4. Recurrir a los antipsicóticos de depósito en pacientes poco cooperadores y cuando no se han logrado estabilizar clínicamente con los preparados orales. Los más disponibles en nuestro medio son el decanoato de flufenazina a la

dosis de 25 mg IM cada 15 días, el decanoato de haloperidol 100 a 200 mg cada 4 semanas y la risperidona 25-37,5 mg cada 2 semanas

5. Para evitar las recaídas se deben usar los medicamentos como profilácticos en forma prolongada, intermitentemente y a la dosis más baja posible que resulte eficaz
6. Usar los anticolinérgicos para controlar los efectos extrapiramidales y los betabloqueadores para la acatisia
7. Se considera un paciente “refractario” cuando no responde a 3 clases diferentes de antipsicóticos, tomados regularmente a dosis apropiadas (1 g VO diario de clorpromazina o sus equivalentes) y por un lapso de 6 meses cada uno. Como última instancia se han usado las asociaciones coadyuvantes con carbamazepina y litio, este último a la dosis promedio de 900 mg VO diarios (con seguimiento de la litemia; valores óptimos: 1.5 mEq/L)
8. Los pacientes que han hecho episodios psicóticos repetidos deben mantener el tratamiento ininterrumpidamente por 5 años libres de síntomas

**Psicoterapia.** En los pacientes esquizofrénicos es útil la psicoterapia de sostén con metas dirigidas: empleo adecuado, relaciones interpersonales, cambios de conducta, búsqueda de un sistema de valores y optar por una forma de vida que proporcione al paciente cierta dignidad, satisfacción y alejamiento de situaciones conflictivas. Los miembros de la familia del paciente, así como sus allegados, deben ser incorporados al tratamiento.

**Terapia electroconvulsiva.** Se puede emplear cuando han fallado los antipsicóticos; es útil para tratar estados catatónicos y pacientes con intenciones suicidas agudas. Para aplicarla es recomendable la sedación previa con barbitúricos y relajantes musculares, y el mantenimiento con antipsicóticos.

## REFERENCIAS

- MERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing, 2013.
- AWAD AG, VORUGANTI LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004; 18(13):877-893.

- BAPTISTA, T, VALERO, E, NOVOA-MONTERO, D Y TORRES, R.A. Prevalencia de algunos trastornos mentales específicos en cuatro comunidades rurales en Trujillo, Venezuela. Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología 1999; 45 (93), 17-27
- HIRAYASU Y. Brain imaging in schizophrenia. Neuropathology. 2007; 27 (6): 601-613.
- JANN MW. Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis. Pharmacotherapy. 2004; 24 (12):1759-1783. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. Can J Psychiatry. 2005; 50(14): 892-900.
- MOLLER HJ. Course and long-term treatment of schizophrenic psychoses. Pharmacopsychiatry. 2004 Nov; 37 Suppl 2:126-35.
- NEWCOMER, J. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006; 67 (Suppl 9): 25-30.
- NEWCOMER, J. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. J Clin Psychiatry 2007; 68 (Suppl 1): 20-27.
- SERRANO A, RANGEL N, CARRIZO E, Y COLS. Safety of long-term clozapine administration. Frequency of cardiomyopathy and hyponatraemia: two cross-sectional, naturalistic studies. Australia and New Zealand Journal of Psychiatry (2014, en prensa).
- STAHL SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, New York, 2000.

## TRASTORNOS DE ANSIEDAD

*Pedro Luis Márquez*

*Trino Baptista*

### INTRODUCCIÓN

La ansiedad y la angustia son experiencias humanas universales inherentes a la cultura, motivadas por ella y, a su vez, sus motores. El 15% de la población presenta el más común de los trastornos psiquiátricos: “trastornos por ansiedad”, son generalmente benignos, caracterizados por angustia y una exageración anormal de los rasgos de la personalidad, y en cuya génesis intervienen conflictos intrapsíquicos. Conforman un grupo de trastornos mentales muy frecuentes en la práctica médica cotidiana, predominan entre los 25 a 45 años y se presentan dos veces con más frecuencia en las mujeres que en los hombres y más habituales en los estratos de población y niveles educativos medios y bajos. El examen físico, los exámenes de rutina y los instrumentales son normales. Para el control de esta enfermedad es imprescindible la participación del psiquiatra.

Para el análisis académico de estas enfermedades es conveniente describir las clasificaciones del CIE-10 y del DSM-V, en vista de que ambas son extensamente utilizadas y se complementan; inclusive, es curioso observar cómo algunas entidades clínicas, tradicionalmente vistas en la práctica, no son agrupadas en forma sistemática y uniforme en estas dos clasificaciones; por ej., la CIE-10 introduce en la sección de “Trastornos neuróticos secundarios a situaciones estresantes y somatomorfias” a los trastornos de ansiedad, los disociativos y somatomorfos; mientras que el DSM-V analiza por separado estas entidades clínicas. Aunque actualmente, el concepto de neurosis no se considera como el principio organizativo, sí facilita la identificación de estos trastornos, sobre todo para aquellos usuarios que aún deseen referirse a ciertos trastornos de ansiedad como “neuróticos” y, por tanto, usan una utilización práctica del término. En este capítulo se describen a continuación los criterios y nomenclatura del CIE-10.

### CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS NEURÓTICOS, SECUNDARIOS A SITUACIONES ESTRESANTES Y SOMATOMORFAS (CIE-10)

1. Trastornos de ansiedad fóbica: agorafobia (con o sin pánico), fobias sociales, fobias específicas, otras y sin especificación
2. Otros trastornos de ansiedad: trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno ansioso-depresivo
3. Trastorno obsesivo-compulsivo
4. Reacciones de estrés grave y trastorno de adaptación: reacción de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de adaptación
5. Trastornos disociativos (de conversión): amnesia disociativa, fuga disociativa, trastorno de trance y de posesión, trastorno disociativo de la motilidad, convulsiones, anestias y pérdidas sensoriales disociativas y trastorno disociativo mixto
6. Trastornos somatomorfos: trastornos de somatización, trastorno somatomorfo indiferenciado, trastorno hipocondríaco, disfunción vegetativa somatomorfa (corazón y aparato cardiovascular, tracto gastrointestinal alto, tracto gastrointestinal bajo, aparato respiratorio, aparato urogenital y de otros órganos y sistemas), trastorno del dolor persistente somatomorfo, otros trastornos somatomorfos y trastorno somatomorfo sin especificación
7. Otros trastornos neuróticos: neurastenia, trastorno de despersonalización-desrealización, otros trastornos neuróticos especificados, trastornos de pánico y trastornos neuróticos sin especificación.

### CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD: (DSM-V)

1. Trastorno de angustia, con o sin agorafobia
2. Agorafobia sin angustia
3. Fobia social
4. Fobia específica
5. Trastorno obsesivo-compulsivo
6. Trastorno por estrés postraumático
7. Trastorno por estrés agudo
8. Trastorno de ansiedad generalizada

9. Trastorno por enfermedad médica
10. Trastorno de ansiedad inducido por sustancias
11. Trastorno de ansiedad no especificado
12. Trastorno mixto ansioso depresivo

En el DSM-V publicado en el 2013 no se incluyeron en esta categoría el trastorno obsesivo ni el trastorno por estrés postraumático, sino que se reubicaron en categorías específicas. Por otro lado, el Trastorno de ansiedad por separación y el mutismo selectivo se clasifican ahora como trastornos de ansiedad, pero los criterios son los mismos que en el DSM-V. La validez y utilidad de esta separación está aún en discusión, por lo cual mantenemos la descripción original del DSM-V hasta que se lleven a cabo investigaciones adicionales.

## TRASTORNO DE ANGUSTIA

Se caracterizan por episodios de inquietud, preocupación, intranquilidad o desasosiego frente a situaciones de inseguridad o acontecimientos inciertos que puedan ocurrir. Si la angustia excede los límites de resistencia normal del organismo, esta se manifiesta por una conducta patológica caracterizada por trastornos somáticos tales como palpitaciones, taquicardia, dolor torácico, “incapacidad para llevar aire suficiente a los pulmones”, debilidad, vértigos, parestesias, repleción epigástrica, eructos y meteorismo, cefaleas, dolores y tensión muscular del cuello y la espalda, hiperhidrosis en las palmas y temblores. El paciente se queja de pesimismo, mal humor, irritabilidad, sentimientos generales de tensión, temor a morir, perder el control o volverse loco, molestias “nerviosas” y sensación de irrealidad (despersonalización) o desrealización, fatiga fácil durante el día insomnio al comienzo del sueño. La enfermedad puede comenzar de manera insidiosa (angustia crónica) o por un ataque brusco (angustia aguda o ataque de pánico). Suelen confundirse con la esquizofrenia incipiente y los síndromes psicóticos depresivos con agitación.

## TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Este trastorno es un estado crónico de preocupación, “nerviosismo” o ansiedad excesivos durante un período igual o mayor a 6 meses y no relacionado con otros estados mórbidos del ánimo o la ansiedad. El trastorno afecta aproximadamente al 2-3% de la población adulta, es dos veces más frecuente en mujeres y suele

presentar comorbilidad con otros trastornos. Hasta un 40% de los pacientes con este diagnóstico padece también depresión mayor. La severidad de este cuadro se reconoce cada vez más, en particular en sujetos mayores de 60 años, en los cuales induce un deterioro importante en la calidad de vida.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (DSM-V)

- A. Ansiedad y preocupación excesiva, la mayor parte de los días, durante un período igual o mayor a 6 meses
- B. Dificultad para controlar el estado de preocupación constante
- C. La ansiedad o preocupación se asocia a 3 o más de los siguientes síntomas. Al menos uno de los síntomas ha estado presente casi a diario durante los últimos 6 meses: 1. Inquietud o impaciencia 2. Fatigabilidad fácil 3. Dificultad para concentrarse 4. Irritabilidad 5. Tensión muscular 6. Alteraciones del sueño (insomnio, inquietud, sueño no reparador).
- D. El motivo de la ansiedad no está centrado en no tener un ataque de pánico (como en el trastorno de pánico) o miedo escénico (como en la fobia social), en estar contaminado (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), en estar lejos del hogar (como en el trastorno de ansiedad por separación), en tener miedo a ganar peso (como en la anorexia nerviosa) o en presentar múltiples dolencias (como en la somatización o en la hipocondría). Además, la ansiedad no forma parte de un trastorno postraumático.
- E. Existe un deterioro clínico significativo o del funcionamiento social u ocupacional
- F. El estado de preocupación no es debido a abuso de sustancias, enfermedad médica u otros trastornos psiquiátricos.

Trastorno de ansiedad fóbica: agorafobia (con o sin pánico), fobias sociales, fobias específicas, otras y sin especificación

Se caracterizan por un temor acentuado e ilógico o una aversión inicial por ciertos objetos externos o situaciones que ocasionan cuadros angustiosos, generalmente no peligrosos, y predominan en el sexo femenino. La prevalencia de las fobias es en general muy elevada y oscila entre el 7.8-23% de la población general. El paciente reconoce que su fobia no tiene fundamento, pero es incapaz de dominarla. Temor a la oscuridad, a las multitudes, a los espacios abiertos y aviones (agorafobia), a los

espacios cerrados como iglesias, ascensores y teatros (claustrofobia), a comer en compañía de otras personas, presentar anorexia nerviosa y aversión por determinados colores. Algunos de los trastornos fóbicos pueden asociarse a trastornos obsesivos-compulsivos. Por otra parte, ciertos estados esquizofrénicos se pueden confundir con los trastornos de ansiedad fóbica y son difíciles de diferenciar.

Las *fobias sociales* tienen una prevalencia que oscila ente 2-5% de la población general, suelen comenzar en la adolescencia y ocurren igual en uno y otro sexo. El paciente experimenta un temor persistente en un público relativamente pequeño, en el que se ve expuesto a personas que no pertenecen al grupo familiar o amigos. Reacciona con ansiedad y hasta con crisis de pánico, reconoce que el temor es excesivo e irracional, evita la exposición, tiene baja autoestima, aislamiento social y miedo a las críticas. Las *fobias específicas* son muy frecuentes y su prevalencia oscila entre 3.8-25.9% de la población general. Se refieren a objetos específicos cuya presencia puede producirles pánico, por lo que son evitados (aviones, precipicios, animales, inyecciones, sangre, espacios cerrados o espacios abiertos).

## TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)

Esta enfermedad ocurre ente el 1.9-3% de la población general. La frecuencia en mujeres es aproximadamente el doble que en hombres. Se caracteriza por la intrusión permanente de pensamientos, necesidades o acciones irracionales, incontrolables, no deseadas, desagradables, que se manifiestan conductualmente por palabras, gestos, movimientos simples y rituales complejos que el paciente, aunque sabe que son producto de su mente, no puede dominar. Se acompañan de ansiedad, depresión e incomodidad, que pueden llegar a ser incapacitantes. Las personas susceptibles son meticulosas, perfeccionistas, rígidas e intolerantes con los demás y ellas mismas. En los casos leves pueden verse pacientes que se sienten obligados a lavarse las manos reiteradamente, a golpear en forma repetida la puerta con los nudillos, a murmurar frases o fórmulas mágicas sin sentido, a expresar palabras obscenas que lo mortifican o la necesidad de rezar frecuentemente. Todo esto puede acompañarse de insomnio, angustia, inquietud, fatiga, gran estado de tensión y sentimientos de culpa o de vergüenza, elementos estos que conducen a la depresión. El diagnóstico diferencial se debe hacer con los síntomas de lesión del lóbulo temporal, la esquizofrenia y los síndromes depresivos.

En el DSM-V el TOC está ubicado en una sección aparte que incluye:

1. El TOC tal y como era definido anteriormente
2. El Trastorno dismórfico corporal
3. Trastorno por acumulación
4. Trastorno por excoriación
5. TOC asociado al uso de sustancias, por ej., anfetaminas, algunos anti-psicóticos, cocaína, hipnóticos, simpaticomiméticos, anticolinérgicos, alucinógenos, toxinas y litio.

### TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Esta enfermedad se ha diagnosticado en el 7.8% de la población norteamericana con una prevalencia mayor en las mujeres que en los hombres (10.4% vs. 5%). Es un trastorno que surge como consecuencia de haber vivido situaciones estresantes o amenazantes de la vida, como catástrofes naturales, combates, accidentes graves, ser testigos de una muerte violenta, víctimas de torturas, violaciones o crímenes de seres queridos. Aparece en las primeras semanas a 6 meses de haber ocurrido el evento; puede ceder paulatinamente o tener un curso crónico. El paciente evita situaciones que evoquen el trauma y pueden presentarse estallidos de pánico desencadenados por estímulos que recuerdan el episodio. En el DSM-V se hicieron los siguientes cambios:

Se incluyen ahora cuatro grupo se síntomas relacionados con:

1. Revivir los eventos de manera repetitiva
2. Evitación de situaciones relacionadas
3. Cambios en el funcionamiento cognitivo y emocional
4. Hiperreactividad
  - Se disminuyó el umbral para niños y adolescentes
  - Se incluyeron criterios específicos para sujetos de 6 o menos años de edad

### TRASTORNO MIXTO ANSIOSO DEPRESIVO

Es una reacción exagerada de depresión ante conflictos internos o ciertos hechos con la pérdida de un ser querido, una posición o una situación, por eso se confunde con una depresión reactiva, la melancolía involutiva y la depresión bipolar. Se caracteriza por pérdida de la autoestima, autodepreciación, incapacidad, tristeza y distanciamiento de otras personas. Puede haber fatiga, cefalea, insomnio,

alteraciones del apetito, dolor dorsolumbar, estreñimiento, acidez y repleción gástrica. El diagnóstico diferencial debe ser hecho con otros trastornos del humor o ansiedad, con las depresiones psicóticas, la esquizofrenia y enfermedades orgánicas como el hipotiroidismo. El tratamiento incluye la psicoterapia de apoyo y de *insight* (toma de conciencia), la terapéutica motivacional en caso de desajuste de la pareja y el uso de antidepresivos y/o ansiolíticos en dosis bajas.

## NEURASTENIA

Corresponde al trastorno somatomorfo indiferenciado del DSM-V. La CIE-10 lo cataloga como una afección caracterizada por debilidad crónica, fatiga fácil y agotamiento tras esfuerzos físicos o mentales de rutina e inclusive mínimos que provocan una gran preocupación. Su curso es crónico y la depresión, cuando existe, es de grado moderado. Los síntomas de fatiga y debilidad de estos pacientes son a predominio matutinos y tienden a mejorar en horas de la tarde. Cursan con dolor muscular, mareos, cefalea de tensión, trastornos del sueño, dispepsia, incapacidad para relajarse, irritabilidad y con una duración de al menos 3 meses. El diagnóstico diferencial se debe hacer con la enfermedad depresiva, la astenia postviral, el hipotiroidismo, la enfermedad de Addison, el síndrome de Sheehan, la parálisis familiar periódica, la hipokalemia y la hiponatremia. El tratamiento consiste particularmente en psicoterapia. En el pasado se usaron medicamentos psicoestimulantes relacionados con las anfetaminas, pero tienen un alto riesgo de abuso.

### **Trastornos de pánico (ansiedad episódica paroxística)**

- A. Ataques de ansiedad o angustia recurrentes que no se asocian de modo constante a una situación u objeto específico y que a menudo se presentan de forma espontánea (es decir, de un modo imprevisible). Los ataques de pánico no se deben a un ejercicio intenso o a la exposición a situaciones peligrosas o amenazas para la vida.
- B. Un ataque de pánico se caracteriza por todo lo siguiente: 1. Episodio discreto de temor o malestar 2. Se inicia bruscamente 3. Alcanza su máxima intensidad en pocos segundos y dura algunos minutos 4. Deben hallarse presentes por lo menos cuatro de los síntomas siguientes:
  - a. *Síntomas autonómicos*: 1. Palpitaciones. 2. Escalofríos. 3. Temblores 4. Sequedad de la boca (no debida a deshidratación)
  - b. *Síntomas relacionados en el pecho o abdomen*

1. Dificultad para respirar 2. Sensación de ahogo 3. Dolor o malestar en el pecho 4. Náuseas o malestar abdominal
  - c. *Síntomas relacionados con el estado mental.* 1. Sensación de mareo, inestabilidad o desvanecimiento
2. Sensación de irrealidad (desrealización) o de sentirse fuera de la situación (despersonalización) 3. Sensación de ir a perder el control, volverse loco o perder el conocimiento 4. Miedo a morir
  - d. *Síntomas generales.* 1. Oleadas de calor o escalofríos 2. Adormecimiento o sensación de hormigueo

Criterio de exclusión más usado. El trastorno no es debido a trastorno somático, trastorno mental orgánico ni a otros trastornos mentales como esquizofrenia y trastornos relacionados con ella, trastornos del humor (afectivos) o trastorno somatoformo

El grado de variabilidad individual, tanto del criterio como de la gravedad, es muy grande, por lo que pueden especificarse dos grados, moderado y grave.

1. Trastorno de pánico moderado. Al menos cuatro ataques de pánico en un período de cuatro semanas
2. Trastorno de pánico grave. Al menos cuatro ataques de pánico por semana en cuatro semanas

## TRATAMIENTO

Para los trastornos de angustia se pueden usar las siguientes modalidades:

**Terapia cognitivo-conductual.** Las revisiones sistemáticas han encontrado que la terapia conductual cognitiva basada en la combinación de intervenciones, como exposición, relajación y reestructuración cognitiva, mejora más la depresión entre la cuarta y la duodécima semana. La evidencia limitada en una revisión sistemática obtenida a partir de comparaciones indirectas de varios estudios controlados aleatorios, reveló mantenimiento de la recuperación luego de 6 meses en más pacientes con terapia cognitiva individual que con tratamiento no directivo, terapia conductual grupal o individual, o con psicoterapia analítica.

**Benzodiazepinas.** Una revisión sistemática y un ensayo controlado con distribución aleatoria encontró evidencia limitada acerca de la reducción de los síntomas con benzodiazepinas, versus placebo, entre la segunda y novena semana, por lo que se deben utilizar con mucho cuidado porque estudios observacionales y controlados han encontrado que las benzodiazepinas aumentan el riesgo de dependencia, sedación, accidentes de trabajo y accidentes de tráfico.

**Betabloqueadores.** No se encontró ningún ensayo controlado con distribución aleatoria sobre los efectos de estos fármacos en los trastornos de ansiedad. Sin embargo, hay evidencias preliminares de que administrados en las primeras 72 horas posteriores al evento desencadenante, atenúan el desarrollo del trastorno de estrés postraumático.

**Buspirona.** Los estudios controlados aleatorios han encontrado que la buspirona mejora significativamente los síntomas entre la cuarta y la novena semana en comparación con placebo

**Antidepresivos.** Los estudios aleatorios controlados han encontrado que la imipramina, trazodona, paroxetina o velanafaxina versus placebo mejoran significativamente los síntomas entre la cuarta y la octava semana, y que no hay diferencias significativas entre ellos. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina) deben ser manejados a dosis crecientes inicialmente para prevenir reacciones adversas (síndrome serotoninérgico). Los inhibidores de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, duloxetina, trazodone, tricíclicos) no tienen esta limitación, pero inducen otros efectos colaterales, como inestabilidad de la presión arterial, síntomas asociados a su efecto anticolinérgico.

**Antipsicóticos atípicos.** Se utilizan cada vez con más frecuencia como coadyuvantes en los casos severos, en particular la quetiapina, la olanzapina y la risperidona y, menos frecuentemente, la clozapina.

**Anticonvulsivantes.** La pregabalina tiene un potente efecto ansiolítico y es muy bien tolerada, por lo cual se recomienda en la ansiedad generalizada.

**Para los trastornos obsesivo-compulsivos,** la medicina basada en evidencia reporta que la monoterapia con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o terapia cognitivo-conductual mejora los síntomas de manera significativa. En aquellos pacientes que no responden a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se pueden observar mejorías significativas con la

adición de antipsicóticos como la risperidona o la quetiapina. El *neurofeedback* puede ser útil como coadyuvante de la psicoterapia. En casos muy severos y refractarios puede ser necesaria la neurocirugía (cingulotomía), cuyo procedimiento se ha logrado la remisión completa en 47% de los sujetos y parcial en un 22%.

## REFERENCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual of Statistics and Mental Disorders, IV Edition. American Psychiatric Association Press, Washington DC, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing, 2013.
- BMJ PUBLISHING GROUP, CENTRO COCHRANE IBEROAMERICANO, EVIDENCIA CLÍNICA SALUD MENTAL. La mejor evidencia disponible a escala internacional para una práctica clínica efectiva, Bogotá, Colombia. 2003
- BOTH C, KOJDA G, LANGE-ASSCHENFELDT C. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: focus and update on pregabalin. *Expert Rev Neurother.* 2013 (en prensa).
- LIEB R, BECKER E, ALTAMURA AC. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Europ Neuropsychopharmacol* 2005;15:445–52
- MOIZESZOWICZ J, Psicofarmacología Psicodinámica IV, cuarta edición, Argentina, 2000.
- SHET SA, NEAL J, FRANCES BA, ET AL. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. *J Neurosurgery.* 2013; 118 (3): 491-497.
- THE ICE – 10 Clasificación of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions an diagnostic guidelines. Organización Mundial de la Salud (1992)
- ZAHREDDINE N, RICHA S. Non-Antidepressant treatment of generalized anxiety disorder. *Curr Clin Pharmacol.* 2013, en prensa).

## TRASTORNOS SOMATOMORFOS

*Pedro Luis Márquez*

*Trino Baptista*

### INTRODUCCIÓN

Hay una serie de perturbaciones mentales que se agrupan bajo la denominación de *trastornos somatomorfos* e incluyen muchos síntomas que sugieren una alteración orgánica, pero en los cuales ningún hallazgo estructural orgánico convencional es demostrable para explicar las manifestaciones clínicas. Existe una fuerte presunción de que la sintomatología está relacionada con conflictos psíquicos. Son catalogados como pacientes “somáticamente preocupados”.

Los trastornos somatomorfos son afecciones funcionales en cuyo origen existe un factor psicológico importante asociado a situaciones de estrés intenso y/o reiterado y se manifiesta generalmente a través del sistema nervioso vegetativo (trastorno de somatización) o del sistema nervioso somático (trastornos de conversión). Han sido asociados al abuso sexual, alcoholismo, drogadicción, depresión y trastornos de la personalidad (antisociales, pasivodependientes, histriónicos, narcisistas, esquivos, paranoides, rasgos obsesivo-compulsivos y limítrofes). Representan alrededor de un 14% de las consultas de medicina general y afectan hasta al 2% de las mujeres, en especial las que están por debajo de los 30 años. La frecuencia es 10 veces menor en los hombres, sin embargo, rasgos somatomorfos que no alcanzan el umbral clínico pueden ser más frecuentes aún. Los familiares de primer grado de mujeres con trastornos somatomorfos presentan una frecuencia hasta de un 20% de estos problemas.

Estos pacientes, generalmente son depresivos, ansiosos y sus molestias interfieren con la actividad social, interpersonal y familiar. Aunque estos enfermos tienen alguna similitud con los afectados por trastornos de ansiedad, se diferencian de estos en que los síntomas somatomorfos son el resultado de

una incapacidad para descargar las tensiones, mientras que la ansiedad traduce representaciones simbólicas de conflictos intrapsíquicos que les son útiles para aliviar las tensiones.

Los trastornos somatomorfos pueden simular numerosas afecciones somáticas y psíquicas; los pacientes consultan muchos médicos y corren el riesgo de sufrir enfermedades iatrogénicas, ser objeto de procedimientos diagnósticos costosos y peligrosos o someterse a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Estos pacientes constituyen para el médico un verdadero desafío, ya que sus trastornos pueden ser lo suficientemente severos y persistentes como para impedir sus labores habituales, deteriorarles las relaciones interpersonales o conducirlos al suicidio. Con frecuencia presentan un comportamiento histriónico para llamar la atención, son enfermos resentidos por el fracaso de convencer a los médicos y a sus seres allegados de que están realmente enfermos y requieren procedimientos diagnósticos avanzados.

En este capítulo describiremos en detalle los criterios diagnósticos del DSM-IV y DSM-V, pero brindaremos inicialmente una descripción de la CIE-10 por ser de gran utilidad clínica general. Según el CIE-10, los trastornos somatomorfos forman parte de la sección de “trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos”. Los pacientes con trastornos somatomorfos se caracterizan por presentar síntomas múltiples inexplicables; según el aparato u órgano comprometido se pueden agrupar de la siguiente manera:

1. Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, disfagia, regurgitación, espasmos esofágicos, cólicos, dolores abdominales, meteorismo, constipación o diarrea, intolerancia a diferentes alimentos y síntomas del síndrome de intestino irritable
2. Síntomas cardiopulmonares: palpitaciones, dificultad para la inspiración con suspiros y dolor torácico atípico
3. Síntomas pseudoneurológicos de conversión: amnesia, disfagia, pérdida de la voz, sordera, diplopía, visión borrosa, amaurosis, trastornos de la marcha, parálisis o debilidad muscular, mareos, desmayos o pérdida de la conciencia, convulsiones, dificultad o retención urinaria y parestesias (prurito, quemazón, hormigueo y enrojecimiento)
4. Síntomas sexuales: sensación de ardor en los genitales y el recto, indiferencia sexual, dispareunia, eyaculación precoz e impotencia sexual

5. Síntomas ginecológicos: dolores menstruales severos, infertilidad e irregularidad de los períodos
6. Dolores diversos: cefalea, algias de las extremidades, artralgias, lumbalgia y dolores durante la micción

Los síntomas más frecuentes en las mujeres con trastornos somatomorfos son la sensación de no poder llevar aire suficiente a los pulmones durante la inspiración, dolores menstruales, sensación de ardor y quemadura en los órganos sexuales, recto y boca; vómitos frecuentes, disfagia, sensación de un bolo en el esófago; períodos de amnesia para sucesos ocurridos con anterioridad y dolores reiterados en los dedos de las manos y los pies. Algunos autores consideran ciertas enfermedades dentro de los cuadros somatomorfos como la úlcera péptica, síndrome de intestino irritable, cefalea tensional, hipertensión arterial esencial, ciertos tipos de asma bronquial, neurodermatitis, eczemas, liquen plano y alopecia areata. Estas entidades son incluidas en el CIE-10 dentro de los factores psicológicos y del comportamiento en trastornos o enfermedades clasificadas en otro aparte.

A fin de optimar el diagnóstico en la atención primaria se diseñó el Inventario de Salud, el cual contiene 13 síntomas, cuyo impacto sobre el sujeto durante el último mes se cuantifica como “nada”, “Un poco” o “mucho” (Tabla 60). Si un sujeto ha sido muy afectado (mucho) por 3 o más síntomas y no existe una adecuada explicación médica, hay que sospechar de un trastorno somatomorfo.

TABLA 60. TRASTORNOS SOMATOMORFOS (INVENTARIO DE SALUD)

Durante el último mes, ¿qué tanto le ha molestado alguno de los siguientes problemas?

	Nada	Un poco	Mucho
Dolor de “estómago”			
Dolor de espalda			
Dolor en extremidades			
Molestias menstruales			
Dolor o molestias con el coito			
Dolor de cabeza			

Dolor en el pecho			
Mareos			
Desmayos			
Palpitaciones			
Falta de aire			
Diarrea, estreñimiento o heces muy blandas			
Náuseas, gases o indigestión			

## CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS SOMATOMORFOS (DSM-V)

1. Trastornos de somatización
2. Trastornos de conversión
3. Trastorno hipocondríaco
4. Trastorno dismórfico corporal
5. Trastorno de dolor somatomorfo
6. Trastorno somatomorfo indiferenciado
7. Trastorno somatomorfo no especificado

En el DSM-V el término general de *trastorno somatomorfo* se sustituyó por trastorno con síntomas somáticos y entidades clínicas relacionadas. Se eliminaron los siguientes diagnósticos: trastorno de somatización, dolor somatomorfo, hipocondría y trastorno indiferenciado. Estos diagnósticos, o fueron derivados hacia otras secciones, o se le hicieron algunos cambios en sus criterios, tal como se describirá en cada apartado. La relevancia de estos cambios es objeto de una intensa discusión.

## TRASTORNOS DE SOMATIZACIÓN

Según la CIE-10, el trastorno de somatización es más frecuente en la mujer joven, se caracteriza por síntomas somáticos múltiples, recurrentes y variables por años y los exámenes paraclínicos están dentro de límites normales. Se

confunde frecuentemente con la hipocondría, razón por la que es importante destacar las diferencias entre trastornos de somatización e hipocondría:

1. En los trastornos de somatización, el paciente pone mayor énfasis en los síntomas, mientras que en el trastorno hipocondríaco en una enfermedad definida grave, progresiva y con consecuencias incapacitantes
2. En los trastornos de somatización, el paciente pide tratamiento para hacer desaparecer los síntomas, mientras que en el trastorno hipocondríaco solicita exámenes especializados para confirmar la naturaleza de su enfermedad sospechando siempre lo peor
3. En el trastorno de somatización, el paciente tiende a consumir y descontinuar los medicamentos, mientras en el hipocondríaco hay un gran temor a su iatrogenia.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN (DSM-V)

- A. Dolencias físicas múltiples que se inician antes de los 30 años de edad, duran varios años y obligan a buscar tratamiento o causan deterioro importante social o laboral.
- B. Todos los síntomas siguientes:

*Cuatro síntomas dolorosos o más:* por ej., cabeza, abdomen, tórax, articulaciones, extremidades, recto, durante la menstruación, la micción o coito

*Dos síntomas gastrointestinales o más:* por ej., náuseas, tensión abdominal, vómitos fuera del embarazo, diarrea o intolerancia a múltiples alimentos

*Un síntoma de tipo sexual:* además de dispareunia, indiferencia sexual, impotencia, eyaculación precoz, menstruaciones irregulares, hipermenorrea, metrorragia

*Un síntoma pseudoneurológico* no limitado al dolor, por ej., alteración del equilibrio o de la coordinación, parálisis, trastorno de la marcha, disfagia, afonía, retención urinaria, alucinaciones, pérdida de la sensación táctil o dolorosa, diplopía, amaurosis, sordera o amnesia

- C. C1 o C2

C1. Los síntomas enumerados en B no son adecuadamente explicados por una enfermedad médica reconocible, por efectos farmacológicos o por drogas de abuso

C2. En caso de existencia de enfermedad médica, las dolencias físicas o la disfunción social u ocupacional son mayores a lo esperado en función de la historia clínica, el examen físico o los hallazgos de laboratorio

D. Los síntomas que presentan los pacientes no son intencionados o debidos a simulación

En el DSM-V, el nuevo diagnóstico de trastorno con síntomas somáticos enfatiza en que además de la lista de síntomas previamente enumerados, el sujeto presenta emociones, pensamientos y conductas maladaptativas relacionadas con el trastorno.

## TRASTORNO DE CONVERSIÓN

Anteriormente se le conocía como histeria, reacción de conversión o reacción disociativa. Es una entidad polisintomática crónica que comienza en etapas muy tempranas de la vida. Se observa con gran frecuencia en mujeres muy jóvenes, aunque no es extraño observarlo en hombres jóvenes; es de 2 a 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres y su frecuencia global en pacientes atendidos en consultas psiquiátricas oscila entre el 1 y el 3%. Cursa con una serie de síntomas neurológicos y de los órganos de los sentidos, tales como movimientos anormales, (temblores, tics, coreiformes y convulsiones), parálisis y parestias; anestesia en forma de botas o guantes; sordera y pérdida de la visión. Las manifestaciones están, por supuesto, carentes fundamento orgánico y el comienzo se relaciona con conflictos emocionales recientes y está asociado a una ganancia secundaria. En muchos pacientes se destaca una actitud indiferente o “alegre” ante tal deterioro clínico, por lo que se le ha denominado “la belle indifférence”. El diagnóstico diferencial debe hacerse con múltiples enfermedades neurológicas y psiquiátricas, particularmente la esclerosis múltiple de inicio y la esquizofrenia. En el pasado, hasta en un 50% de pacientes inicialmente diagnosticados como conversivos se encontraba alguna etiología física *a posteriori*. Afortunadamente, esta cifra es menor en años recientes. Curiosamente, los síntomas son más frecuentes en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Para el tratamiento es muy útil la psicoterapia de apoyo y los tranquilizantes menores si existe ansiedad.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DE CONVERSIÓN (DSM-V)

- A. Uno o más síntomas, o déficit motor o sensorial, que sugieren una enfermedad neurológica u otra condición médica
- B. Síntomas precedidos o desencadenados por conflictos psicológicos u otros estresores
- C. El síntoma o déficit no es intencional o simulado
- D. No se demuestra daño orgánico o efectos de alguna sustancia después de una exhaustiva evaluación clínica y paraclínica. De igual manera, los síntomas no forman parte de una experiencia cultural usual
- E. Los síntomas producen deterioro social y laboral, requiriendo atención médica
- F. Los síntomas no se limitan a dolor o a disfunción sexual, no ocurren solo como parte de un trastorno de somatización ni pueden ser explicados por otro trastorno mental

### TRASTORNO HIPOCONDRIACO

Se caracteriza por una preocupación exagerada de la salud corporal; el paciente supone una interpretación persistente e irreal de síntomas físicos o sensaciones anormales que determinan el temor o la creencia de tener una enfermedad somática grave. Debe diferenciarse de las depresiones psicóticas en las que hay un miedo de tipo delirante. La enfermedad aparece antes de los 50 años; cursa con ansiedad y depresión severa, es de curso crónico, aunque con oscilaciones de la intensidad; el paciente tiene más temor a una enfermedad definida grave que a síntomas aislados. Los síntomas son difusos, múltiples e involucran muchas partes del cuerpo: estómago, colon, tórax, cabeza, cuello y se acompañan de fatiga y malestar indefinido, sin explicación orgánica patológica. Los pacientes son dados a visitar muchos médicos, se molestan si son enviados al psiquiatra, leen constantemente temas, textos de medicina e información por “Internet”, ya que tiene el temor de padecer una enfermedad importante o de contraerla haciéndose frecuentemente exámenes. La preocupación del paciente provoca un notable malestar y deteriora su capacidad para funcionar normalmente en su vida personal, social y laboral. Estos pacientes son refractarios al tratamiento médico y lo más que se les puede ofrecer es comprensión, insistir que no se demuestra enfermedad orgánica y brindarles apoyo por parte del médico.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA HIPOCONDRIA (DSM-V)

- A. Temor a padecer o creer que padece una enfermedad grave física por errónea interpretación de algunos síntomas
- B. La preocupación persiste a pesar de la evaluación médica correcta y de la opinión favorable del facultativo
- C. La preocupación por la salud no es una idea delirante como en otros trastornos ni se circunscribe a un descontento con la apariencia como en el trastorno dismórfico
- D. La preocupación ocasiona aflicción y deterioro social u ocupacional
- E. El trastorno dura al menos 6 meses
- F. Debe diferenciarse de enfermedades orgánicas, trastornos de ansiedad, depresión mayor y trastorno de somatización

En el DSM-V fue execrado el diagnóstico de hipocondría por considerarse peyorativo. Es probable que la gran mayoría de estos pacientes sea ahora diagnosticada como afecta del trastorno con síntomas somáticos. Cuando un sujeto tiene gran preocupación por su salud pero no se detectan síntomas somáticos, se utiliza el diagnóstico de trastorno de ansiedad hacia la enfermedad.

### TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL

Consiste en una preocupación exagerada por un defecto corporal imaginario (por ej., orejas grandes) o una distorsión exagerada de un defecto mínimo de la apariencia física, lo que causa un malestar significativo o un deterioro del funcionamiento personal, social y laboral del individuo.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL

- A. Preocupación por algún defecto imaginado del aspecto físico; la preocupación del individuo es excesiva cuando hay leves anomalías físicas
- B. La preocupación provoca malestar físico, deterioro social, laboral e interpersonal
- C. La preocupación no se explica por otros trastornos mentales como, por ej., la anorexia nerviosa

## TRASTORNO POR DOLOR SOMATOMORFO

Se caracteriza por un dolor persistente, intenso y penoso que no tiene explicación fisiológica ni somática y se relaciona con problemas y conflictos psicológicos. Los pacientes consultan periódicamente por síntomas crónicos como cefaleas, lumbalgias y dolores pélvicos crónicos.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO POR DOLOR SOMATOMORFO (DSM-V)

- A. El dolor en uno o más sitios anatómicos es predominante y de tal severidad como para recurrir al médico
- B. El dolor provoca aflicción o deterioro significativo social u ocupacional
- C. El inicio, gravedad, exacerbación o mantenimiento del dolor se cree estar relacionado a factores psicológicos
- D. El dolor no es debido a fingimiento intencional
- E. El dolor no se explica por un trastorno del estado de ánimo, ansiedad o trastornos psicóticos. Además, no se cumplen los criterios para dispareunia

En el DSM-V se eliminó esta categoría diagnóstica, pues se asume en la actualidad que el trastorno con dolor crónico tiene una etiología multifactorial. En consecuencia, el sujeto con dolor será ubicado ahora en la categoría de trastorno con síntomas somáticos (a predominio con dolor), o en un trastorno de condiciones psicológicas que afectan otras condiciones médicas o en un trastorno de adaptación.

La CIE-10 incluye una categoría adicional que se ha denominado “disfunción vegetativa somatomorfa”, la cual se caracteriza por síntomas análogos a los de un trastorno somático de un sistema u órgano que corresponde básicamente al sistema nervioso vegetativo: cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio, hiperreactividad vegetativa (palpitaciones, sudoración, rubor y temblor). En estos pacientes no se encuentra una alteración funcional o estructural de los órganos afectados.

## TRATAMIENTO

1. Idealmente, el paciente debe ser tratado por un equipo multidisciplinario que incluya en forma permanente o intermitente al internista, psiquiatra y neurólogo.
2. Es importante enfatizar en que una condición *sine qua non* para el tratamiento de los trastornos somatomorfos es establecer una excelente relación

médico-paciente, hacer un diagnóstico de certeza y convencer al paciente que no tiene una enfermedad letal o crónica progresiva, preferiblemente en varias consultas. Nunca es conveniente decir al enfermo que no tiene nada o emplear tratamientos dolorosos. No refutar o negar los síntomas del paciente; sugerirle más bien que son funcionales, no orgánicos, y que esto que le sucede va a mejorar progresivamente. Es necesario investigar con mucho tacto las situaciones ambientales del paciente: tipo de vida, contorno familiar, problemas en el trabajo, desajustes y situación de estrés con objeto de modificar hábitos y actitudes.

3. Es importante evaluar periódicamente al paciente, incluso hasta una vez al mes, para garantizarle que se continúa evaluando lo apropiado de su diagnóstico.
4. Igualmente, es necesario para disminuir la tensión emocional el uso de ansiolíticos como las benzodiazepinas y los antidepresivos (si no hay contraindicación). Son de gran utilidad para aliviar el dolor y el insomnio. También se puede utilizar inductores del sueño tipo zolpiden.
5. Los factores psicológicos que permiten relacionar la somatización con conflictos internos deben ser explorados y manejados con mucha cautela para evitar un aumento de la angustia y la reactivación del cuadro clínico. En pacientes refractarios y severamente afectados es sumamente importante la evaluación por el psiquiatra para desarrollar terapias cognitivo-conductuales, psicoterapia de grupo, hipnosis, inducir catarsis, tranquilización, análisis de alternativas y persuasión. Los pacientes con riesgo de suicidio deben ser hospitalizados, particularmente si ya lo han intentado con anterioridad o si tienen un plan para hacerlo, si abusan de drogas y/o alcohol, si tienen un hogar inestable o carecen de soporte familiar, si tienen historia de comportamiento impulsivo como litigar o caminar extensamente fuera de la casa; si han tenido recientemente situaciones estresantes (muertes, divorcios o pérdida del trabajo) o si otros miembros de la familia se han suicidado.
6. En síntomas inexplicables y somatizaciones crónicas se ha empleado terapia conductual cognitiva por varios meses; así como también, las terapias alternativas: sofrología, hidroterapia, yoga o suplementos dietéticos. Sin embargo hay que alertar a los pacientes contra personas inescrupulosas que ofrecen curas milagrosas y tratamientos alternativos para supuestas enfermedades orgánicas, razón por la que se debe insistir en que sean tratadas con la medicina tradicional científica.

## REFERENCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing, 2013.
- GONZÁLEZ-MÉNDEZ H. Y SANCHEZ-LIZAUZABA J. Psiquiatría para estudiantes de Medicina. Producciones Alfa, Mérida, 1985.
- GONZÁLEZ B GREGORIO, BIFANO M, CAMPOS J. Validación de una escala para detección precoz de trastornos somatomorfos en la consulta médica general. Arch Ven Psiq Neurol. 2003; 49 (100): 18-22.
- KROENKE K. Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. Psychosom Med. 2007; 69: 881-888.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Técnicas Gráficas FORMA, S.A., Madrid, España, 1992.
- OYAMA O, PALTOO C, GREENGOLD J. Somatoform Disorders. Am Fam Physician. 2007;76:1333-1338.
- SUMATHIPALA A. What is the evidence for the efficacy of treatments for somatoform disorders? A critical review of previous intervention studies. Psychosom Med. 2007; 69: 889-900.



## TRASTORNOS DISOCIATIVOS

Pedro Luis Márquez  
Trino Baptista

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos disociativos, llamados anteriormente “histeria de conversión”, tienen un origen psicógeno y una estrecha relación temporal con acontecimientos traumáticos, problemas insoportables o irresolubles, o bien relaciones interpersonales alteradas. El término “conversión” implica que sentimientos no satisfechos originados por los problemas y conflictos que el enfermo no puede resolver se *transforman* o “*convierten*” de alguna manera en síntomas y no en meras *simulaciones*. En la actualidad se restringe el uso del término *conversión* a aquellos trastornos que afectan las funciones motoras, sensitivas o sensoriales. Por su parte, *disociación* se refiere a alteraciones de la conciencia, memoria, identidad y percepción global del ambiente.

A menudo, los trastornos disociativos son difíciles de diferenciar de manifestaciones culturales específicas en el manejo de situaciones estresantes. Su prevalencia fue estimada en 2.6% en pacientes vistos en una consulta de Medicina Interna. Sin embargo, la frecuencia puede ser mucho mayor (hasta 47%) en sujetos con otros trastornos mentales como la esquizofrenia, los episodios psicóticos asociados a enfermedad cerebral y los trastornos de ansiedad. Los trastornos disociativos comprenden un conjunto de síndromes psiquiátricos caracterizados por alteración súbita y temporal de algún aspecto de la *conciencia* (memoria o sentido de la realidad), *identidad* (coexistencia de dos o más personalidades) y de la *memoria*. Todos ellos son de inicio súbito, de corta duración, sin ansiedad, con recuperación espontánea y completa y de poca recurrencia; con excepción del “trastorno disociativo de identidad”, que tiende a ser crónico y de recuperación incompleta. Todos ellos deben ser diferenciados de ciertos trastornos orgánicos: alcoholismo, traumatismos craneoencefálicos,

demencia, esquizofrenia, efectos colaterales de medicamentos, epilepsia, tumores cerebrales y consumo de drogas. En los DSM-IV-TR y DSM-V se definen los *trastornos disociativos* como estados escindidos de la conciencia, memoria, identidad y percepción del entorno. El DSM-V los clasifica en:

1. Amnesia disociativa (amnesia psicógena)
2. Fuga disociativa (fuga psicógena)
3. Trastorno de identidad disociativo (antiguamente llamado trastorno de personalidad múltiple)
4. Trastorno de despersonalización
5. Trastorno disociativo no especificado (trance disociativo, posesión, desmayo, estupor o coma no asociado a enfermedad médica general, síndrome de Ganse).

Por su parte, la CIE-10 incluye los *trastornos disociativos (de conversión)* en la sección de “trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatoformes”, y los clasifica en:

1. Amnesia disociativa
2. Fuga disociativa
3. Estupor disociativo
4. Trastornos de trance y de posesión
5. Trastornos disociativos de la motilidad, convulsiones disociativas, anestias y pérdidas sensoriales disociativas, trastornos disociativos de conversión mixtos, otros trastornos disociativos de conversión y trastornos disociativos de conversión, sin especificación.

El DSM-V, a diferencia de la CIE-10, ubica los trastornos conversivos en la gran categoría de trastornos somatoformes en lugar de disociativos. Los autores del DSM-V argumentan que de esta forma se enfatiza en la importancia de considerar alteraciones neurológicas motoras y/o sensitivas en el diagnóstico diferencial de la conversión. Estas alteraciones por definición son poco comunes en los trastornos disociativos. En vista de que no hay uniformidad en las clasificaciones del DSM-V y el CIE-10, haremos un intento de adaptar ambas clasificaciones y describir cada una de las entidades clínicas allí mencionadas. De igual forma se describirán los cambios más importantes introducidos en la recientemente publicada versión del DSM-V.

## AMNESIA DISOCIATIVA

Consiste en una pérdida de la memoria parcial o total y selectiva, generalmente para hechos recientes, relacionada con acontecimientos traumáticos, accidentes o duelos inesperados. Es de inicio súbito, recuperación completa y se caracteriza por la pérdida severa de la memoria con obnubilación de la conciencia, que puede durar horas, o bien olvidar todo el pasado de sus vidas o parte de ella en forma definitiva. Es frecuente en jóvenes sometidos a estrés como en los combates de guerra o cualquier inminencia de muerte (por ej., ahogamiento). Es sorprendente una “tranquila aceptación del trastorno”, aunque puede presentarse perplejidad, angustia y diversos grados de búsqueda de atención. Debe diferenciarse de los trastornos orgánicos y lagunas mentales por el alcoholismo, traumatismos craneoencefálicos, la fuga disociativa y los trastornos de personalidad múltiple.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-V PARA LA AMNESIA DISOCIATIVA

- A. Episodios de incapacidad para recordar información personal, posterior a un acontecimiento de naturaleza traumática o estresante y muy severo para ser considerado como un olvido ordinario
- B. La alteración no aparece exclusivamente en el contexto de otros trastornos disociativos o postraumáticos y no se explica por sustancias, enfermedad médica o neurológica
- C. Los síntomas producen deterioro social, laboral y otras actividades del individuo.

## FUGA DISOCIATIVA

Se trata de una alteración de la conciencia de aparición súbita que se puede asociar a una amnesia disociativa con un alejamiento del hogar y adquisición de otra identidad; puede ser desencadenada por el consumo intenso de alcohol o por un estrés. Generalmente, el paciente va a un sitio conocido con carga afectiva para él, en donde mantiene el cuidado de sí mismo (comida, aseo). El paciente comienza a deambular lejos de su hogar por días y hasta por meses, durante cuyo lapso olvida por completo su vida y sus asociaciones anteriores hasta que vuelve a la realidad. Posteriormente recuerda todo lo ocurrido antes de la fuga, pero nada durante ella. En el período de la fuga, el paciente lleva una existencia tranquila, vive modestamente, desempeña trabajos simples ajenos a su profesión o desarrolla actividades cotidianas sin que nada llame la atención a los nuevos

vecinos o conocidos. La recuperación es espontánea, rápida y completa. Debe diferenciarse de la demencia, la ingestión de drogas, la epilepsia del lóbulo temporal, la amnesia disociativa y los trastornos de identidad disociativa.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-V PARA LA FUGA DISOCIATIVA

- A. Consiste en una salida repentina e inesperada lejos del hogar o trabajo e incapacidad para recordar el pasado personal
- B. Confusión sobre la identidad personal o asunción de una nueva identidad (parcial o completa)
- C. El trastorno no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno de identidad disociativo y no se debe a drogas o enfermedades médicas como epilepsia temporal
- D. Los síntomas producen deterioro social, laboral y otras actividades del individuo

En el DSM-V, la Fuga disociativa forma parte de la amnesia disociativa y no una entidad aparte.

### TRASTORNO DE IDENTIDAD DISOCIATIVO

Es un trastorno grave y raro, frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes, y es de evolución crónica. Se define como la coexistencia de dos o más personalidades diferentes en el mismo individuo en un momento determinado. Cada personalidad es completa, con sus propios recuerdos, percepción, interacción, comportamiento, concepción del contorno y preferencias. Cada una ignora la existencia de la otra, y los cambios de una personalidad a otra son súbitos y a menudo impresionantes. Se relacionan con eventos traumáticos y hay incapacidad para recordar la información personal. Una de las personalidades toma el control del paciente en un momento determinado y puede ser recurrente. Debe diferenciarse de la amnesia disociativa, la epilepsia del lóbulo temporal, la fuga disociativa y la esquizofrenia.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-V PARA EL TRASTORNO DE IDENTIDAD DISOCIATIVO

- A. Presencia de dos o más entidades o estados de personalidad, cada una con un patrón propio y relativamente persistente de percepción, interacción y concepción del entorno y de sí mismo.

- B. Al menos dos de estas entidades o estados de personalidad controlan de forma recurrente el comportamiento del individuo.
- C. Incapacidad para recordar información personal importante, que es demasiado amplia para ser explicada por el olvido ordinario.
- D. El trastorno no se debe a efectos de sustancias como el alcohol o enfermedades médicas como las crisis parciales complejas. Nota: en niños, el trastorno se diferencia del juego con amigos imaginarios u otro tipo de fantasías.

En el DSM-V se incorpora el siguiente cambio: En el criterio A se incluyen ahora síntomas de “posesión” y síntomas neurológicos funcionales.

## TRASTORNO DE DESPERSONALIZACIÓN

Es frecuente en mujeres entre los 15 y 30 años de edad. Representa una condición crónica, duradera, con ataques intercalados e intervalos libres de síntomas. Las crisis aparecen luego de fatigas, tensiones psicológicas y episodios de ansiedad. El paciente sufre de una sensación de irregularidad y de extrañamiento en sí mismo, de su persona o de las cosas y el mundo que lo rodea. Es una pérdida temporal repentina del sentido de la realidad y de la percepción que provoca disfunción social y ocupacional, percepciones indeseables, ansiedad, obsesiones y sentimientos de depresión.

En la despersonalización, el paciente siente que sus propias sensaciones o vivencias se han desvinculado de sí mismo, son distantes, ajenas, o se han perdido; se siente “como si estuviera en un sueño”. En los síntomas de desrealización, el enfermo siente que los objetos, las personas o el entorno son irreales, distantes, artificiales, desvaídos y desvitalizados. Hay una adecuada conciencia de enfermedad y el reconocimiento de que es un cambio espontáneo y subjetivo que no ha sido impuesto por fuerzas externas o por otras personas. Se debe diferenciar de la demencia incipiente, esquizofrenia, despersonalización de los pacientes con depresión, otros trastornos disociativos, epilepsia, trastornos mentales orgánicos, tumores cerebrales, ansiedad y epilepsia.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-V PARA LA DESPERSONALIZACIÓN

- A. Experiencias persistentes o recurrentes de distanciamiento o de ser un observador externo de los propios procesos mentales o del cuerpo (por ej., sentirse como si estuviera en un sueño)

- B. Durante el episodio de despersonalización, el sentido de la realidad permanece intacto
- C. La despersonalización provoca malestar físico o deterioro social, laboral y en otros aspectos de la actividad del individuo
- D. El episodio de despersonalización no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental como la esquizofrenia, trastornos de ansiedad, estrés u otro disociativo, y no se debe a drogas, fármacos o epilepsia del lóbulo temporal

En el DSM-V se incluyen ahora aquí síntomas de desrealización, en las que el mundo exterior se presenta como “extraño o irreal”. En consecuencia, el nuevo término es *trastorno de despersonalización/des-realización*.

## ESTUPOR DISOCIATIVO

El paciente permanece acostado o sentado por largos períodos de tiempo y no habla; se relaciona con problemas estresantes. Hay movimientos coordinados de los ojos y claramente el enfermo no tiene una perturbación de la conciencia. Se debe diferenciar del estupor catatónico y del estupor maníaco o depresivo.

## TRASTORNO DE TRANCE Y DE POSESIÓN

Se produce una pérdida temporal de la identidad personal y de la plena conciencia del contorno. La persona actúa como poseída por un espíritu y a menudo se presentan movimientos reiterados, posturas y manifestaciones expresivas.

## TRASTORNOS DISOCIATIVOS DE LA MOTILIDAD Y SENSIBILIDAD (CONVERSIÓN) CIE-10

Es común en mujeres jóvenes con conflictos psicológicos y en muchas de ellas hay una tranquila aceptación, y a pesar de la aparente gravedad, “belle indifférence”, no se finge de manera intencional y no hay historia de enfermedades ni de tratamientos médicos. Se produce una pérdida o alteración de las funciones sensitivas o motoras que impresiona una enfermedad neurológica. Se observan parestias, parálisis total o parcial de los miembros, ataxia, apraxia, acinesia, afonía, disartria, movimientos anormales, anestesia en forma de “guantes o botas”, temblores y sacudidas. El síntoma o déficit provoca aflicción o deterioro clínico que

se refleja en el funcionamiento social, ocupacional o en el ánimo del paciente. El contorno psicopatológico del enfermo sugiere que la incapacidad funcional puede estar ayudando al enfermo a escapar de conflictos desagradables o a expresar de una manera indirecta una necesidad de dependencia o un resentimiento. El paciente suele negar problemas o conflictos y atribuye cualquier molestia a los síntomas o a la incapacidad derivada de ellos. Debe diferenciarse de enfermedades orgánicas como esclerosis múltiple, miastenia gravis, polimiositis, tumores o embolias cerebrales, esquizofrenia, trastornos somatomorfos y simulación de enfermedades.

**Las convulsiones disociativas** son semejantes a las de la epilepsia, pero no ocurre mordedura de la lengua, contusiones o relajación de esfínteres. En la anestesia y pérdida sensoriales disociativas hay una rara distribución de las alteraciones sensitivas que no se correlacionan con la sistematización de las diferentes vías sensitivas y motoras. Puede haber una pérdida parcial de la agudeza visual o en “forma de túnel”, e inclusive sordera psicógena. En los trastornos disociativos (de conversión) mixtos puede haber cualquier combinación o mezcla de las anteriores.

## TRATAMIENTO

1. El tratamiento de los trastornos disociativos es complejo y requiere la combinación de una sólida alianza terapéutica a largo plazo, con intervenciones puntuales específicas, bien sean psicosociales o farmacológicas. Es recomendable la integración de un equipo formado por especialistas en medicina interna, neurología, psiquiatría y psicología.
2. El tratamiento farmacológico no ha sido estandarizado, y puede incluir el uso temporal de ansiolíticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y a menudo antipsicóticos.
3. En el tratamiento de la amnesia disociativa y la fuga disociativa se han empleado la psicoterapia, la administración intravenosa de barbitúricos de acción breve y la hipnosis. En los trastornos de personalidad múltiple se ha utilizado la psicoterapia a largo plazo, y en los trastornos de despersonalización, la psicoterapia y los nuevos antidepresivos. Para el tratamiento de la forma amnésica y los estados de fuga se emplean la psicoterapia, la hipnosis, la sugestión y medicamentos como el pentotal sódico.
4. A menudo es importante la incorporación de elementos religiosos y culturales propios del paciente en el tratamiento. La efectividad de la psicoterapia ha sido

difícil de cuantificar, y se requiere de un proyecto organizado de tratamiento a largo plazo que incluya el paciente y las personas relevantes de su entorno.

## REFERENCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual of Statistics and Mental Disorders, IV Edition. American Psychiatric Association Press. Washington DC. 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-V. American Psychiatric Publishing. 2013.
- BOB P. Dissociation, forced normalization and dynamic multi-stability of the brain. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28: 231-246.
- FINK P, HANSEN MS, OXHOJ ML. The prevalence of somatoform disorder among internal medical inpatients. *J Psychosom Res.* 2004; 56: 413-418.
- KIHLSTROM JF. Dissociative disorders. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1: 227-253.
- MOHAN I. Dissociative and conversion disorders: defining boundaries. *Curr Opin Psychiatry.* 2006; 19: 61-66.
- THE ICE-10 CLASSIFICATION OF MENTAL BEHAVIORAL DISORDERS: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Organización Mundial de la Salud. 1992.
- TURKUS JA & KAHLER JA. Therapeutic interventions in the treatment of dissociative disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006; 29: 245-262.

# **Terapéutica en Medicina Interna**

## Tomó II

Agustín **Caraballo Sierra**  
Marcos **Troccoli Hernández**

**Terapéutica en Medicina Interna**  
Tomo II

## INTRODUCCIÓN

Nuestro quehacer cotidiano en las salas de hospitalización, la experiencia adquirida en el consultorio, una cuidadosa revisión bibliográfica y el asesoramiento de especialistas, han permitido la realización de esta obra, en cuya elaboración se tuvieron en cuenta los siguientes y muy definidos objetivos:

1. Contenido actualizado, abreviado y pragmático
2. Ajuste a las condiciones epidemiológicas del ambiente tropical
3. Orientado a la terapéutica, con diferentes alternativas válidas y cónsonas con la realidad socioeconómica de nuestros países
4. Uniformidad de conceptos y semántica, criterios diagnósticos y terapéuticos
5. Se prescindió de controversias, hipótesis y especulaciones científicas que entorpecen la noble idea de ofrecer conceptos claros
6. Se excluyeron enfermedades que por su naturaleza, escasa frecuencia y difícil manejo corresponden al campo de las subespecialidades

Es nuestro deseo que esta obra constituya un valioso aporte para el ejercicio de nuestra profesión.

*Los autores*

## ENDOCRINOLOGÍA

## ESTADOS HIPERTIROIDEOS

*Luis Enrique Soto*

## INTRODUCCIÓN

El término *tirotoxicosis* se refiere a las manifestaciones clínicas, bioquímicas y fisiológicas derivadas del exceso de hormonas tiroideas en los tejidos e *hipertiroidismo* a las manifestaciones clínicas derivadas *exclusivamente* de la hiperproducción hormonal por la glándula tiroides (hipertiroidismo primario, secundario y terciario). La prevalencia de la enfermedad es aproximadamente del 1,9% en la mujeres adultas y del 0,16% en los hombres adultos.

## Causas de tirotoxicosis

## Tirotoxicosis por hiperfunción primaria (hipertiroidismo primario)

1. Enfermedad de Graves-Basedow
2. Bocio multinodular tóxico
3. Adenoma tóxico
4. Hipertiroidismo yodo inducido (Basedow yódico o Jod- Basedow)
5. Metástasis de cáncer tiroideo funcionante

## Tirotoxicosis por hiperfunción secundaria (hipertiroidismo secundario)

1. Adenoma hipofisario secretor de TSH
2. Tumor troblástico

## Tirotoxicosis sin hiperfunción tiroidea

1. Tiroiditis subaguda

2. Tirotoxicosis facticia
3. Tiroiditis indolora “silenciosa”, con tirotoxicosis transitoria
4. Tejido tiroideo ectópico
5. Amiodarona

El hipertiroidismo asociado a enfermedades malignas de la glándula tiroides se observa en el carcinoma folicular de la glándula y sus metástasis cuando son funcionantes. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor, seguida de dosis altas de  $I^{131}$  100 a 200 milicurios VO.

El diagnóstico de tirotoxicosis se hace con la demostración del exceso de hormonas en la circulación. Los hallazgos bioquímicos se caracterizan por una TSH suprimida (VN= 0.5 - 4.7 mU/L) y elevación sérica de la  $T_3$  y  $T_4$  libres (VN=  $T_3$  L= 1.4 a 4.2 pg/ml o 3 a 8 pmol/L.  $T_4$  L= 0.7 a 1.2 ng/dl o 9 a 20 pmol/L por el método RIA). Una vez diagnosticada la tirotoxicosis es importante identificar la causa que la produce, ya que el tratamiento es distinto en cada una de ellas. Es importante reconocer algunas variantes de tirotoxicosis.

**$T_3$  toxicosis.** Se caracteriza por una TSH suprimida,  $T_3$  L elevada y  $T_4$  L normal. Con frecuencia se encuentra este patrón al inicio de la tirotoxicosis cuando aún hay poca sintomatología, sobre todo en el Graves-Basedow y el adenoma tóxico. También es característico de la ingesta de  $T_3$  y algunos fármacos antitiroideos.

**$T_4$  toxicosis.** Cursa con una TSH suprimida,  $T_4$  elevada y  $T_3$  L normal. Este patrón se encuentra en pacientes con tirotoxicosis y enfermedad no tiroidea concurrente debida a un descenso en la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ .

**Hipertiroidismo subclínico.** Se caracteriza por presentar niveles normales de  $T_4$  L y  $T_3$  L con una TSH baja o suprimida.

**Tiroiditis subaguda con bocio e ingesta de hormonas tiroideas sin bocio.** Se produce una tirotoxicosis con captación de yodo radioactivo disminuido.

## BOCIO DIFUSO TÓXICO O ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Es la causa más frecuente de hipertiroidismo; parece tener una predisposición genética familiar con herencia autosómica recesiva. Puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en las mujeres en la tercera y cuarta década de la vida; generalmente se desencadena en forma brusca por situaciones estresantes. La enfermedad tiene un curso errático e impredecible, con remisiones espontáneas y

duración variable; son frecuentes las exacerbaciones, inclusive bajo tratamiento con drogas antitiroideas. Es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia en el suero de *inmunoglobulina estimuladora de la tiroides* (TSI), generada en la glándula tiroides, médula ósea y ganglios linfáticos, y que actúa como estimulante de la glándula tiroides. Otros antígenos implicados son la *peroxidasa tiroidea* (TPO), que genera anticuerpos anti-TPO (antimicrosomales) y la *tiroglobulina* (TG) con anti-TG. Se han descrito factores ambientales como el estrés, las infecciones (virus de la influenza B, *Yersinia enterocolitica* y el virus de la hepatitis C), el uso del yodo, el estrés y el tabaco. Junto a las manifestaciones de tirotoxicosis, son relevantes el bocio, el exoftalmos, el mixedema pretibial y la acropaquia.

El bocio es simétrico, difuso, generalmente grado I o II, a veces se palpa un frémito y se ausculta un soplo sobre la glándula debido a la gran vascularización. Los trastornos cardiovasculares están dados por un pulso saltón, hipertensión arterial con aumento de la presión arterial diferencial, taquicardia y soplos cardíacos. Cuando el hipertiroidismo es severo puede cursar con insuficiencia cardíaca de alto gasto, trastornos del ritmo (extrasístoles auriculares y/o ventriculares multifocales, fibrilación auricular paroxística o permanente) y edema agudo del pulmón. Existen las siguientes manifestaciones clínicas:

*Alteraciones neuropsiquiátricas:* inquietud psicomotora, insomnio, ansiedad, apatía, incapacidad para la concentración mental o intelectual, inestabilidad del humor y cuadros depresivos y psicóticos. *Hiperactividad vegetativa-simpática:* temblor fino de las manos, retracción palpebral y fenómenos vasomotores

*Alteraciones de la piel y los anexos:* piel húmeda, sudorosa, caliente, con dermatografismo excesivo, vitiligo o hiperpigmentación en zonas orbitarias, genital, anal y en zonas expuestas al roce; las uñas son quebradizas, con onicolisis (se desprenden fácilmente) y el cabello se cae con facilidad. El mixedema pretibial o dermatopatía pretibial son tumefacciones induradas de tamaño y coloración diversa, que dan el aspecto de “piel de naranja”. La acropaquia consiste en el engrosamiento de los dedos de la mano y pies en forma de palillo de tambor debido a una osteoartropatía hipertrófica no dolorosa.

*Alteraciones músculoesqueléticas:* debilidad muscular y miopatía crónica atrófica

*Manifestaciones gastrointestinales:* apetito exagerado con pérdida de peso, a veces de aparición repentina; aclorhidria, esteatosis hepática, alteración de

las pruebas del funcionalismo hepático, tránsito intestinal acelerado con diarrea y un síndrome de malabsorción intestinal

*Alteraciones de la función renal:* aumento de la filtración glomerular con poliuria

*Alteraciones del aparato reproductor:* retrasos menstruales, amenorrea, infertilidad con alteración de la secreción de LH y FSH; en el hombre ginecomastia e impotencia *coeundi*, con niveles altos de estrógenos

*Globos oculares:* exoftalmos o protrusión de los globos oculares fuera de la cavidad orbitaria como consecuencia del aumento del tejido retrocular; en este aumento cumple un papel fundamental la miastenia importante de los músculos oculomotores y la estasia venosa del tejido retrocular. Cuando el exoftalmos es grave (“maligno”) produce paresia de los músculos oculares, diplopía, propulsión ectrópica de la conjuntiva, cierre insuficiente de los párpados (lagoftalmos), queratitis, úlcera de la córnea y ceguera. El exoftalmos mejora muchas veces en forma espontánea después de la remisión de la tirotoxicosis, y en otras se agrava; sin embargo, la evolución del oftalmopatía lleva un curso independiente del hipertiroidismo. En pacientes con reserva tiroidea limitada puede existir una enfermedad de Graves-Basedow eutiroidea, expresada solamente por una oftalmopatía activa y progresiva.

*Alteraciones metabólicas:* aumento de las oxidaciones celulares, aumento del metabolismo basal, aceleración de la glucogenolisis hepática, disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento del catabolismo proteico (que lleva a la osteoporosis) y alteración del metabolismo de la creatina, que conduce a la astenia muscular y fatigabilidad.

Los exámenes de laboratorio en la enfermedad de Graves-Basedow pueden revelar: aumento de los niveles circulantes de  $T_4$  L y  $T_3$  L y disminución marcada de la TSH (la disminución de la TSH con  $T_4$  L normal, hace pensar en un hipertiroidismo a  $T_3$ ), elevación de la captación de  $I^{131}$ , ausencia de respuesta de la secreción de TSH con la estimulación de la TRH y presencia en el suero de anti-TPO y anti-TG.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

El seguimiento de estos enfermos debe ser periódico: cada 3 meses en el primer año; en caso de controlarse la enfermedad, cada 6 meses por dos años y posteriormente controles anuales. El examen clínico debe acompañarse de determinaciones periódicas de  $T_3$  L,  $T_4$  L, TSH y, eventualmente, de los

anticuerpos anti-TPO. El objetivo del tratamiento es mejorar rápidamente la clínica y disminuir la producción hormonal. El tratamiento del mixedema pretibial se hace con corticosteroides tópicos sintéticos y vendaje oclusivo. Existen tres posibilidades de tratamiento: farmacológico, quirúrgico y radiactivo.

**Tratamiento farmacológico.** El tratamiento farmacológico del bocio difuso tóxico no es totalmente curativo; controla la enfermedad durante la administración de los medicamentos, pero al suspenderlos puede recaer en un 30 a 40%. No existen fármacos que actúen sobre la etiología inmune de la enfermedad ni para combatir el exoftalmo maligno. Las recaídas son mejor controladas con  $I^{131}$  o la cirugía. Los medicamentos más usados son los betabloqueadores, las tionamidas y la dexametasona (2 mg cada 6 horas EV). El tiempo para lograr el eurtiroidismo oscila entre 2 y 4 meses, aunque depende de la severidad de la enfermedad, el tamaño de la glándula y la dosis administrada. El tratamiento puede ser repetido cuantas veces sea necesario.

*Betabloqueadores.* Mejoran los síntomas debidos al exceso de actividad adrenérgica, como taquicardia, temblor, ansiedad e intolerancia al calor. El más usado es el propranolol, que también inhibe la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ . Las dosis varía entre 10-40 mg VO cada 6 a 8 horas según la severidad del cuadro. También se puede usar atenolol, 25-50 mg VO diarios por 6 a 8 semanas; la dosis se debe reducir progresivamente hasta discontinuarlo y puede ser usado en pacientes con insuficiencia cardiaca de alto gasto, pero están contraindicados en bloqueo AV completo, bradicardia, insuficiencia cardiaca crónica y en asma bronquial.

*Tionamidas.* Incluyen el metimazol y el propiltiouracilo. El mecanismo de acción consiste en la reducción de la síntesis de hormonas tiroideas al inhibir la función de la *peroxidasa tiroidea*, lo que reduce la oxidación y organificación del yoduro para la yodinación de la tiroglobulina. Tienen también cierta acción inmunosupresora, lo cual es muy útil en la enfermedad de Graves-Basedow. El propiltiouracilo, además de bloquear la síntesis de hormona, inhibe la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ ; la dosis es de 100-200 mg cada 6-8 horas VO.

*Metimazol.* Es el más usado y puede administrarse en cualquier edad, sobre todo para pacientes que rechacen o estén contraindicadas las medidas quirúrgicas o radiactivas; tiene mayor rapidez de acción y una vida media más larga (5 horas), por lo que puede ser usado en una sola dosis diaria. Traspasa fácilmente la barrera placentaria, por lo que a dosis altas puede producir en el feto hipotiroidismo, bocio, prematuridad y muerte. El tratamiento puede durar

un año o más. Las dosis iniciales recomendadas dependen de la severidad del cuadro, varía entre 10 a 20 mg VO cada 6-8 horas. Al controlar el hipertiroidismo se reduce a razón de 5 mg por mes, hasta lograr una dosis de mantenimiento de 15 mg diarios, divididos en 3 dosis. Los efectos colaterales se producen entre 1 y 5% de los pacientes, e incluyen fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia, artritis, leucopenia transitorias, ictericia colestásica, vasculitis y un síndrome parecido al lupus eritematoso sistémico; muchos de estos efectos colaterales desaparecen aun continuando el tratamiento. La agranulocitosis, que puede llegar a 250 células por  $\text{mm}^3$ , ocurre en el 0,5% de los pacientes, sobre todo en mayores de 40 años de edad y con dosis superiores a 40 mg diarios; esta se presenta por lo general entre el primer y tercer mes de tratamiento. En vista de que el comienzo de la agranulocitosis es súbito e idiosincrático, muchas veces, el control periódico de la fórmula blanca no predice su aparición. La suspensión del medicamento y el uso de esteroides facilitan la recuperación médula ósea. Es necesario asociar antibióticos para las infecciones que afectan a estos enfermos; faringitis, úlceras bucales y septicemia severa.

**Tratamiento quirúrgico.** Por lo general, la tiroidectomía se recomienda en niños, adolescentes, mujeres en edad de procreación, embarazadas, individuos con bocios muy grandes, síntomas no bien controlados con los medicamentos antitiroideos, no aceptan o no se recomienda el tratamiento con  $\text{I}^{131}$ . El clínico deberá decidir el momento de la intervención; el paciente debe estar en condiciones eutiroideas con el tratamiento médico, ya señalado, por un período de 6 a 8 semanas. El metimazol o propiltiuracilo se mantienen hasta el momento del acto quirúrgico, y no es necesario administrarlos en el postoperatorio. Los betabloqueadores se indican hasta el día de la intervención y se continúa por 10 días más. El anestesiólogo debe abstenerse de usar atropina durante la intervención cuando se usa propranolol por la gran taquicardia que puede desencadenar; de igual manera, los anestésicos vagolíticos o simpaticomiméticos se deben evitar en pacientes con tirotoxicosis. Previa a la intervención (1 a 3 semanas, mínimo 10 días), con el paciente eutiroideo se debe usar la solución de Lugol fuerte o solución saturada de yoduro de potasio para disminuir una crisis tirotóxica, la vascularización de la glándula y facilitar la labor del cirujano; la dosis recomendada es de 5 gotas VO TID hasta el momento de la intervención. Los yoduros no deben administrarse precozmente, ya que el yodo complementario proporciona más sustrato para síntesis de hormonas tiroideas.

Las complicaciones de la cirugía son la disfonía por lesión del nervio laríngeo recurrente, el hipoparatiroidismo y el hipotiroidismo. El hipertiroidismo

recidivante es posible; si ocurre en el postoperatorio inmediato se recomienda reanudar el metimazol y propranolol a la dosis habitual y; si es tardío se recomienda el  $I^{131}$ . Si además del hipotiroidismo, el bocio crece nuevamente a magnitudes notables, se plantea la reintervención quirúrgica.

**Tratamiento con  $I^{131}$ .** Es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes. Aunque inicialmente, el yodo radiactivo, fue rechazado en los niños por presuntos daños genéticos o cáncer, en la actualidad es la cura electiva en niños y adolescente. Solamente está contraindicada en mujeres embarazadas, y cuando se administra en edad fértil se debe evitar el embarazo por lo menos 6 meses. El tratamiento con  $I^{131}$  es efectivo, económico, sencillo y deben suspenderse los antitiroideos previamente para facilitar la captación del  $I^{131}$  por la glándula. Es recomendable en pacientes con alergia o toxicidad a los medicamentos antitiroideos, con bocios grandes o que rechacen la cirugía. La dosis de  $I^{131}$  está relacionada con el tamaño de la glándula, la captación máxima de yodo radioactivo y, eventualmente, la vida media efectiva del radionúclido. Empíricamente, el  $I^{131}$  se recomienda a la dosis de 100 a 200 microcuries, a retener por gramo de glándula, VO, diluidos en agua. Un hipertiroidismo moderado requiere un promedio de 8 milicuries (mCi) (1 mCi = 37 mega becquerelios MBq). La radiación que podrían recibir los ovarios con una dosis estándar de  $I^{131}$  es semejante a la ofrecida con un estudio radiológico de vías digestivas (6 placas radiográficas). La complicación inmediata del tratamiento con  $I^{131}$  es la tiroiditis por radiación y, la tardía, el hipotiroidismo permanente. No es recomendable por unos días el contacto íntimo del paciente con embarazadas y niños por el riesgo de radiación. Su uso no parece aumentar la incidencia del cáncer de tiroides, leucemias o problemas genéticos. El tratamiento con  $I^{131}$  puede exacerbar un exoftalmos severo, razón por la que se debe evitar en estos pacientes, y cuando es ligero se debe asociar la prednisona 0,4 a 0,5 mg/Kg VO OD por un mes y reducirlo luego progresivamente en dos meses.

**Tratamiento del exoftalmos.** Las medidas que se emplean son sintomáticas y empíricas: dormir con almohadas altas, colirios a base de hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico; lentes protectores de la luz solar y evitar lugares cerrados donde se fume. El tratamiento debe hacerse conjuntamente con el oftalmólogo y lo más precozmente posible para evitar complicaciones. Entre los tratamientos indicados está la prednisona a la dosis de 80-100 mg VO diarios con disminución progresiva de la dosis, según la respuesta del paciente y radioterapia retrorbitaria. La cirugía descompresiva se indica cuando el exoftalmos se acompaña

de neuropatía óptica, edema de papila y daño severo de la córnea con proptosis progresiva que no responde al tratamiento con esteroides. También se ha ensayado la cirugía con tiorrafia e intervención sobre los tendones de los músculos oculares.

### BOCIO MULTINODULAR TÓXICO BASEDOWDIFICADO

El bocio multinodular hiperfuncionante, también conocido como enfermedad de Plummer (Basedow yódico o Jod- Basedow), es el hipertiroidismo con captación aumentada de yodo radioactivo que se establece en un bocio multinodular antiguo previamente eufuncionante. Es frecuente en personas de edad madura, ancianos y de sexo femenino. Más común que el adenoma tóxico único y menos que el bocio difuso, su prevalencia hiperfuncionante es mayor en las zonas geográficas con déficit de yodo y la tirotoxicosis se puede presentar cuando se ingiere yodo a dosis altas para tratamientos de afecciones bronquiales o se hace la yodación del agua y de la sal para fines profilácticos. En estos pacientes es frecuente la existencia de hipertiroidismo subclínico que precede durante años a la tirotoxicosis.

Los tratamientos de elección del bocio multinodular hiperfuncionante son la cirugía y la administración de  $I^{131}$  ya que, al contrario de lo que ocurre en la enfermedad de Graves- Basedow, el hipertiroidismo del bocio multinodular hiperfuncionante es progresivo y puede alcanzar una autonomía permanente. Por tanto, el tratamiento consiste en controlar el hipertiroidismo con drogas antitiroideas; una vez llevado a un estado eutiroideo se somete el paciente a la tiroidectomía o bien se suspenden los medicamentos por 5 a 7 días y se administra el  $I^{131}$  a la dosis de 20 a 50 milicurios (mucho mayor que en el bocio difuso tóxico). Aunque con este tratamiento se controla el hipertiroidismo, el tamaño del bocio no disminuye debido a la existencia de grandes áreas de tejido no funcionante, fibrótico o calcificado. Algunos pacientes pueden requerir una a dos dosis más de  $I^{131}$  para ser llevados al eutiroidismo; es frecuente que se presente posteriormente un hipotiroidismo en el transcurso de los años.

### ADENOMA TÓXICO

El adenoma tiroideo tóxico, también llamado nódulo tóxico, es una neoformación benigna que asienta sobre una glándula tiroides morfológicamente normal y que origina un cuadro clínico de hipertiroidismo similar al descrito en la enfermedad de Graves- Basedow, pero sin oftalmopatía. Es de evolución lenta

e insidiosa en varios años. Los últimos avances en genética molecular han puesto de manifiesto que algunos nódulos tóxicos tienen una mutación del gen para el receptor TSH (TSHR), que produce una activación de la cascada del AMP-cíclico como expresión de dicha mutación. Corrientemente, el nódulo es único (aunque puede ser doble), nodular, de tamaño variable, redondeado u ovoide, de consistencia firme o parenquimatosa y de naturaleza folicular. Afecta por lo general a mujeres por encima de los 40 años y los síntomas resaltantes corresponden a la esfera cardiovascular: palpitaciones, taquicardia y fibrilación auricular; y en menor frecuencia temblor, ansiedad y aumento de la hendidura palpebral.

El diagnóstico del adenoma tóxico tiroideo se hace con base en la clínica, exploración de la glándula tiroidea y las pruebas complementarias (TSH baja o suprimida, elevación de  $T_4$  L y  $T_3$  L). La gammagrafía tiroidea detecta un nódulo hipercaptante o "caliente" (concentra en exceso el radionúclido), con inhibición parcial o total del tejido tiroideo restante o extranodular. La punción-aspiración con aguja fina y el ultrasonido tiroideo no añaden información útil al diagnóstico del nódulo tóxico.

El tratamiento de elección es el  $I^{131}$ , el cual se prefiere en el adulto mayor y pacientes con alto riesgo quirúrgico, y dado que el yodo radioactivo se concentra casi exclusivamente en el nódulo hiperfuncionante, el hipotiroidismo postradiante es raro; la dosis oscila entre 10- 35 mCi VO. La ablación quirúrgica del nódulo está indicada en casos de bocios grandes comprensivos, niños, adolescentes, cuando se requiere una resolución rápida del cuadro y mujeres en edad fértil que deseen tener descendientes; es conveniente normalizar previamente el estado tirotóxico con metimazol y betabloqueadores, particularmente en ancianos y cardiopatas. Otra modalidad de tratamiento es la inyección percutánea de etanol.

## HIPERTIROIDISMO POR TIROIDITIS

Las tiroiditis son patologías tiroideas comunes en la práctica clínica; constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de la glándula, de naturaleza inflamatoria. En las primeras fases de la tiroiditis aguda, subaguda (de De Quervain) y crónica (enfermedad de Hashimoto) puede observarse un hipertiroidismo ligero o moderado debido a la descarga de hormonas tiroideas. Los síntomas clásicos del hipertiroidismo se acompañan eventualmente de fiebre, escalofríos y tumefacción glandular dolorosa.

## HIPERTIROIDISMO APÁTICO

Se observa en personas ancianas con bocio y se caracteriza solo por pérdida de peso y taquicardia; en lugar de nerviosismo e hiperactividad se nota más bien apatía, letargia, desinterés y anorexia. No es raro que se añada una insuficiencia cardíaca crónica con fibrilación auricular. Las determinaciones de TSH,  $T_3$  L,  $T_4$  L y la captación de yodo radiactivo esclarecen el diagnóstico. El tratamiento antiroideo mejora el estado general del enfermo; también se ha empleado  $I^{131}$ .

## HIPERTIROIDISMO Y EMBARAZO

La prevalencia de hipertiroidismo en las mujeres embarazadas es de 0,05% al 25% y el 85% de estas presenta una enfermedad de Graves-Basedow. Las pacientes embarazadas toleran bien el hipertiroidismo; el mayor riesgo es el parto prematuro, con muerte fetal en un 70%, pero logra reducirse a un 10% con tratamiento médico, cifra semejante a un embarazo normal. Debido a los efectos severos de metimazol sobre el feto deben usarse las mínimas dosis posibles, aunque persista cierto estado hipertiroideo durante el embarazo ( $T_4$  L en los límites superiores de lo normal), condición mejor tolerada por la madre y el feto. El hipertiroidismo tiende a mejorar en el curso del embarazo y no es raro que remita en el tercer trimestre, lo que permite la suspensión del antiroideo. Sin embargo, cuando el nivel de  $T_4$  L baja en las consultas sucesivas (cada 3 a 4 semanas), la dosis del antiroideo debe ser reducida a la mitad o a un tercio de la dosis inicial. A pesar de que se ha sugerido que el tratamiento preferible en la mujer gestante es el propiltiouracilo, no hay trabajos que demuestren una superioridad respecto a las otras tionamidas. La dosis recomendada del metimazol no debe pasar de 10 mg VO cada 6 horas y la de propiltiouracilo de 200-400 mg/día. Si el hipertiroidismo persiste después del parto se suspende la lactancia y se usa el  $I^{131}$ .

## HIPERTIROIDISMO NEONATAL

Ocurre en recién nacidos de madres hipertiroideas no controladas, debido a que las inmunoglobulinas maternas estimulantes de la tiroides atraviesan la barrera placentaria; ocasiona una alta mortalidad fetal del 12 al 20%. Algunos autores lo tratan con yoduros y otros con antiroideos, sedantes, digitálicos, propranolol y medidas de mantenimiento. La enfermedad es autolimitada y dura aproximadamente un mes.

## HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

El hipertiroidismo subclínico se define como una concentración de TSH sérica baja (límite inferior normal) y elevación de las concentraciones séricas de  $T_4$  L y  $T_3$  L. Las consecuencias del hipertiroidismo subclínico no tratado son las alteraciones ecocardiográficas de la función cardíaca, el riesgo de fibrilación auricular cuando la concentración de TSH sea menor de 0,1 mU/L y disminución de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, con riesgo de fracturas. Debe descartarse el uso altas dosis de esteroides y dopamina.

## OTROS TIPOS DE HIPERTIROIDISMO

Pueden ser debidas a la presencia de tejido ectópico tiroideo hiperfuncionante, como en los tumores dermoides o teratomas del ovario con sobreproducción de yodotironinas (estruma ovárico); se observa también en los tumores trofoblásticos (mola hidatiforme y el coriocarcinoma) y en el carcinoma embrionario del testículo, por excesiva producción de gonatropina coriónica humana con acciones semejantes a la TSH. Existen otros casos con una sobreproducción de TSH por un adenoma hipofisiario, y también el llamado *síndrome de resistencia pituitaria* a la hormona tiroidea, en el cual existe una elevación de la yodotironinas circulante con un aumento consensual de TSH. El tratamiento varía según el caso. Otras causas que pueden desencadenar un hipertiroidismo son hiperémesis gravídica, yodo para el tratamiento de los bocios eufuncionantes, expectorantes que contengan yoduros, amiodarona (contiene 37% de yodo), y el uso facticio de hormonas tiroideas (para adelgazar, simular enfermedades, personalidades históricas, productos naturistas y alimentos contaminados con tiroglobulina). Estas últimas formas de hipertiroidismo se caracterizan por ausencia de bocio, TSH y captación de yodo radiactivo bajas con  $T_3$  L y  $T_4$  altas.

## CRISIS TIROTÓXICA O “TORMENTA TIROIDEA”

Es una complicación de la enfermedad de Graves-Basedow. A veces, la aparición es tan violenta que de no tratarse rápidamente sobreviene la muerte. Se desencadena por episodios de estrés, infecciones, tratamientos antitiroideos mal conducidos en el pre o postoperatorio para una tiroidectomía u otra cirugía, suspensión brusca de medicamentos antitiroideos y manipulación de bocios grandes. En la tormenta tiroidea, todos los síntomas del hipertiroidismo se exageran y se asocian a fiebre, sudoración, inquietud, disnea, marcada

agitación psicomotriz, temblor, diarrea y vómito con deshidratación severa, pulso incontable y fibrilación auricular. Puede ocurrir edema agudo del pulmón y colapso cardiovascular, así como delirio, psicosis, parálisis bulbar, coma y muerte. El tratamiento consiste en las siguientes medidas:

1. Ubicar al paciente en un cuarto semioscuro, tranquilo y libre de ruido
2. Administrar oxígeno húmedo a razón de 4 L/min a través de un catéter nasal
3. Hidratación permanente con solución glucofisiológica, 4 a 5 litros diariamente más complejo vitamínico B
4. Clorpromazina, 25 a 50 mg VO o IM cada 4 a 6 horas, o meperidina, 25 a 50 mg EV cada 4 a 6 horas para producir sedación suave
5. Antipiréticos para calmar la fiebre, como el acetaminofen o las pirazonas. Evitar el ácido acetilsalicílico, pues desplaza la  $T_4$  de la TBG y aumenta los niveles de yodotironinas circulantes. Cuando la fiebre es muy alta se deben emplear medios físicos como mantas húmedas, bolsas de hielo y fricciones con alcohol, previa sedación para evitar escalofríos provocados por el enfriamiento
6. Antitiroideos. El metimazol a la dosis de 20 mg cada 6 horas VO, o a través de una sonda nasogástrica. Cuando el paciente vomita se pueden usar tabletas trituradas y diluidas en enema a retener: 40 mg cada 6 horas. La alternativa de elección es el propiltiouracilo a la dosis es de 300 a 400 mg VO o enemas cada 6 horas, 1 hora antes del lugol. Se debe continuar hasta que el paciente esté eutiroideo.
7. Betabloqueadores para aliviar las manifestaciones adrenérgicas. El propranolol se usa a la dosis de 1 mg EV cada 5 min, hasta controlar la frecuencia del pulso alrededor de 110 a 120 por min; luego 40 a 80 mg VO cada 6 horas, según la respuesta del paciente. Otros betabloqueadores usados son atenolol, metropolol y esmolol, actualmente más confiables para el paciente con disfunción cardíaca. Cuando el propranolol está contraindicado, por insuficiencia cardíaca o asma bronquial, se puede usar la reserpina a la dosis de 1 mg IM cada 6 horas, o guanetidina, 1 a 2 mg por kg VO, fraccionadas cada 6 horas.
8. Esteroides. Se puede usar hidrocortisona, 100 mg EV cada 6 horas, o metilprednisolona, 40 mg EV cada 6 horas; o dexametasona, 4 mg EV cada 6 horas.
9. Yodo: El yodo bloquea la liberación de hormonas tiroideas e inhibe su síntesis. Esta inhibición es transitoria y desaparece después de cierto tiempo; a este fenómeno se le conoce por "Wolff-Chaikoff". Se usa la solución saturada de yoduro de potasio y se emplea a la dosis de 5

gotas VO cada 6 horas, o de Lugol fuerte, 10 gotas VO cada 8 horas. También se puede usar el yoduro de sodio 0.25 g EV cada 6 horas. El yodo debe administrarse 6 horas después de la primera dosis del metimazol o propiltiuracilo (lapso suficiente para asegurar el bloqueo de la biosíntesis tiroidea), luego, disminuirse progresivamente y suspenderlo a los 15 días del tratamiento.

10. Antibióticos en presencia de infección
11. Plasmaferesis, exanguinotransfusión o diálisis peritoneal, cuando la muerte sea inminente, para eliminar el exceso de yodotironinas plasmáticas circulantes.

## MANEJO DE LA ANESTESIA EN EL PACIENTE CON HIPERTIROIDISMO Y CRISIS TIROTÓXICA EN EMERGENCIA

La crisis tirotóxica es conocida como una de las complicaciones más temibles que pueden acontecer en el manejo quirúrgico del paciente hipertiroideo. En la actualidad es muy poco frecuente, sobre todo en los casos de la enfermedad de Graves, en la cual, el uso y la aceptación de los tratamientos con yodo radiactivo son cada vez más extendidos. El cuadro clínico es de difícil definición; se trata ante todo de un diagnóstico clínico, caracterizado por un hipermetabolismo y síntomas psíquicos, neuromusculares, digestivos y cardiovasculares que podrían desencadenar un grave deterioro hemodinámico. Por todo eso, antes de la cirugía y como preparación se debería iniciar de la forma más temprana posible un tratamiento médico exhaustivo con la intención de lograr, hasta donde sea posible, un estado eutiroideo.

Cuando la intervención quirúrgica tenga que efectuarse de urgencia en un paciente con tirotoxicosis descompensada, es perentorio inhibir la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas empleando el metimazol, 15 a 20 mg VO cada 8 horas, combinado con una solución saturada de yoduro de sodio cada 24 horas en infusión EV lenta, más dexametasona, 2 mg VO o EV cada 6 horas y propranolol, 40 a 80 mg VO cada 6 horas, o 1 mg por minuto EV cada 4 a 6 horas, hasta completar una dosis máxima de 0.15 mg/kg. El soporte en la unidad de cuidados intensivos es fundamental; debe incluir hidratación, nutrición parenteral, vitaminas, antipiréticos, mantas refrigerantes y tratamiento para posibles complicaciones como insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

## REFERENCIAS

- ABALOVICH M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (suppl): S1.
- ALVAREZ P, CASTRO. Hipertiroidismo. *Guías Clínicas.* 2004; 4(31): 1- 4.
- BAHN RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362: 726.
- BRENT GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2594
- COLNF, SURKS MI, DANIELS GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. *JAMA.* 2004; 291: 239-43.
- CONNERY LE Y COURSIN DB. Valoración y tratamiento de algunos trastornos endocrinos. *Clin Anestesiología.* 2004; 1: 85-112.
- COOPER DS. Antithyroid drug in the management of patients with Grave's disease: an evidence-based approach to therapeutic controversy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3474-81.
- HEGEDÜS L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: Evidence- based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009; 38: 355.
- JOSEPH RL & COHN SL. Evaluación y tratamiento perioperatorio del paciente con disfunción endocrina. *Clin Med N Am.* 2003; 1: 175-192.
- STAGNARO-GREEN A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:21.
- VINOCOUR MV. 2004, abril. Utilidad clínica de las pruebas de función tiroideas. [En línea]. Disponible : <http://www.ampmd.com>. [Abril, 2004].

# HIPOTIROIDISMO

*Arnaldo Acosta*

*Carlos Chalbaud Zerpa (+)*

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es un síndrome clínico que resulta de la falta de producción de hormonas tiroideas con la consiguiente disminución del metabolismo. La enfermedad en lactantes y niños ocasiona un retardo acentuado en el crecimiento y desarrollo psicomotriz, con daños permanentes y graves, particularmente de retraso mental. Sin embargo, el hipotiroidismo que se inicia en la etapa adulta predomina en el sexo femenino y ocasiona una disminución generalizada en las funciones orgánicas, pero reversibles con el tratamiento. El hipotiroidismo puede ser primario, secundario, terciario y por resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general, el comienzo del hipotiroidismo en el adulto es insidioso e inespecífico, y muchas veces, los síntomas se confunden con trastornos emocionales; se describen fatiga y debilidad progresiva, sensibilidad al frío que en los casos avanzados, obliga al paciente a usar varias cobijas durante las noches, aún en climas cálidos; síntomas mentales: modorra, lentitud del pensamiento, pérdida de la memoria, dificultad para concentrarse, alucinaciones y psicosis; menometrorragias, amenorreas, frigidez, esterilidad y abortos habituales; vértigos, tinnitus, sordera, ronquera y cefalea; disminución de la agudeza visual y parestesias por neuropatía periférica. El examen físico revela una cara abotagada, ausencia de diaforesis, piel seca, áspera con hiperqueratosis, amarillenta e infiltrada con material mucoide que no deja fovea, caída del cabello y cejas; uñas quebradizas, caída de los dientes; temperatura baja (hipotermia), cardiomegalia, pulso lento; atonía vesical e infección urinaria; artralgias y

lumbalgias; estreñimiento pertinaz; impotencia y galactorrea y, finalmente, discreta obesidad que no guarda relación con la ingesta de alimentos. Puede complicarse con derrame pericárdico y taponamiento. El hipotiroidismo primario, en un 10% puede acompañarse de bocio. Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo simulan a los pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia suprarrenal crónica y el síndrome nefrótico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipotiroidismo se basa en la clínica, elevación de la TSH, disminución de los niveles de  $T_4$  L y la  $T_3$  L (esta última de menos utilidad para el diagnóstico), además de elevación del colesterol y triglicéridos tipo IIa/b o IV debido a que las hormonas tiroideas aumentan la expresión de los receptores para la captación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Cuando las manifestaciones clínicas son francas (mixedema) es “fácil” hacer el diagnóstico; por lo general, en estos casos, una determinación de  $T_4$  L baja y TSH elevada son suficientes. En el hipotiroidismo subclínico (grados leves de hipotiroidismo) se encuentra TSH elevada con  $T_4$  L normal baja. En casos de hipotiroidismo subclínico, para confirmar el diagnóstico se recomienda la estimulación con TRH a la dosis de 200 a 500 mg EV, se determinan los valores de la TSH sérica antes de la prueba y a los 20 minutos, en un hipotiroidismo primario incipiente se observan cifras de TSH hasta 4 veces por encima de la cifra basal, generalmente  $>$  de  $18\mu\text{IU/ml}$ .

El hipotiroidismo secundario y terciario presenta iguales manifestaciones clínicas que el primario y pueden agregársele algunos rasgos propios de su etiología. Los niveles hormonales son similares: TSH y  $T_4$  L bajas, podemos diferenciarlos al hacer la prueba de estimulación con TRH; encontrando aumento de la secreción de TSH en el terciario (hipotálamo) y sin cambios en el secundario (hipófisis). En el hipotiroidismo por resistencia periférica a las hormonas tiroideas hay manifestaciones clínicas de hipotiroidismo y niveles de TSH y  $T_4$  L aumentadas debido a que no se produce la retroalimentación negativa hipotalámica e hipofisiaria. Adicionalmente pueden utilizarse la determinación de anticuerpos antitiroideos: anti-TG y antiperoxidasa, para determinar si es de origen autoinmune. Si se sospecha daño estructural se debe hacer un gammagrama y ultrasonido tiroideo. En líneas generales debe descartarse hipotiroidismo en las siguientes condiciones: presencia de bocio, enfermedades autoinmune, talla

baja, bajo rendimiento escolar, hiperprolactinemia, dislipidemia, embarazadas, abortadoras habituales, infertilidad, trastornos menstruales, ancianos y en pacientes con sintomatología vaga inespecífica.

## HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Se debe a la deficiencia primaria de la glándula tiroides; representa más del 90% de las causas de hipotiroidismo y se divide, según su aparición, en congénito, infantil o prepuberal y del adulto. La causa más frecuente de hipotiroidismo primario es la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto); afecta con más frecuencia a mujeres de edad mediana, después de la menopausia; en ella se producen anticuerpos que bloquean los receptores de la TSH con la consiguiente disminución de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. La glándula es infiltrada por linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso. En pacientes jóvenes puede cursar con bocio, pero en adultos mayores puede haber destrucción total o atrofia de la glándula. Otras causas de hipotiroidismo primario son la tiroiditis subaguda de De Quervain; la tiroidectomía subtotal o total por bocio nodular o multinodular, enfermedad de Graves-Basedow o cáncer de tiroides y, finalmente, la ablación con yodo radiactivo, usado en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow, el adenoma tóxico o el cáncer de la glándula tiroides.

Debido a que el yodo es el sustrato principal para la síntesis de las hormonas tiroideas, su aporte insuficiente en la dieta conduce a la aparición de hipotiroidismo y bocio endémico; de igual manera, la ingestión excesiva de yoduros en zonas donde el aporte nutricional es suficiente, puede producir hipotiroidismo debido a que su exceso produce bloqueo en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. El bloqueo de cualquiera de las fases de la síntesis hormonal conduce a un aumento secundario de la producción de TSH y, por consiguiente, a la aparición de bocio; generalmente la hiperplasia e hipertrofia de la glándula son capaces de mantener un estado eufuncionante. La irradiación externa al cuello puede producir atrofia de la glándula tiroides. Raramente ocurren defectos congénitos en la síntesis de las hormonas tiroideas, infiltración de la glándula por tumores (linfoma y metástasis), destrucción por enfermedades infecciosas (sífilis y tuberculosis) y drogas como el litio e interferón que disminuyen la secreción de las hormonas tiroideas.

**Hipotiroidismo congénito o neonatal.** La incidencia de hipotiroidismo congénito es de aproximadamente 1 por cada 4.000 nacidos vivos. Las causas pueden ser descenso insuficiente de la glándula tiroides durante el desarrollo

embrionario, desde su origen en la base de la lengua, hasta su ubicación habitual en la parte anteroinferior del cuello, agenesia, hipoplasia tiroidea, transferencia placentaria de anticuerpos antitiroideos de la madre con tiroiditis de Hashimoto, administración de yoduros durante el embarazo, fármacos antitiroideos o yodo radiactivo para la tirotoxicosis y errores enzimáticos congénitos.

Las manifestaciones clínicas se pueden iniciar desde el nacimiento o durante el primer mes. Existen trastornos ontogénicos complejos, especialmente del sistema nervioso central y el esqueleto con ausencia de la epífisis proximal de la tibia y distal del fémur (los niños a término, con peso corporal mayor de 2.500 g ya tienen estas epífisis). El cuadro clásico es el *mixedema infantil*, caracterizado por una tranquilidad que “complace a la madre”, desdén para succionar el pezón, estreñimiento, disnea, cianosis, ictericia, llanto ronco y hernia umbilical. Posteriormente se agrega pereza psicomotriz, hipotonía, piel seca, áspera y amarillenta, cabello seco y de escaso crecimiento, cara abotagada, boca y lengua grandes; más tarde, dificultad para caminar y hablar. Existe un marcado retardo en la edad mental, estatural y ósea. El enanismo es la regla, existe retardo en el cierre de las fontanelas, los núcleos de osificación aparecen tardíamente de forma irregular y parten de focos múltiples (visibles en la radiografía de la muñeca), todo expresado en una disgenesia epifisiaria u osteocondropatía. El cuadro clínico descrito es el clásico, pero, desafortunadamente, la gran mayoría de niños nacidos con hipotiroidismo congénito no presenta dichas manifestaciones que pasan desapercibidas por mucho tiempo. Tomando en cuenta que cada semana sin tratamiento representa 1 punto menos de coeficiente intelectual, se hace mandatorio descartar hipotiroidismo en todos los niños nacidos vivos a través de programas de pesquisa ( $T_4$  L y TSH de rutina en los recién nacidos) con el objeto de hacer un diagnóstico precoz e inicio del tratamiento adecuado y a tiempo.

**Hipotiroidismo infantil o prepuberal.** Las manifestaciones clínicas aparecen después del nacimiento y antes de la pubertad. Generalmente se deben a tiroiditis de diversas etiologías, extirpación quirúrgica de la glándula, tratamiento con radiaciones en el cuello o con  $I^{131}$  e inhibiciones enzimáticas de origen farmacológico o alimentario. En este grupo también se incluyen casos de hipotiroidismo congénito de aparición tardía. El cuadro clínico se caracteriza por retraso mental y del crecimiento, así como déficit de la edad ósea. En el adolescente puede haber retraso puberal o pubertad precoz y aumento de la silla turca por la hipertrofia hipofisiaria secundaria a la hiperproducción de TSH.

**Hipotiroidismo de la edad adulta.** Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo simulan a los pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia suprarrenal crónica y el síndrome nefrótico. Los síntomas están generalmente relacionados con la duración y severidad del hipotiroidismo, la rapidez con la cual se instala y las características psicológicas del paciente. Por lo general, el comienzo del hipotiroidismo en el adulto es insidioso e inespecífico, y muchas veces se confunden los síntomas con trastornos emocionales. Se describen fatiga y debilidad progresiva, calambres musculares, mialgias, artralgias y lumbalgias; aumento de peso o discreta obesidad que no guarda relación con la ingesta de alimentos, voz ronca y quejumbrosa, intolerancia al frío, que en casos avanzados obliga al paciente a usar varias cobijas durante las noches, aun en climas cálidos; síntomas mentales (modorra, lentitud del pensamiento, pérdida de la memoria, dificultad para concentrarse, alucinaciones, depresión y psicosis). Menometrorragias, amenorreas, galactorrea, frigidez, impotencia, esterilidad y abortos habituales. Vértigo, tinnitus, sordera y cefalea, disminución de la agudeza visual, ataxia, parestesias por neuropatía periférica e hiporreflexia osteotendinosa (fase de relajación).

El examen físico revela hipertensión diastólica, temperatura baja (hipotermia), cara abotagada, ausencia de diaforesis, piel seca, áspera con hiperqueratosis amarillenta por acumulación de carotenos e infiltrada con material mucoso que no deja fovea, caída del cabello y cejas; uñas quebradizas, caída de los dientes; respiraciones superficiales y lentas con disminución de la respuesta respiratoria a la hipercapnia o la hipoxia. Atonía vesical e infección urinaria; estreñimiento pertinaz, a veces impactación fecal grave (por disminución del peristaltismo intestinal). Puede complicarse con bradicardia, cardiomegalia (por edema intersticial secundario a la acumulación de glicosaminoglicanos o dilatación del ventrículo izquierdo); el gasto cardíaco disminuye y puede llevar a insuficiencia cardíaca crónica, edema pulmonar y derrame pericárdico con taponamiento. El electrocardiograma refleja complejos QRS, ondas P y T de bajo voltaje. Hay trastornos en la función renal con disminución en la tasa de filtración glomerular e incapacidad para excretar una carga de líquidos, lo cual predispone a intoxicación hídrica. El hipotiroidismo primario en un 10% puede acompañarse de bocio. Ocurre una *anemia secundaria* por reducción de la síntesis de eritropoyetina, disminución de la absorción intestinal de hierro y pérdida sanguínea por metrorragia. Deficiencia de folatos por disminución de la absorción de ácido fólico en el intestino y anemia perniciosa (megaloblástica)

por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; esta última puede acompañar a la tiroiditis autoinmune (con formación de anticuerpos contra las células parietales del estómago), diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal autoinmune y formar así parte del síndrome poliglandular autoinmune.

El *laboratorio* revela dislipidemia, hiponatremia por disminución de la absorción del sodio en el túbulo renal e hiperprolactinemia debida al aumento de la secreción de TRH, la cual, además de estimular la secreción de TSH, estimula también la de prolactina.

**Síndrome del eutiroides enfermo.** La evaluación de la función tiroidea en los pacientes críticamente enfermos puede ser confusa; medicamentos como esteroides y dopamina pueden interferir con los resultados de las pruebas de hormonas tiroideas. Cuando un paciente está críticamente enfermo disminuye la actividad de la 5'*desyodinas*a periférica que hace desviar la T<sub>4</sub> total al metabolito alterno rT<sub>3</sub> por la 5'*desyodinas*a con aumento de la rT<sub>3</sub> inactiva, hecho que conduce a una disminución de la T<sub>3</sub> L, T<sub>4</sub> L normal y TSH normal o baja (semeja un hipotiroidismo secundario). Si la TSH es menor a 10 µIU/ml, el tratamiento debe ser diferido hasta que se haya resuelto la condición médica del paciente; si es mayor debe considerarse el tratamiento.

**Hipotiroidismo durante el embarazo.** El hipotiroidismo clínico no tratado durante el embarazo puede incrementar la prevalencia de anemia, hipertensión arterial, disfunción ventricular, preeclampsia, aborto espontáneo, hemorragia postparto, mortinato, bajo peso al nacer y, posiblemente, alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central. Aun el hipotiroidismo leve no tratado durante el embarazo tiene efectos adversos sobre la función cognitiva del recién nacido, que puede prevenirse con tratamiento adecuado, por tanto, el hipotiroidismo leve durante el embarazo debe ser tratado con hormona tiroidea y ajustar la dosis cada 6 semanas para mantener los niveles de T<sub>4</sub> L normal alto.

**Hipotiroidismo subclínico.** Es un trastorno común, con una prevalencia del 1 a 10% en la población adulta; predomina en las mujeres, en ancianos y personas que ingieren yodo dietético; sin embargo, la causa más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto. Usualmente es asintomático o solo se presenta bocio, astenia moderada e incapacidad para perder peso; se descubre en pruebas hormonales ordinarias. Cursa con incremento leve en los niveles de TSH y T<sub>4</sub> L normal bajo, valores que representan una falla temprana de la glándula tiroidea; tiene una tasa de progresión a hipotiroidismo franco de 3 a 20% y es mayor

en los pacientes que presentan bocio y anticuerpos antitiroideos. Aunque es asintomático, los riesgos potenciales de esta condición son cardiovasculares, hiperlipidemia y trastornos neuropsiquiátricos. El tratamiento con levotiroxina disminuye estos factores.

## HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO

Es consecuencia de una deficiencia en la secreción de TSH que puede ser aislada o formar parte de un panhipopituitarismo. La clásica afección de la hipófisis es la necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan); sin embargo, la hipófisis puede ser asiento de tumores, inflamaciones, procesos degenerativos, traumatismos, secuelas postencefalíticas, hipofisectomía o radioterapia. De igual manera, el tratamiento prolongado con hormonas tiroideas, como terapia supresiva del bocio difuso o nodular eufuncionante y su suspensión brusca, puede ser causa un hipotiroidismo secundario transitorio. Cuando existe un panhipopituitarismo, el hipotiroidismo se acompaña lógicamente de manifestaciones de la esfera gonadal y la corteza suprarrenal; es importante resaltar que en este caso se debe tratar primero la insuficiencia suprarrenal antes de iniciar tratamiento con hormona tiroidea para evitar una crisis adrenal aguda por déficit de cortisol debida al aumento brusco de las demandas energéticas.

## HIPOTIROIDISMO TERCARIO

Es una causa bastante rara, se produce como consecuencia de lesiones o enfermedades del hipotálamo, lo cual conduce a un déficit en la producción y liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH). En estos casos, la  $T_4$  L está disminuida y los niveles de TSH pueden ser bajos o indetectables y se elevan al estimular la hipófisis con TRH.

## HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO

Es el resultado de la resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas. Se debe a que los receptores de las hormonas tiroideas de las células en los tejidos periféricos no responden a la estimulación de las hormonas. Las determinaciones de  $T_4$  L y  $T_3$  L son elevadas y la TSH no se encuentra suprimida. Son pacientes hipometabólicos o hipotiroideos que toleran dosis elevadas de levotiroxina.

## COMA HIPOTIROIDEO

El coma hipotiroideo ocurre en pacientes afectados de hipotiroidismo grave y mal tratado; es la última etapa de la encefalopatía mixedematosa. Es frecuente en pacientes de edad avanzada y se desencadena en condiciones de estrés como infecciones, exposición al frío, ACV, cirugía, traumatismos, descompensaciones cardiorrespiratorias o por el uso de alcohol, medicamentos sedantes, tranquilizantes o narcóticos. El cuadro clínico se caracteriza por hipotermia, hipotensión arterial que conduce a la oliguria y anuria; bradicardia, palidez cutáneomucosa, estupor, delirio, convulsiones y coma. Existen complicaciones como la acidosis respiratoria por hipoventilación, hiponatremia, hipoglicemia, insuficiencia suprarrenal severa y hemorragia gastrointestinal. Se deben solicitar los siguientes exámenes: gases arteriales, electrólitos (hiponatremia), glucosa, hematología básica, T<sub>4</sub> L, T<sub>3</sub> L, TSH, cortisol y ECG.

## TRATAMIENTO

Todos los pacientes hipotiroideos deben recibir tratamiento permanente, de por vida, con levo-tiroxina. Antes de someter a un paciente hipotiroideo a tratamiento con levotiroxina (T<sub>4</sub> L) es importante repetir las pruebas y descartar estados transitorios que no ameritan tratamiento permanente, como tiroiditis subaguda en fase de hipofunción. La levotiroxina debe ser administrada en ayunas, con un vaso de agua, debido a que su absorción puede ser disminuida por los alimentos, trastornos de malabsorción y ciertas drogas como colestieramina, sulfato ferroso, sucralfato, calcio y algunos antiácidos que contienen hidróxido de aluminio. Debido a que el efecto de la levotiroxina es lento, pueden transcurrir varios meses para que el enfermo sienta la desaparición completa de la sintomatología. En el mixedema hipofisario debe diagnosticarse y tratarse previamente la hipocrinia suprarrenal. El cálculo de la dosis inicial es de 1,6 mcg/Kg/día, aunque la cantidad apropiada puede variar entre los pacientes. La levotiroxina en personas jóvenes sin comorbilidades asociadas puede ser la calculada, pero si se trata de personas ancianas, hipertensas y/o cardiopatas, la dosis debe administrarse en forma progresiva, iniciando con 12,5 mcg/día e incrementando semanalmente o cada 2 semanas según la severidad de la comorbilidad, hasta llegar a la dosis calculada. El ajuste total debe hacerse a las 6 semanas de tratamiento con la dosis indicada o ajustada.

En el hipotiroidismo primario, el nivel de TSH es el más importante para el ajuste de la dosis, ya que este es el indicador más sensible de la función tiroidea

y hay que tratar de mantenerlo en el rango normal medio. Los siguientes ajustes pueden hacerse cada 6 meses o anual según la evolución del paciente. En los pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, el ajuste de dosis debe hacerse con base en los niveles de  $T_4$  L, ya que la TSH siempre estará en niveles normales o bajos y por eso no debe solicitarse de ordinariamente para ajuste de tratamiento.

**Tratamiento del coma mixedematoso.** El coma mixedematoso es una urgencia médica con alta tasa de mortalidad. Generalmente es causado por un hipotiroidismo no tratado y suele precipitarse por enfermedades agudas o traumatismos. Los pacientes presentan las manifestaciones de hipotiroidismo, además de deterioro de las funciones mentales. Con frecuencia se presenta hiponatremia e hipoglicemia. Es importante combatir los factores que lo han desencadenado. Veamos, pues, a continuación, las medidas terapéuticas:

1. Cuidados respiratorios: intubación o traqueostomía, de ser necesarios
2. Hidratación con soluciones glucosadas al 5% e hidrosalinas
3. Calentamiento del paciente con mantas y cobijas por la frecuente hipotermia; no se debe utilizar calor externo porque aumenta las necesidades periférica de oxígeno y promueve el colapso cardiovascular
4. Hidrocortisona: 100 mg EV cada 6 horas, por lo menos media hora antes de empezar a administrar la levotiroxina, debido a que puede existir una insuficiencia adrenal previa y se corre el riesgo de desencadenar una crisis adrenal.
5. Corregir la deficiencia de hormonas tiroideas. Recordemos que la absorción de levotiroxina se encuentra disminuida, por lo que debe administrarse de 50 a 100 mcg/día, triturado, por sonda nasogástrica. Se debe vigilar la función cardíaca.

## REFERENCIAS

- AACE. Thyroid guidelines, *Endocr Pract.* 2002; 8(Nº 69)
- BIONDI B, COOPER DS. The clinical significance of subclinical thyroid disease. *Endocr Rev.* 2008; 29:76.
- BUNEVICIUS R, KASANAVICIUS G, ZALINKEVICIUS R, PRANGE AJ JR. effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1999; 340: 424-429.

- BUNEVICIUS R, PRANGE AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 167-174
- COL NF, SURKS MI, DANIELS GH. Subclinical thyroid disease; clinical applications. *JAMA*. 2004; 291:239-243.
- COOPER DS. Clinical Practice: subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med*. 2001; 345:260-265.
- HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC, ET AL. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of child. *N Eng J Med*. 1999; 341: 549-555.
- RICHARD AD AND COL. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid*. 2005;15: 9.
- ZEITLIN AA ET AL. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary Process : *Clin Endocrinol*. 2008; 68:671.
- ZIMMERMANN MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009; 30:376.

## BOCIO SIMPLE

Carlos Chalbaud Zerpa (+)  
Genoveva Pedrique

### INTRODUCCIÓN

El bocio simple o eufuncionante es un proceso de hiperplasia e hipertrofia de la glándula tiroides, sin alteraciones séricas de la TSH ni las hormonas tiroideas (yodotironinas) y sin evidencias de cáncer. Se atribuye a múltiples factores aún no bien comprobados: ambientales, alimentarios (carencia de yodo), enzimáticos, autoinmunes y genéticos, que llevan a una inadecuada biosíntesis de hormonas tiroideas. Inicialmente, el descenso de ellas conduce presuntamente a una producción excesiva de hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero una vez establecido el bocio, los valores séricos de la TSH y las yodotironinas se hacen normales. Sería así: “el bocio simple es el precio que se paga por mantener un estado eutiroides”. También ha sido señalada la presencia de inmunoglobulinas que actúan como anticuerpos estimulantes del crecimiento tiroideo.

El bocio simple puede ser endémico o esporádico. Según la OMS se considera *bocio endémico* cuando la prevalencia en una zona geográfica determinada sobrepasa el 10% de la población general o afecta a más del 20% de niños y adolescentes. Prevalece en ciertas regiones del mundo deprimidas social y económicamente, y tiende a disminuir cuando estas condiciones mejoran, aunque no se añada yodo a la sal de consumo. El *bocio esporádico* se observa en forma aislada, y en la mayoría de los niños y adultos jóvenes se debe a la tiroiditis de Hashimoto.

En líneas generales se han determinado algunas sustancias bociógenas, como los tiocianatos y la goitrina, contenidos en algunos vegetales (coles, repollo y los nabos), así como glucósidos cianogénicos de la yuca amarga, con la cual se hace el cazabe. En las aguas potables de ciertas regiones endémicas se han encontrado concentraciones notables de fluoruro de sodio, cloruro de calcio,

cobalto, arsénico, hierro, cobre, hidrocarburos, mercurio y toxinas bacterianas por contaminación fecal. Por otra parte, existen medicamentos que bloquean la biosíntesis hormonal tiroidea y ocasionan bocio yatrogénico (tiouracilo, metimazol, carbimazol, perclorato, isoniazida, ácido para-aminobenzóico, difenilhidantoína, sulfamidas, sales de litio y las sulfonilureas, como la tolbutamida). El déficit nutricional de yodo, o su defectuosa utilización para formar hormonas tiroideas, han sido señaladas como causas más frecuentes del bocio endémico en el mundo. Paradójicamente ha sido descrito bocio endémico en ciertas zonas con elevada ingesta de yodo o donde esta es suficiente.

Según su tamaño, el bocio simple se puede dividir en grados, a saber: *grado 0*: no palpable, no hay bocio; *grado Ia*: bocio palpable, pero no visible con el cuello en extensión; *grado Ib*: bocio palpable y visible con el cuello extendido; *grado II*: bocio palpable y fácilmente visible con el cuello en posición normal; *grado III*: bocio voluminoso reconocible a distancia. Usualmente, el bocio se desliza con la deglución y no se adhiere a la piel o a las estructuras vecinas. No hay pruebas concluyentes de que el bocio simple ocasione mayor incidencia de hipertiroidismo, hipotiroidismo o cáncer. Las manifestaciones clínicas se basan en la apariencia antiestética del crecimiento glandular, y eventualmente síntomas de compresión a órganos del mediastino, como disfagia, disfonía y tos. El bocio simple, endémico o esporádico, puede ser parenquimatoso difuso, coloide y multinodular.

- **Bocio parenquimatoso difuso.** Se encuentra solo hasta la adolescencia; es de superficie lisa, de consistencia firme y tiene el mismo contorno de la glándula normal.
- **Bocio coloide.** Se presenta de preferencia en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes. Es de crecimiento difuso, asimétrico y de consistencia blanda o esponjosa. Puede desaparecer espontáneamente en un período de 1 a 3 años o evolucionar progresivamente en los adultos hacia el bocio multinodular gigante.
- **Bocio multinodular.** Constituye el más frecuente de todos los trastornos tiroideos. Además de la hiperplasia de la glándula, existen nódulos y quistes. El estudio de Framingham, USA, encontró bocio multinodular en 6.4% de las mujeres y 1.6% en hombres; las cifras fueron superiores cuando a la palpación se añadieron técnicas sofisticadas como el ultrasonido, sobre todo en personas mayores de 50 años; en todo caso, carecen de significación clínica. La asociación de cáncer es rara en esta entidad patológica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del bocio simple se hace por exclusión; los exámenes, prácticamente permiten identificar otras enfermedades tiroideas más relevantes.

1. La captación de yodo radioactivo, por lo general se encuentra ligeramente elevada a las 24 horas
2. Los niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas son normales
3. Los anticuerpos antitiroideos y antimitochondriales están aumentados solo cuando el bocio se debe a una enfermedad autoinmune
4. La gammagrafía con yodo 131 ( $I^{131}$ ) y el ultrasonido son importantes cuando se palpan nódulos; en el primer caso, para diferenciar nódulos tóxicos, normocaptantes o hipocaptantes (calientes, tibios y fríos), y en el segundo para diferenciar nódulos sólidos, quísticos y mixtos.

## TRATAMIENTO

En el tratamiento del *bocio endémico yodocarencial* comprobado se debe insistir en la yodoterapia como medida preventiva y curativa. La dosis diaria para una persona se dice debe ser individualizada, aunque en el ámbito mundial se han llevado a cabo esfuerzos por suplir con yodo a la población en forma de yoduro o yodato de sodio o potasio, incluido en la sal de cocina o los alimentos. La OMS sugiere que mujeres embarazadas, en edad reproductiva o durante el período de lactancia materna, los requerimientos diarios de yodo sean al menos 250 mcg/día, y para niños menores de 2 años, 90 mcg/día; para alcanzar estos requerimientos se sugiere además consumo de sal iodada y alimentos fortificados con yodo. Además, se deben evitar sustancias o medicamentos con propiedades bociógenas. En los casos de *bocio esporádico*, si es pequeño y apenas visible o palpable, no amerita tratamiento sino observación periódica. Es importante destacar que aquellos bocios que presenten nódulos deben ser seguidos con ultrasonografía y en caso de que algún nódulo sea de un diámetro mayor a 1 cm debe ser punzado con aguja fina para descartar malignidad. En caso de tiromegalia de mayor tamaño existen varias posibilidades, a saber:

**Yodo.** Se puede emplear con éxito solo en la fase inicial de la hiperplasia difusa y cuando el diagnóstico de deficiencia de yodo sea claro. Los efectos colaterales observados son el yodismo, el Basedow-yódico (hipertiroidismo inducido por yodo), la tiroiditis yódica, el aumento contradictorio del bocio, con o sin hipotiroidismo y, cuando se emplean dosis muy altas. Estas no deben

sobrepasar los 300  $\mu\text{g}$  VO diarios por 6 a 12 semanas. Actualmente, esta opción terapéutica ha caído en desuso.

**Levotiroxina.** Con este medicamento se busca suprimir la secreción de TSH para disminuir el tamaño de la glándula. Se le llama terapia supresiva, ya que se induce un estado de hipertiroidismo subclínico que debe ser vigilado de cerca por el endocrinólogo y aunque no hay un consenso del tiempo de terapia suele mantenerse por un lapso menor de 1 año. Efectos secundarios que pudieran verse con esta terapia son pérdida de la densidad mineral ósea, hipertrofia ventricular y la controversial aparición de una segunda neoplasia primaria. Estos hechos hacen que cada vez se use por menor tiempo, además de que usualmente, el bocio vuelve al tamaño previo al discontinuar la terapia. La dosis se calcula entre 2,0 a 2,5 mcg/kg de peso/día, aunque posteriormente se ajuste siguiendo los controles del perfil tiroideo, esencialmente niveles séricos de TSH y  $T_4L$ .

**Tiroidectomía parcial.** Se indica para bocios multinodulares muy voluminosos con síntomas compresivos, y debe incluir la extirpación de una parte de los dos lóbulos. Cuando existen nódulos hipocaptantes en la gammagrafía, para descartar una neoplasia maligna es recomendable practicar una punción con aguja fina para citología, o bien una biopsia extemporánea sistemática de ambos lóbulos. El postoperatorio debe ser seguido con el uso de la levotiroxina para evitar la recidiva del bocio, aunque los resultados no son muy alentadores, siendo la tasa de recidiva alta. Sin embargo, es una opción a considerar sobre todo en niños.

**Yodo radiactivo 131 ( $I^{131}$ ).** Se emplea cuando está indicada la intervención quirúrgica y el paciente la rehusa; la avidéz es buena para la captación del  $I^{131}$ . También se usa en pacientes ancianos con bocios voluminosos y síntomas compresivos mediastínicos, con afecciones cardiovasculares que contraindican la intervención quirúrgica. La dosis está en relación directa con el tamaño del bocio e inversa a la captación de  $I^{131}$  a las 24 horas.

## REFERENCIAS

- BAGLAJ M, ET AL. Thyroidectomy en Children: Changing Trends and Surgical Strategies. *Avd Clin Exp Med.* 2013;22(3):387-393.
- BULMUS N, ET AL. Thyroid Diseases in Pregnancy: The Importance of Anamnesis. *Med Sci.* 2013;19(5):1187-1192.

- 
- ANDERSSON M, ET AL. WHO Group. Prevention and Control of Iodine Deficiency in Pregnant and Lactating Women and in Children Less than 2 years Old: Conclusions and Recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*. 2007;10(12-A):1606-1611.
- GHARIB H, ET AL. AACE/AME/ETA Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010;16(1):1-43.
- MULLER A ET AL. Thyroid Dysfunction Disorders. Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *The Journal of Medicine*. 2008;66(3):134-142.
- ZAFÓN C. Tratamiento Supresor de la TSH en el Cáncer Diferenciado de Tiroides. Un Dogma en Revisión. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(2):125-130.



## TIROIDITIS

Geneveva Pedrique  
Carlos Chalbaud Zerpa (+)

### INTRODUCCIÓN

Se conoce con el nombre de *tiroiditis* a la inflamación de la glándula tiroides previamente normal, y el de *estrumitis* a la que ocurre sobre un bocio establecido. En líneas generales, las tiroiditis pueden ser agudas, subagudas y crónicas. Las *tiroiditis agudas* comprenden las supuradas o infecciosas y las no supuradas como consecuencia de traumatismos en el cuello o posterior a tratamiento con yodo radiactivo; las *tiroiditis subagudas*, como la granulomatosa de De Quervain, la linfocítica indolora o “silenciosa”, la postpartum; y las *crónicas*.

La tiroiditis crónica consiste en procesos inflamatorios y degenerativos de evolución crónica, generalmente de etiología autoinmune; se confunden frecuentemente con el cáncer por cursar con una glándula ligeramente dolorosa y de consistencia firme (un 10% de los casos se observa atrofia de la glándula en vez de bocio), estas pueden ser inespecíficas, como la tiroiditis de Hashimoto, de Riedel y las específicas, muy raras hoy día, como la tuberculosis, sífilis (fibrosis sífilítica tiroidea intersticial difusa o nodular), actinomicosis, amiloidosis y la equinococosis. Es importante recordar que los pacientes con síndrome de Down y de Turner tienen mayor prevalencia de esta afección.

### TIROIDITIS Y/O ESTRUMITIS AGUDA

Es una entidad clínica muy rara; ataca de preferencia al sexo femenino y en la edad media de la vida, aunque también suele verse en la edad infantil. Puede ser consecuencia de infecciones sistémicas o por contigüidad (infecciones dentarias, amigdalofaríngeas o por heridas penetrantes del cuello), infecciones primitivas de la glándula, fistula del seno piriforme y radiaciones ionizantes. Los

gérmenes involucrados son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *E. Coli* y *Enterobacter*. También pueden ocurrir por virus como el de la influenza, varicela, parotiditis epidémica y la rubéola. En pacientes con SIDA se han descrito como agentes causales *Pneumocistis carinii* y *Salmonella enteritidis*. La tiroiditis aguda tiene un comienzo brusco (escalofríos, fiebre, tos seca “traqueal”, dolor en la región anterior del cuello, irradiado a hombros y brazos, signos de flogosis sobre el área de la glándula, disfagia, disfonía y linfadenopatías cervicales). El laboratorio evidencia leucocitosis con VSG elevada (por lo general > de 50 mm/h), pero con función tiroidea y niveles de hormonas normales. Evoluciona generalmente a *restitutio ad integrum* pero puede generar un proceso supurativo glandular o fibrosis residual.

La gammagrafía tiroidea suele ser normal. La punción por aspiración con aguja fina es necesaria para drenar el absceso y tomar muestra para cultivo y antibiograma. El tratamiento consiste en el drenaje de los abscesos y antibioticoterapia. Se pueden iniciar antibióticos que cubran los gérmenes más frecuentes hasta obtener los resultados del cultivo: oxacilina o cefazolina. La tiroiditis aguda posterior a microtraumatismos a repetición, manipulación tiroidea o por biopsias con aguja fina puede producir una tirotoxicosis transitoria que evoluciona con restitución de la glándula. El tratamiento es sintomático. En 1% de los casos se puede presentar tiroiditis posterior a terapia con yodo radioactivo, suele ser de curso benigno y desaparece en el lapso de 2 semanas. El tratamiento es sintomático.

**Tiroiditis subaguda de De Quervain.** Es una tiroiditis de probable etiología viral: virus emparentado con el de la parotiditis epidémica, influenza, coxsackie y adenovirus. El término *subaguda* se refiere a la evolución y no con el inicio de la enfermedad, pues su curso es lento y tarda semanas o meses en desaparecer. Su evolución suele ser trifásica, pasa por un período de hipertiroidismo de 3 a 6 semanas (los linfocitos T citotóxicos dañan las células de los folículos tiroideos y se liberan grandes cantidades de hormonas tiroideas hacia la sangre); luego, hipotiroidismo que puede prolongarse hasta por seis meses y finalmente retorna a la normalidad en 6 a 12 meses; sin embargo, en un 10 a 15% de los pacientes, el estado de hipotiroidismo se vuelve permanente con o sin bocio residual. La enfermedad tiene un comienzo agudo (malestar general, fiebre, escalofríos, disfagia, disfonía y signos de flogosis difusa de la glándula); sin embargo, a veces suele presentarse solo como un bocio o nódulo de aparición reciente, inusitado y no doloroso.

Los exámenes revelan aumento de la VSG (mayor a 50 mm/h) con elevación leve de la cuenta blanca; se puede evidenciar incremento de la  $T_4$  L sérica sobre en todo en fases iniciales. A pesar del hipertiroidismo, la gammagrafía evidencia una notable disminución de la captación de yodo radioactivo. El tratamiento consiste en tranquilizantes menores y AINES como el ácido acetilsalicílico, 500 mg VO cada 6 horas; en caso de no responder en una semana se indica la prednisona a la dosis de 40 a 60 mg/día VO por dos semanas con reducciones graduales en 4-6 semanas. Los síntomas de hipertiroidismo pasajero mejoran con dosis moderadas de propranolol 10-20 mg VO TID. En los pacientes con fases de hipotiroidismo transitorio que se prolonguen por más de 15 días debe hacerse un tratamiento sustitutivo temporal de 3 meses de duración con levotiroxina mientras la glándula recupera sus funciones. En casos excepcionales de un crecimiento incontrolado de la glándula y síntomas de compresión local se indica cirugía; la recurrencia de este cuadro se describe entre 2 y 10% de los casos.

**Tiroiditis subaguda linfocítica indolora “silenciosa”.** Es una tiroiditis autolimitada de etiología autoinmune y representa una variedad de la tiroiditis de Hashimoto, aunque la histopatología no revela fibrosis. La destrucción de los folículos tiroideos permite el paso de hormonas a la sangre con una *primera etapa* de hipertiroidismo transitorio que puede durar unas semanas, entre 5 y 20% de los casos. Las manifestaciones clínicas consisten en un aumento leve del tamaño de la glándula (50% de los pacientes), sin signos de flogosis, por lo que suele ser indolora (de ahí el nombre de silenciosa) e hipertiroidismo que remeda a la enfermedad de Graves-Basedow (taquicardia, nerviosismo y pérdida de peso). La captación de yodo radioactivo permite diferenciar estas dos entidades (está alta en la enfermedad de Graves Basedow y muy baja en la tiroiditis silenciosa). En la *segunda etapa* hay caída de los niveles de  $T_4$  L y  $T_3$  L con hipotiroidismo leve transitorio que dura de uno a cuatro meses, y finalmente la *tercera etapa*, o recuperación de la función tiroidea con la presencia de anticuerpos antitiroideos, fundamentalmente microsomales, hasta en un 87% de los casos. A diferencia de las otras entidades, en esta no se evidencia leucocitosis ni aumento de la VSG. Esta entidad clínica no amerita tratamiento, pero se deben usar betabloqueadores para aliviar las manifestaciones de hipertiroidismo. Aunque la enfermedad es autolimitada, estos pacientes se deben evaluar periódicamente para detectar la aparición de un hipotiroidismo transitorio o permanente en el futuro.

**Tiroiditis postpartum.** Cuando la tiroiditis “silenciosa” aparece en el puerperio inmediato se le denomina “tiroiditis postparto”, con posibles

recurrencias en los partos subsiguientes, se describe en 5 a 7% de las mujeres en el postparto. Aproximadamente la mitad de estas pacientes tienen historia familiar de tiroiditis autoinmunes con evidencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos. Otro factor de riesgo es la presencia de diabetes mellitus tipo 1, ya que parecen compartir genes de autoinmunidad. La mayoría de las pacientes presenta un bocio pequeño e indoloro entre los 2 y 6 meses del postparto. También en esta entidad se observa una fase de hipertiroidismo que suele presentarse a los 3 meses del postparto con una etapa siguiente de hipotiroidismo que suele ocurrir al sexto mes. El 80% de las pacientes restablece la función tiroidea completa al año de haber ocurrido el parto, aunque se ha observado que 30 a 50% de las pacientes desarrolla hipotiroidismo permanente en los siguientes 9 años. Se puede confundir con la psicosis puerperal y con la enfermedad de Graves-Basedow. La captación baja de yodo radioactivo permite diagnosticar la enfermedad (se debe suspender la lactancia por un mes mientras se hace la prueba). Síntomas de hipertiroidismo deben ser controlados con betabloqueadores, con precaución en la lactancia, ya que este medicamento se excreta a través de la leche materna. La terapia con tionamidas no tiene lugar en esta entidad, ya que la fase de hipertiroidismo se debe a liberación descontrolada de hormona tiroidea ya formada. En el caso de la fase de hipotiroidismo, la terapia de sustitución con levotiroxina es de elección.

**Tiroiditis de Hashimoto.** Es una tiroiditis de origen autoinmune caracterizada por fibrosis e infiltración de linfocitos, que generalmente conduce al hipotiroidismo. Afecta preferentemente al sexo femenino y después de los 40 años. Es responsable del 40% de los bocios no endémicos en los niños. Se asocia a veces a otras enfermedades como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa, lupus eritematoso sistémico, falla prematura del ovario, atrofia corticosuprarrenal primaria, anemia perniciosa y diabetes mellitas tipo I. El crecimiento rápido de un nódulo en el contexto de un paciente con esta tiroiditis debe ser estudiado con punción por aguja fina, ya que el linfoma de la glándula tiroidea prevalece 60 a 80 veces más en esta entidad y en menor porcentaje el carcinoma papilar.

Algunos pacientes con diagnóstico previo de enfermedad de Hashimoto, bocio e hipotiroidismo pueden sufrir circunstancialmente hipertiroidismo, debido a que el *clon* de linfocitos produce anticuerpos estimuladores de los receptores anti-TSH, creando un estado hiperfuncionante llamado hashitoxicosis, que amerita tratamiento a base de metimazol y propranolol. Este hipertiroidismo tipo Graves, asociado a

una tiroiditis autoinmune, puede desarrollarse ocasionalmente en enfermos con hipotiroidismo, lo que confirma las observaciones de que no siempre esta dolencia lleva indefectiblemente a la atrofia de la glándula. Por otra parte, algunos pacientes con enfermedad inicial de Graves, que regresa al estado eutiroideo después de un tratamiento medicamentoso o tiroidectomía parcial y cuya causa era una enfermedad glandular autoinmune crónica tiroidea, pueden desarrollar un hipotiroidismo permanente en el 10% al 20% de los casos, aun después de 10 a 25 años.

En la tiroiditis de Hashimoto, los exámenes revelan anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, y los más específicos antiperoxidasa tiroidea. Las hormonas tiroideas pueden estar elevadas en las fases iniciales de la enfermedad (hashitoxicosis), pero disminuyen posteriormente. La TSH, por el contrario, está disminuida al comienzo pero aumenta en etapas avanzadas. La captación de yodo radioactivo puede estar baja, normal o alta. La biopsia por punción es importante para hacer el diagnóstico. El tratamiento consiste en levotiroxina 50 a 150 mcg VO diarios permanentemente, para prevenir y corregir el hipotiroidismo, aunque no se logra reducir totalmente el tamaño de la glándula. En los pacientes adolescentes, el tratamiento debe suspenderse por lapsos de 6 semanas para determinar si ha ocurrido una remisión, avalada con los exámenes de control. En pacientes ancianos con problemas isquémicos cardíacos debe comenzarse el tratamiento con dosis muy bajas de levotiroxina 12.5 a 25 mcg VO/día con aumentos cada 4 a 6 semanas hasta lograr valores normales de la TSH. En las mujeres embarazadas, la dosis debe ser un 25 a 50% por encima del estándar. No debe omitirse el tratamiento en las personas con hipotiroidismo subclínico y TSH elevada. Se estima que la dosis terapéutica de levotiroxina puede disminuir el tamaño del bocio en aproximadamente un 30% de los casos a los seis meses de tratamiento. En los bocios grandes (difusos o nodulares) o que ocasionen compresión, está indicada la cirugía, y en los muy pequeños, sin alteración de la TSH se impone la observación periódica o el tratamiento con dosis bajas de levotiroxina.

**Tiroiditis leñosa (de Riedel).** Es una entidad de origen autoinmune extremadamente rara que afecta de preferencia al sexo femenino entre los 30 y 60 años de edad; para algunos autores es una variedad de la tiroiditis de Hashimoto, aunque actualmente se desconoce su etiología. Usualmente no se compromete el estado general del paciente, a no ser que exista hipotiroidismo; puede comprimir órganos vecinos, lo que ocasiona disfagia, disfonía y disnea. La glándula aumenta de volumen frecuentemente en forma unilateral, indolora, leñosa (tan dura que a veces se hace difícil de cortar con el bisturí). No es fácil diferenciarla semiológicamente del cáncer de la glándula. Los exámenes de

laboratorio con radionúclidos revelan una baja captación de yodo radioactivo. Por la naturaleza fibrosa del tejido glandular, la punción con aguja fina no se recomienda. El tratamiento es quirúrgico y consiste en el desbridamiento de la glándula y estructuras peritiroideas; se debe hacer el estudio anatomopatológico para confirmar el diagnóstico. La levotiroxina se emplea para corregir el hipotiroidismo a la misma dosis empleada en la tiroiditis de Hashimoto.

## REFERENCIAS

- ABALOVICH M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92. 2007; (Suppl): S1.
- BINDRA A, ET AL. Thyroiditis. *American Family Physician*. 2006; (72) 10:1769-1776.
- DAYAN CM & DANIELS GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335 (2): 99-107.
- DESAILLOUD R, ET AL. Viruses and Thyroiditis: an update. *Virology Journal*. 2009; (6)5:
- PEARCE EN, ET AL. Thyroiditis. 2003; 348(26): 2646-2655
- SCHUBERT MF & KOUNTZ DS. Thyroiditis. *Postgrad Med*. 1995; 98 (2): 101-112.
- WHITAKER MD. Symposium on thyroid diseases. Introduction a four-article symposium. *Postgrad Med*. 2000; 107 (1): 95-158.

# CARCINOMA Y NÓDULO SOLITARIO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

*Genoveva Pedrique*

## INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de la glándula tiroides son poco frecuentes, sin embargo representan la neoplasia endocrina más observada y su frecuencia se puede comparar al mieloma múltiple. La incidencia ha ido en aumento, de manera que en EUA es el segundo cáncer más frecuente en mujeres menores de 44 años. Esta afección predomina en el sexo femenino, en la edad avanzada, en niños que han recibido radiaciones en la cabeza o el cuello y en sobrevivientes de detonaciones nucleares; los nódulos tiroideos en los niños son carcinomas en la mitad de los casos. Representa uno de los tipos de cáncer más curables; en Europa tiene una sobrevida de 72% en hombres y 80% en mujeres. Son tumores de comportamiento biológico, crecimiento y malignidad variable; afortunadamente, los más comunes son los de crecimiento lento y baja malignidad y algunos, como el carcinoma papilar, dependen de la estimulación de la TSH, por lo que responden a dosis supresivas de levotiroxina.

Desde el punto de vista histopatológico, el carcinoma de la glándula tiroides se divide en papilar, folicular, medular, indiferenciado, de células de Hürthle y los linfomas. De estos, el cáncer papilar representa el 85% de todos los cánceres diferenciados de la tiroides, mientras que el cáncer folicular se encuentra en alrededor del 10% y el 3% restante en las otras variedades histopatológicas. El tratamiento oportuno y adecuado es fundamental, ya que las recurrencias locales llegan a 30% y las metástasis a distancia al 20%, con una mortalidad cerca del 10%.

**Carcinoma papilar de la glándula tiroides.** Es el carcinoma tiroideo más frecuente del niño y del adulto (80%). Es de crecimiento lento y baja malignidad, invade los ganglios linfáticos cervicales pero raramente da metástasis a distancia (pulmón o hueso). Se presenta como un nódulo solitario, firme, “sólido” al ultrasonido y “frío” a la gammagrafía. Cuando crece en el seno de un bocio

multinodular se manifiesta como un “nódulo dominante”, aislado, de mayor firmeza y tamaño que los otros. El carcinoma papilar es difícil de diferenciar de los adenomas papilares, pero como estos son muy raros, siempre se debe sospechar un carcinoma papilar. Desde el punto de vista histológico, si bien es un tumor que deriva de las células foliculares, frecuentemente tiene una estructura mixta bien diferenciada: papilar y folicular, inclusive en las metástasis. Cerca del 40% posee los llamados cuerpos de psamoma, que son esférulas calcificadas y concéntricas. El diagnóstico se confirma mediante la citología por aspiración con aguja fina o la biopsia extemporánea. Estos tumores tienen la capacidad de concentrar yodo y secretan tiroglobulina.

El tratamiento es quirúrgico, y si el tumor no ha invadido la cápsula de la glándula tiroides es factible de cura radical. Se debe practicar una tiroidectomía total con extirpación de los ganglios linfáticos cercanos al tumor; no se lleva a cabo el vaciamiento total del cuello a menos que exista un compromiso evidente de los ganglios linfáticos. El tratamiento en el postoperatorio consiste en los siguientes pasos:

- *Terapia ablativa con I<sup>131</sup>*. Se aplica prácticamente a todos los pacientes menos a aquellos con enfermedad unifocal o multifocal menor de 1 cm, que representan el grupo de pacientes de bajo riesgo, aunque esta última recomendación es E. Antes de la terapia se debe seguir una dieta baja en yodo y suspender el tratamiento con levotiroxina 2 a 3 semanas previas con la finalidad de aumentar el estímulo de la TSH sobre el tejido glandular tiroideo remanente y permitir así una mejor captación del I<sup>131</sup> por la célula tumoral. Los valores de TSH recomendados antes de recibir la terapia deben ser mayores a 30 mU/L. La dosis de I<sup>131</sup> recomendada en casos sin metástasis demostrada y con biopsias que reportan una cápsula no infiltrada es de 30 a 100 mCi. Cuando existe infiltración de la cápsula o incluso, mayor extensión, se puede utilizar hasta 200 mCi. Luego de 3 a 4 días de haber recibido la terapia se puede iniciar nuevamente la levotiroxina. En casos que haya duda de la extensión del tumor posterior a la cirugía o no se pueda visualizar bien algún tejido remanente, se indica un rastreo corporal previo a la terapia de I<sup>131</sup> para poder calcular la dosis a ofrecer según los resultados; este rastreo corporal se hace con I<sup>131</sup> a la dosis de 1,5 a 3 mCi. Tras la administración de la terapia ablativa (entre 2 a 10 días) se hace otro rastreo corporal de yodo para detectar metástasis hipercaptantes residuales, sin administrar yodo radioactivo, pues se aprovecha el remanente usado con fines terapéuticos que aún queda en el organismo.

- *Terapia supresiva con levotiroxina.* Es el tercer pilar fundamental en el tratamiento del cáncer diferenciado de la tiroides. Se basa en el conocimiento de que las células cancerosas expresan receptores para TSH, por lo que al suprimir los niveles de TSH a cifras indetectables mediante la administración de levotiroxina se elimina el estímulo de la TSH sobre las células cancerosas, lo que evita su proliferación y crecimiento. El grado de supresión de los niveles de TSH depende del estadio del paciente. En enfermos de riesgo alto e intermedio se recomiendan niveles de TSH por debajo de 0,1 mU/L, mientras que en pacientes de bajo riesgo se sugieren niveles de entre 0,1 y 0,5 mU/L.

**Carcinoma folicular de la glándula tiroides.** Es más frecuente en las mujeres mayores de 30 años de edad. Por lo general, invade órganos a distancia (huesos y pulmón) y raras veces a los ganglios cervicales. Tiene la característica de captar ávidamente el yodo radioactivo, aunque nunca como el tejido normal. Produce yodotirosinas anormales capaces de desencadenar un hipertiroidismo; raras veces las metastásis también producen hipertiroidismo por triyodotironinas ( $T_3$ ). El tratamiento del carcinoma folicular es semejante al del papilar. Es importante resaltar que no se pueden hacer pesquisas de este tipo de cáncer a través de la punción con aguja fina, ya que la muestra citológica no permite el reconocimiento del patrón tumoral, de manera que el diagnóstico definitivo siempre se hace con la extracción quirúrgica de la glándula tiroides.

**Carcinoma medular de la glándula tiroides.** Representa del 3 al 5% de los carcinomas de la tiroides; puede ser esporádico o familiar y es el único carcinoma de esta glándula más frecuente en el sexo masculino. Tiene una tendencia familiar autosómica dominante y se asocia a otras neoplasias malignas, llamadas "neoplasias endocrinas múltiples". Se origina a partir de las células epiteliales parafoliculares o células C, productoras de la hormona calcitonina, razón por la cual se deben determinar sus niveles en estos pacientes y sus familiares para detectar precozmente esta neoplasia. Como las células C derivan del cuerpo último-branquial del ectodermo neural, el carcinoma medular se acompaña de neoplasias de la glándula suprarrenal (feocromocitomas) o adenomas de la glándula paratiroides (hiperparatiroidismo). Frecuentemente origina metastásis a ganglios linfáticos del cuello y a órganos a distancia (pulmón, huesos, hígado y suprarrenales). El tratamiento consiste en la tiroidectomía total con resección de los ganglios cervicales y del mediastino anterosuperior. Un 30% de los pacientes responde parcialmente al uso de adriamicina. En los últimos años se han estudiado medicamentos inhibidores de factores de crecimiento vascular

endotelial con resultados prometedores. Es de mal pronóstico porque suele diagnosticarse cuando ya presenta metástasis, de manera que el diagnóstico precoz sigue siendo un reto.

**Carcinoma indiferenciado de la glándula tiroides.** Representa el 1-2% de los carcinomas de la tiroides. Es uno de los tumores anaplásicos más malignos del ser humano y frecuente en las mujeres de más de 60 años de edad. Es de crecimiento rápido, y dado que no es encapsulado, invade violentamente las zonas adyacentes del cuello (laringe, tráquea y órganos a distancia). Cuando se examina el paciente por primera vez, ya hay invasión regional y metástasis a órganos distantes como pulmones, hígado, huesos y cerebro. Es insensible al tratamiento con radioyodo, dado que las células tumorales no captan el yodo radioactivo y por consiguiente es fatal a corto plazo. No obstante el pronóstico, se pueden tomar medidas paliativas de desbridamiento para aliviar la obstrucción de las vías aéreas, uso de adriamicina y el empleo de la radioterapia paliativa.

**Carcinoma de células de Hürthle.** Representa < del 3% del cáncer de la glándula tiroides. Ocurre en personas de edad avanzada y su malignidad es semejante a los carcinomas diferenciados. Raramente capta el yodo radioactivo y, al igual que el carcinoma folicular de tiroides, no puede ser diagnosticado por aguja fina. En vista de que es difícil diferenciar un adenoma de células de Hürthle de un carcinoma de las mismas células, siempre se debe sospechar de carcinoma por la rareza del adenoma de células de Hürthle. El tratamiento consiste en una biopsia extemporánea, y si se trata de un adenoma de células de Hürthle se practica una lobectomía con istmectomía. Si, posteriormente, el estudio de la biopsia con coloraciones especiales evidencia un carcinoma de células de Hürthle se procede en segundo término a una tiroidectomía total.

**Linfomas de la glándula de tiroides.** Los linfomas primarios de la tiroides son muy raros y cuentan con menos del 2% de todas las neoplasias de la glándula. La frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin es del 2,5%. Se presentan en la séptima década de la vida y con mayor frecuencia en mujeres; son de crecimiento rápido y alcanzan gran tamaño. La histopatología se confunde con el carcinoma anaplásico de la glándula tiroides; el tipo histológico más frecuente suele ser de inmunofenotipo B difuso de células grandes. Puede originarse años después de una tiroiditis de Hashimoto; 20% de los pacientes presenta un bocio de larga data y hasta un 40% de los pacientes cursa con hipotiroidismo en el momento del diagnóstico. El tratamiento depende del tipo histológico del linfoma; para

los linfomas de células B agresivos se ha establecido el tratamiento a base de quimioterapia con agentes antracíclicos, alquilantes, alcaloides de la vinca y rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD-20). Tumores de pequeño tamaño pueden ser tratados con cirugía y radioterapia local de ser necesario.

### NÓDULO TIROIDEO SOLITARIO NO TÓXICO (NTSNT)

Un nódulo tiroideo es una masa circunscrita de consistencia firme o blanda, bien delimitada, dentro del tejido de la glándula tiroides, y que cuando su tamaño lo permite se puede precisar por la palpación. Muchos procesos patológicos pueden adoptar esas características, como hiperplasia espontánea, tiroiditis de Hashimoto, neoplasia benigna sólida o quística, tiroiditis subaguda, neoplasias malignas, linfoma o una siembra metastásica de un carcinoma. Ante un nódulo tiroideo solitario no tóxico se plantea el diagnóstico diferencial entre una lesión benigna y otra maligna. La sospecha de una lesión nodular de alta malignidad se caracteriza clínicamente por ser firme, de crecimiento rápido, estar fija a las estructuras adyacentes, presentar parálisis de las cuerdas vocales, linfadenopatías regionales, eventuales metástasis a hueso y pulmón y, ocasionalmente, historia familiar de neoplasias múltiples endocrinas (carcinoma medular de la glándula tiroides). La sospecha moderada comprende un nódulo solitario mayor de 4 cm y parcialmente quístico al ultrasonido y con buena delimitación, en pacientes del sexo masculino menores de 20 años o mayores de 60, y a veces con historia de irradiación del cuello. La sospecha de una lesión benigna se define por un nódulo blando, a veces no único, de crecimiento lento, móvil, sin linfadenopatías, en pacientes femeninos entre los 30 y 60 años de edad. En la mayoría de los nódulos benignos o malignos, los exámenes funcionales de la tiroides son normales y la calcitonina solo se investiga cuando hay antecedentes familiares de carcinoma medular. Cuando los nódulos son malignos, en las zonas de endemia bociosa son carcinomas foliculares, mientras que en las no endémicas tienen prevalencia los papilares.

Los estudios de Framingham han demostrado una incidencia del 3% del NTSNT con una frecuencia 5 veces mayor en el sexo femenino. En vista de que muchos nódulos no son detectados clínicamente, se supone que la incidencia es mucho mayor en las autopsias. Un NTSNT en el adulto es carcinoma entre el 6 y el 14% de los casos, y en niños, el 52%. Es por tanto muy sugestivo de carcinoma tiroideo un nódulo en un niño o adulto joven, masculino, con historia de irradiación del cuello o la cabeza y cuyos exámenes revelen un nódulo sólido al ultrasonido y un nódulo “frío” o no captante a la gammagrafía.

Cuando un paciente cursa con la aparición de un nódulo, con dolor agudo espontáneo y sensibilidad a la palpación, debe sospecharse de una hemorragia dentro del nódulo; en estos casos puede intentarse una punción evacuadora o pueden indicarse antiinflamatorios no esteroides y observar el paciente. La ultrasonografía no distingue benignidad de malignidad, pero ofrece información y puede usarse con confianza en niños y embarazadas porque no irradia.

El diagnóstico de la naturaleza de un NTSNT se hace mediante una biopsia por aspiración con aguja fina; esta es fácil, rápida y acarrea muy pocos riesgos. Aunque el estudio histopatológico indique benignidad, los nódulos solitarios deben examinarse periódicamente y repetir las punciones biópsicas anualmente. Si clínicamente se sospecha malignidad, así el estudio biópsico sea negativo, es mejor proceder a la extracción quirúrgica del nódulo.

Ante un nódulo solitario benigno a la biopsia se puede intentar un tratamiento con dosis supresiva de levotiroxina (2 a 2,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ ). Se debe controlar el paciente cada 3 a 6 meses, y si la formación nodular disminuye o no crece se puede mantener el tratamiento. Se debe determinar la  $T_4$  L periódicamente para calcular la dosis de mantenimiento de la levotiroxina. Lo deseable es conseguir un perfil bioquímico de hipertiroidismo subclínico terapéutico. En caso de que el nódulo sometido a la biopsia sea un quiste, se aspira su contenido cuantas veces sea necesario, a menos que se resuelva extirparlo quirúrgicamente. En los quistes recurrentes se han empleado satisfactoriamente la inyección de sustancias esclerosantes como tetraciclina o etanol, orientadas por el ultrasonido.

La agenesia de un lóbulo de la glándula tiroides con hipertrofia del otro se puede confundir con un nódulo. La ultrasonografía y la gammagrafía tiroidea aclaran el diagnóstico y evitan la extirpación de un nódulo que en verdad no existe, así como la provocación de un hipotiroidismo iatrogénico permanente.

La presencia de uno o varios nódulos con el antecedente de haber recibido radiaciones en la cabeza o el cuello, aunque sea de muchos años, aconseja la extirpación de la glándula tiroides. Pero si el paciente con los mismos antecedentes presenta una glándula tiroides aumentada de tamaño pero sin nódulos se recomienda dosis supresiva de levotiroxina y controles clínicos cada 3 a 6 meses; la dosis se mantiene por unos meses para evaluar los resultados, a menos que aparezcan nódulos, en cuyo caso debe hacerse la tiroidectomía. La terapia supresiva con levotiroxina se ha asociado con efectos adversos como disminución de la densidad mineral ósea y consecuente osteoporosis y

fracturas patológicas, por lo que se debe ser cuidadoso en el empleo de este tipo de tratamiento.

Los nódulos tiroideos solitarios malignos son de tratamiento quirúrgico y el estadiaje del paciente sigue las premisas del cáncer de tiroides según su tipo histológico. Hay cirujanos que recomiendan la tiroidectomía bilateral subtotal dejando la cápsula posterior con el propósito de evitar la lesión de los nervios recurrentes laríngeos y minimizar el riesgo de un hipoparatiroidismo postoperatorio. Algunos autores recomiendan el tratamiento supresor complementario con levotiroxina y dosis ablativas de yodo radioactivo. Otros son partidarios de la tiroidectomía total e inclusive vaciamiento ganglionar.

## REFERENCIAS

- CHEN H, ET AL. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-783.
- COOPER D, ET AL. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.
- KENDALL-TAYLOR P. Managing Differentiated Thyroid Cancer. *BMJ*. 2002;324:988-989.
- GASENT J, ET AL. Old and New Insights in the Treatment of Thyroid Carcinoma. *Journal of Thyroid Research*. 2010, ID:279468. 16 pages.
- KLOOS RT, ET AL. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
- PACINI F, ET AL. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2012;23(7):110-119.
- PITOIA F, ET AL. Recommendations of the Latin American Society on Diagnosis and Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Arq Bra Endocrinol Metab*. 2009;53(7):884-897.

SILBERSTAIN E, ET AL. The SNM Practice Guidelines for Therapy of Thyroid Disease with I<sup>131</sup>. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(10): doi:10.2967/jnumed.112.105148.

SMALLRIDGE R, ET AL. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-1139.

TUTTLE M, ET AL. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 2. 2013. NCCN.org.

# ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES

*José L. Cevallos G.*

*Genoveva Pedrique*

## HIPERPARATIROIDISMO

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado un incremento de esta enfermedad. En la clínica Mayo, por ejemplo, se ha reportado un aumento de 4 a 5 veces con una relación de 27 casos por 100.000 personas vistas al año. En Suecia el 2,6% de las mujeres postmenopáusicas presenta sospechas de la enfermedad, su prevalencia aumenta con la edad y es mayor en la 5ª a 7ª décadas de la vida y en una proporción de 3:1. No tenemos estadísticas en Venezuela, pero se ha observado un incremento notorio en el diagnóstico de esta patología en los diversos servicios de endocrinología y cirugía del país, lo cual puede deberse a una mayor capacidad diagnóstica.

El hiperparatiroidismo se debe a una secreción exagerada de la hormona paratiroidea. Puede ser *primario*, por adenomas solitarios de la paratiroides, que comprenden el 85% de los casos; hiperplasia difusa de la glándula, 9%; adenomas múltiples, 7% y carcinoma de la paratiroides, 1%. El hiperparatiroidismo puede ser familiar cuando se asocia a múltiples adenomas endocrinos como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1 o síndrome de Wermer), caracterizada por neoplasias de la paratiroides, hipófisis (prolactinoma, Cushing) e islotes pancreáticos (insulinoma); asociada muchas veces al síndrome de Zollinger-Ellison, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A): hiperparatiroidismo por hiperplasia o tumor de las paratiroides asociado al carcinoma medular de la glándula tiroides y feocromocitoma. El hiperparatiroidismo puede ser *secundario* en casos de raquitismo, tubulopatías renales y pseudohiperparatiroidismo (niveles sanguíneos bajos de calcio asociado a niveles bajos de la vitamina D o resistencia a la acción de la misma, lo cual hace que haya una respuesta fisiológica compensatoria por parte de las paratiroides

umentando su secreción); en todos ellos, la hipocalcemia crónica produce una hiperplasia de las glándulas paratiroides con niveles altos de PTH y una osteitis fibrosa quística. Se describe también el hiperparatiroidismo *terciario*, específicamente en el caso de la insuficiencia renal crónica, en el cual, sobre una hiperplasia difusa crónica de las paratiroides aparecen uno o más adenomas. Una hipercalcemia se puede observar en otras entidades por la secreción ectópica de hormona relacionada a PTH (PTHr) debido a tumores malignos (pulmón, riñón, ovario, próstata y esófago). Es importante hacer el diagnóstico diferencial con entidades que cursan con hipercalcemia de otro origen no relacionado con las paratiroides, causas como las metástasis óseas, el mieloma múltiple y las enfermedades malignas de la sangre, que afecten el hueso y la médula ósea. Otras causas de hipercalcemia son la sarcoidosis, la intoxicación con vitamina D y la idiopática.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hiperparatiroidismo puede ser asintomático por años y manifestarse solo por una hipercalcemia moderada persistente con calciuria normal e hipofosfatemia. Los síntomas del hiperparatiroidismo se deben fundamentalmente a la hipercalcemia; son vagos, inespecíficos y simulan con frecuencia padecimientos psicossomáticos: astenia, fatiga, letargia, debilidad muscular, anorexia, trastornos dispépticos, náuseas, epigastralgia, estreñimiento, deshidratación severa (por los vómitos, la polidipsia y la poliuria), taquicardia, palpitaciones, parestesias, dolores articulares y óseos. El examen físico puede revelar hipertensión arterial y hallazgos más específicos como nefrolitiasis (5-10%), queratitis en banda por depósito de calcio en la córnea, osteitis fibrosa quística, tumores óseos “marrones”, osteopenia, deformación de los huesos, osteoporosis de predominio cortical sobre el trabecular, fracturas patológicas de la muñeca, cadera o vértebras, pseudogota, condrocalcinosis, manifestaciones neuromusculares y neuropsiquiátricas inespecíficas (depresión, ansiedad, dificultad para concentrarse e irritabilidad). Hay una serie de enfermedades que se desencadenan por la hipercalcemia, como la úlcera gastroduodenal, la pancreatitis aguda, la nefrocalcinosis y la insuficiencia renal crónica.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de hiperparatiroidismo primario solo puede hacerse si se piensa en él, pacientes con calcemias iguales o superiores a 9.7 mg/dl y un fósforo igual o menor de 3 mg/dl; en tales casos se debe solicitar una determinación de PTH sérica.

Los exámenes de laboratorio revelan aumento de la PTH en el 80% de los casos, hipercalcemia, hipercalciuria, hipofosfatemia, hiperfosfaturia (VN= 0.9 a 1.3 g/24 horas), aumento de la fosfatasa alcalina e hiperhidroxiprolinuria. El AMP cíclico se encuentra elevado en la orina, aunque muchos carcinomas con hipercalcemia también pueden aumentarlo. La radiografía confirma los depósitos de calcio en diferentes órganos, la osteitis fibrosa generalizada, los tumores óseos de células gigantes, los quistes de los huesos y la pérdida de la lámina dura de los dientes. La densitometría ósea muestra disminución de la masa ósea. El diagnóstico de esta enfermedad se confirma por la existencia de las alteraciones clásicas de laboratorio y los hallazgos imagenológicos.

1. Calcio sérico total (VN=8,5 a 10,5 mg/dl). Es oportuno señalar que la distribución normal de esta variable bioquímica es de un estrecho rango, de manera que hay que estar atento ante la posibilidad de hiperparatiroidismo primario con valores de 10 mg/dL.
2. Calcio ionizado (VN= alrededor de 4,56 mg/dL). Esta medición está libre de las variaciones dadas por la concentración de la albúmina sérica, como sucede con el  $\text{Ca}^{2+}$  total, lo que evita hacer las correcciones necesarias cuando está anormalmente elevado o existen proteínas anómalas, como ocurre en el mieloma múltiple, o baja en casos de desnutrición o síndrome nefrótico. El problema radica en la dificultad para medirlo porque requiere equipos especiales que no suelen estar disponibles en todos los laboratorios clínicos.
3. Fósforo sérico (VN= 3,0 a 4,5 mg /dL). Es indispensable correlacionar siempre los valores de  $\text{Ca}^{2+}$  total con los de fósforo, dada la relación inversa de hipercalcemia con hipofosfatemia presente en el hiperparatiroidismo.
4. Magnesio sérico (VN= 1.8 a 3 mg/100 ml). Importante en el metabolismo calcio-fósforo, ya que influye en sus respectivos niveles séricos.
5. Paratohormona o PTH (VN= 10 a 69 pg/ml). Se mide la molécula completa (1- 84 aminoácidos) de la paratohormona (PTH), tal cual es segregada por la paratiroides antes de ser degradada en sus fracciones moleculares medias: carboxilo y amino terminales. Esta medición se efectúa mediante reacciones de enlaces proteicos competitivos (Competiting Protein Binding) tipo IRMA, que consta de dos anticuerpos: policlonales de captura y monoclonales de lectura, con el empleo de radionucleidos como marcadores (Radioinmunoanálisis); actualmente por compuestos quimioluminiscentes (Inmunoquimioluminiscencia). Estos hechos le confieren alta especificidad y sensibilidad, pero siempre

deben correlacionarse con los valores elevados de  $\text{Ca}^{2+}$  total observados en el hiperparatiroidismo típico (Fig.13).

6. Ecosonografía con transductores de alta resolución. Es un método rápido, económico y práctico que permite reconocer la morfología acústica de los adenomas paratiroideos en forma de lágrima y, por lo general, lecolúcidos. Se pueden punzar con aguja delgada para obtener el característico líquido en “agua de roca”, rico en PTH.
7. Densidad mineral ósea. Actualmente se hace con mayor precisión mediante los densímetros de doble energía de rayos-X (DXA), los cuales permiten detectar estadios de osteoporosis avanzadas de otras etiologías no precisadas.
8. Gammagrama con Sesta-MIBI. Es el estudio iconográfico confirmatorio del hiperparatiroidismo; aporta información de localización adicional de los adenomas paratiroideos o de las hiperplasias y tiene alta sensibilidad y especificidad. Como radioisótopo se utiliza el Tecnecio 99.
9. TC y la RM son de utilidad sobre todo en casos de sospecha de glándulas paratiroideas intratorácicas.

Los métodos más utilizados de forma preoperatoria son el ultrasonido de alta resolución y la gammagrama con Tecnecio-99. La localización de la glándula a extraer permite al cirujano planificar una cirugía menos invasiva y más localizada. Las glándulas varían en cuanto a su localización y número, y pueden encontrarse en múltiples áreas, dentro de la vaina carotídea, en la cápsula tiroidea, detrás de la faringe, el esófago o la laringe, posteriores al polo inferior de la tiroides, en el área pretraqueal o dentro del timo, y pueden ser menos de cuatro o más de cinco, lo que hace su ubicación difícil. Lo más frecuente es que se hallen en la parte posterior del polo inferior tiroideo.

## TRATAMIENTO

Se considera una emergencia metabólica el hiperparatiroidismo agudo con hipercalcemia por encima de 15 mg/dl, hipofosfatemia e hipercalcemia con precipitación de calcio en diferentes órganos en pocas horas. Se caracteriza por el agravamiento de los síntomas del hiperparatiroidismo; resaltan una sed intensa en ausencia de hiperglicemia, deshidratación marcada, pérdida acentuada de peso en pocos días, letargia, torpeza mental, soñolencia profunda, coma, colapso cardiovascular y muerte. También se puede desencadenar una insuficiencia renal

por deshidratación y hemoconcentración. Requiere un tratamiento enérgico con un control estricto de la hidratación y la concentración plasmática de calcio, fosfato, potasio y magnesio; es importantísimo impedir que sobrepasen los valores normales. Cuando la hipercalciuria es asintomática se debe evitar la deshidratación y la inmovilización, mantener una dieta con poco calcio, no usar tiazidas o ASA y tratar la hipertensión arterial.

**Hidratación.** Corrige la pérdida de líquido extracelular y aumenta la eliminación de calcio por el riñón. Son necesarias grandes cantidades de líquidos (5 a 10 litros en 24 horas en los primeros dos días); se usa solución fisiológica de 1 a 2 litros en una a dos horas; posteriormente, la velocidad del goteo será de según la PVC, con una diuresis alrededor de 200 ml por hora; esta se puede potenciar con la furosemida 40 a 80 mg, tras la infusión de al menos 2 litros de solución fisiológica.

**Fosfato.** Puede emplearse cuando se ha logrado disminuir la calcemia por debajo de 12 mg/dl. Se emplea 1.5 g de fosfato elemento (50 mmoles) EV en 8 a 16 horas; se debe administrar lentamente para evitar hipotensión y muerte súbita. El fosfato VO es de acción más lenta, se ofrecen 2 a 4 g VO día de fósforo elemento en forma de fosfato neutro o fosfato de potasio en dosis fraccionadas cada 6 horas. Este se debe reducir a la mitad cuando exista insuficiencia renal o los niveles séricos de fosfato lleguen a la normalidad.

**Hidróxido de aluminio.** Se usa en caso de pacientes con hiperparatiroidismo secundario. La administración de 20 a 30 ml VO diarios impide la absorción del fosfato de la dieta y tiende a mantener normal sus niveles séricos, por lo que mejora la hipocalcemia y se reduce la estimulación de PTH y sus efectos secundarios sobre el hueso.

**Corticoesteroides:** hidrocortisona, 200 a 400 mg EV en infusión, o prednisona, 40 a 100 mg VO diarios en dosis fraccionadas. Se emplea en hipercalcemias secundarias a cáncer.

**Mitramicina.** Es un antibiótico antitumoral con potente efecto hipocalcémico de varios días de duración. Se recomienda preferentemente en pacientes con hipercalcemia secundaria, enfermedades malignas y/o metástasis. Produce sangrados severos, daño renal y hepático. La dosis es de 15 a 25 mg/Kg en 500 ml de solución 0.9 en infusión EV cada 24 a 48 horas. En este tipo de hipercalcemia también se ha usado la somatostatina.

**Calcitonina.** Es un producto sintético obtenido del salmón. En los casos de hipercalcemia severa se administran 5 a 10 U/Kg diluidas en 500 ml de solución fisiológica EV lentamente cada 6-12 horas. Se debe mantener una hidratación adecuada. Se desarrolla taquifilaxia en cuestión de 24 horas, por cuya razón suele utilizarse solo al principio de la instauración del tratamiento por un lapso no mayor de 48 horas mientras los bifosfonatos y otros medicamentos comienzan a actuar. También existe en algunos países una presentación en *spray* nasal.

**Diálisis.** Se usa la diálisis peritoneal o hemodiálisis libre de calcio, sobre todo cuando la hipercalcemia se asocia a insuficiencia cardíaca o renal, factores que hacen difícil y arriesgado el manejo del paciente con soluciones fisiológicas y furosemida.

**Bifosfonatos.** Ayudan a controlar la osteoporosis sin afectar los niveles de calcio o PTH en sangre.

**Estrógenos.** Se usan en mujeres postmenopausicas que no quieran, o no puedan, resolver la patología de forma quirúrgica. Disminuyen la resorción ósea porque reducen la actividad osteoclástica.

**Tratamiento de los tumores malignos con actividad osteolítica e hipercalcemia secundaria.** Se emplea la extirpación quirúrgica del tumor, radiaciones ionizantes o drogas antineoplásicas. En caso de fallar se pueden usar el fosfato, la prednisona o la mitramicina.

**Extirpación quirúrgica.** El tratamiento del hiperparatiroidismo debido a un adenoma único bien definido y localizado es su extirpación quirúrgica por un cirujano experimentado. Sin embargo, actualmente existe la posibilidad de observar a los pacientes que tengan un hiperparatiroidismo discreto que no progrese, sean asintomáticos con hipercalcemia moderada, con densidad ósea normal y calciuria normal. La curación al eliminar una o más glándulas paratiroides alcanza un éxito de hasta 98% con tan solo un 1-2% de complicaciones. Dentro de los criterios quirúrgicos se describen pacientes menores de 50 años de edad que no puedan mantener un seguimiento apropiado de su enfermedad; niveles de calcio 1 mg/dl por encima de los valores normales; calcio urinario >400 mg/24 h; función renal de un 30% y complicaciones derivadas del hiperparatiroidismo: nefrocalcinosis, alteraciones neuropsiquiátricas severas y osteoporosis (T score <2,5 DS en columna lumbar, fémur o muñeca).

Aunque la posibilidad de complicaciones postquirúrgicas es baja, las más frecuentes son lesión del nervio laríngeo recurrente, persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo permanente y sangrado. Es importante tener en cuenta la hipocalcemia aguda severa que puede ocurrir en el postoperatorio inmediato o mediato por el llamado fenómeno del “hueso hambriento”, debida a la apetencia del tejido óseo descalcificado por el  $\text{Ca}^{2+}$  circulante en sangre, luego de cesar la acción de la PTH. Puede prolongarse por varios meses hasta que el hueso afectado se restablezca y debe ser tratada según las medidas ya señaladas.

La cirugía más frecuente es sobre adenomas en una de las glándulas (90% de los casos se trata de un adenoma solitario); sin embargo, es conveniente explorar las otras glándulas para diferenciar un adenoma solitario de una hiperplasia difusa de todas las paratiroides; esto se logra mediante una biopsia extemporánea y el frotis por congelación. En caso de tratarse de una hiperplasia difusa se recomienda extirpar totalmente tres de las glándulas y parcialmente la cuarta, tras lo cual se practica un autoinjerto de tejido paratiroideo en el antebrazo con el fin de prevenir un hipoparatiroidismo residual, aunque esta técnica depende de las habilidades del cirujano y no siempre resulta exitosa. En años recientes se han desarrollado técnicas más precisas para localizar la o las glándulas comprometidas, con lo cual la incisión es más pequeña (2-3 cm) y el tiempo operatorio menor. En centros especializados hacen pruebas seriadas de PTH, durante el tiempo operatorio, por las que se identifica el adenoma paratiroideo si se observa un descenso de la PTH a los minutos de resecar la que -se cree- es la glándula afectada. También se recomienda la identificación de las glándulas con el uso previo a la cirugía de  $\text{T}^{99}$  sestamibi, el cual marca la glándula hiperplásica y en el momento operatorio se identifica por la concentración radioactiva.

En el contexto del hiperparatiroidismo es necesario tener en cuenta su diagnóstico diferencial con otras hipercalcemias que obviamente no ameritan tratamiento quirúrgico (Figura 12).

1. Hiperparatiroidismo secundario y terciario. Es importante excluir estas entidades a la hora de diagnosticar la enfermedad, sobre todo porque el tratamiento es diferente. En el caso del hiperparatiroidismo secundario se describe una respuesta fisiopatológica por parte de las paratiroides como un intento de mantener la homeostasis del calcio con respecto a niveles bajos de calcemia. La hipocalcemia puede deberse a deficiencia de vitamina D, a

la poca ingesta de calcio o a algún síndrome de malabsorción intestinal que lleve al déficit en la absorción de vitamina D y calcio. Se observan entonces niveles elevados de PTH con valores normales o bajos de calcio. También se puede ver en la insuficiencia renal crónica, en la cual, la conversión de vitamina D por parte del riñón está deteriorada, lo que lleva a deficiencia de la vitamina D activa. El hiperparatiroidismo terciario se refiere a la aparición de uno o más adenomas sobre una hiperplasia difusa paratiroidea previa debida, por ej., a una insuficiencia renal crónica de larga data y mal controlada.

2. Tratamiento con tiazidas o litio. En estos pacientes, de ser posible, se deben omitir estos medicamentos y ver si persiste la tríada antes mencionada.
3. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Se ve en sujetos jóvenes y con historia familiar, ya que tiene un patrón de herencia autosómico dominante. En estos casos existe una mutación del sensor de  $\text{Ca}^{2+}$  para la supresión de la secreción de PTH en las glándulas paratiroides, por lo que en esta entidad se observan niveles de PTH y  $\text{Ca}^{2+}$  séricos elevados.
4. Fenómeno paraneoplásico. Estos enfermos segregan una proteína relacionada con la PTH, la cual no es detectada por los análisis de laboratorio actuales de la hormona; sin embargo, es posible medirla en ciertos centros especializados.
5. Hiperparatiroidismo normocalcémico por hipovitaminosis D. Se descarta mediante la medición de *25-Hidroxivitamina D*, que debe ser menor de 30 ng/ml, y la posterior corrección del hiperparatiroidismo mediante la administración de vitamina D.

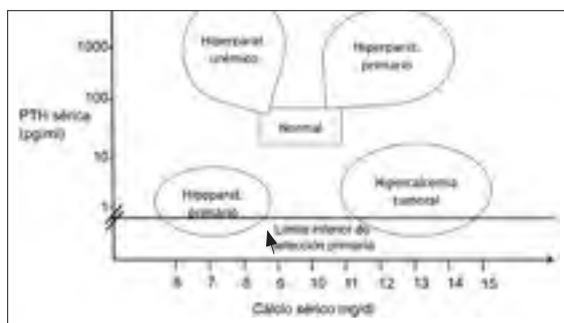


FIGURA 12. RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE PTH Y CALCIO EN DIFERENTES PATOLOGÍAS

## HIPOPARATIROIDISMO

### INTRODUCCIÓN

La homeostasis del calcio, fosfato y magnesio del organismo dependen de la intervención de la PTH, la calcitonina y un derivado hormonal de la vitamina D, el 1, 25 dihidrocolecalfiferol (vitamina D<sub>3</sub>). La PTH evita la disminución del calcio sérico al estimular el ingreso de este elemento desde la luz intestinal y el hueso a la sangre y favorecer la reabsorción tubular renal del calcio. Por otra parte, la PTH impide el incremento del fosfato sérico al aumentar su excreción tubular. La calcitonina, por su lado, previene las elevaciones anormales del calcio sérico al disminuir el paso de este ión desde el túbulo renal y del hueso a la sangre y, finalmente, el 1, 25 dihidrocolecalfiferol facilita el transporte del calcio desde el intestino a la sangre. La regulación del magnesio sérico está íntimamente asociada a los niveles de calcio y la secreción de PTH; además, el magnesio, a su vez, es necesario para la liberación y acción de la PTH. El calcio, magnesio y fosfato intervienen en la formación y metabolismo del hueso, en las funciones secretoras de las glándulas endocrinas y exocrinas, en la coagulación de la sangre, como cofactores de las actividades enzimáticas intracelulares, en la excitabilidad neuromuscular y en la transferencia de energía del metabolismo intermedio.

El hipoparatiroidismo puede ser consecuencia de factores *primarios* inherentes a la misma glándula, como su extirpación quirúrgica, daño por radiaciones ionizantes, procesos inflamatorios, congénitos y autoinmunes; o ser *secundario* a diversas situaciones: neonatal (en caso de hiperparatiroidismo de la madre o diabetes gestacional mal controlada), por aumento de las demandas de calcio y el ocasionado por trastornos de la absorción intestinal del magnesio. La causa más frecuente de hipoparatiroidismo, que puede ser permanente o transitorio, es la extirpación quirúrgica accidental de las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía, que en manos de un cirujano experto no debe ser superior al 1%.

Hay otros estados que presentan hipocalcemia y se pueden confundir con el hipoparatiroidismo: el pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la PTH), la deficiencia o la resistencia a la vitamina D, la administración de fosfato, la pancreatitis aguda, la insuficiencia renal crónica, los trastornos de la reabsorción tubular del calcio, la hipoalbuminemia, la desnutrición, la cirrosis hepática, el

síndrome nefrótico, la malabsorción intestinal y las transfusiones con sangre citratada. La hipocalcemia asociada a la hipomagnesemia es la causa más común en los servicios de emergencia en alcohólicos o en pacientes sometidos a la administración prolongada de líquidos endovenosos carentes de magnesio, en las enfermedades del íleon y en las ileostomías.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del hipoparatiroidismo están relacionados con la hipocalcemia y son generalmente vagos e inespecíficos, cansancio fácil, parestesias, ansiedad y depresión, retardo y torpeza mental, cefalea, obnubilación, lipotimias, confusión, delirio y psicosis, hipertensión arterial, angina de pecho por espasmo coronario, disnea por broncoespasmo, disfagia, epigastralgia, cólicos abdominales periódicos, estreñimiento o crisis diarreicas y dismenorrea. La *tetania* es el hallazgo clínico más resaltante, expresión de irritabilidad neuromuscular por el descenso del calcio iónico, la cual se caracteriza por espasmos musculares dolorosos tipo tónicos (espasmo carpopedal), aunque pueden ser clónicos y/o convulsivos, simulando ausencias breves epileptiformes o crisis de gran mal. El hipoparatiroidismo quirúrgico aparece por lo general de 24 o 48 horas después de la cirugía por lesiones o la extirpación accidental de las paratiroides, y ocasiona una crisis de tetania aguda.

El examen físico revela una piel áspera, seca, rugosa y descamativa; uñas frágiles, atróficas complicadas con micosis por *Candida albicans*; cataratas, adelgazamiento, caída del cabello, edema de la papila e hiperreflexia osteotendinosa. Los signos de Chvostek y Trousseau, patognomónicos de la hipocalcemia e hipomagnesemia, pueden ser sensibilizados con la alcalosis respiratoria provocada por la hiperventilación, que hace descender aún más el calcio iónico. El signo de Chvostek se describe como la contracción momentánea de los músculos faciales ipsilaterales al percutir sobre el ángulo de la mandíbula y se debe a la estimulación del nervio facial en su trayecto por el músculo masetero. El signo de Trousseau se evidencia como un espasmo visible y doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito del tensiómetro por encima de la presión arterial sistólica, al menos por 2 minutos.

## DIAGNÓSTICO

Las concentraciones del calcio sérico se encuentran disminuidas por debajo de 7 mg/dl, el fosfato está aumentado y es posible hallar una hipomagnesemia. Es

necesario hacer una corrección de la calcemia en caso de una hipoalbuminemia; por cada gramo de reducción de la albúmina (VN= 4 g promedio) se debe agregar a la calcemia reportada 0.8 mg/dl; por ej., si un paciente tiene 2 g de albúmina ( $2 \times 0.8 = 1.6$ ) y calcio sérico 8 mg/dl, la calcemia real será ( $8 + 1.6 = 9.6$  mg/dl). Los niveles séricos de PTH son indetectables y existe una reducción notable de la calciuria (VN= 200 a 300 mg en 24 horas con una ingesta de calcio de 1.000 mg diarios). La Rx del cráneo puede revelar calcificaciones en los ganglios basales del cerebro. El electrocardiograma muestra prolongación del intervalo QT.

## TRATAMIENTO

En la *tetania crónica* se recomienda el calcio oral por toda la vida según los requerimientos. Debido a que las dosis de calcio deben ser muy altas, es más conveniente añadir una dieta rica en calcio y vitamina D<sub>2</sub>. Al comenzar el tratamiento es necesario un control quincenal de la calcemia y el fosfato para prevenir la litiasis renal, la nefrocalcinosis y la intoxicación con vitamina D<sub>2</sub>. Lo ideal es mantener la calcemia por debajo de 9 mg/dl y los niveles de vitamina D<sub>2</sub> entre 30 y 70 ng/ml. Las *crisis tetánicas agudas* constituyen una emergencia médica, por lo que deben ser tratadas prontamente. Se recomiendan los siguientes pasos:

**Gluconato de calcio al 10%.** Se usa a la dosis de 10 a 30 ml EV de 5 a 15 minutos. El primer *bolus* eleva los niveles de calcio en sangre solo por 2 a 3 horas, por lo que se recomienda continuar con una infusión continua de gluconato de calcio 1-3 mg/Kg/h.

**Sales de calcio.** Cuando la tolerancia oral lo permita se recomiendan 200 a 250 mg de calcio elemento VO cada 2 horas según la respuesta del paciente. Una tableta de carbonato de calcio de 937 mg contiene 375 mg de calcio elemento. Existe una preparación comercial con 5.2 g de lactato-gluconato de calcio y 0.8 g de carbonato de calcio que equivalen a 1.000 mg de calcio elemento por tableta. Hay que tener cuidado cuando el paciente recibe digitálicos, pues el calcio favorece la intoxicación por este medicamento.

**Sulfato de magnesio al 10%.** Se emplea en caso de hipomagnesemia a la dosis de 10 a 20 ml EV en 15 minutos. También se puede indicar diluido en solución glucofisiológica para infusión continua. Se debe mantener hasta que los valores séricos del magnesio se normalicen.

**Sales de calcio:** *Carbonato*, que tiene un 40% de ion calcio, muy soluble en el intestino, no se absorbe cuando existe aclorhidria y es también antiácido; después de su ingestión se convierte en sales solubles en el tracto intestinal, que pone a disponibilidad calcio para la absorción, la dosis es de 1 a 2 g en cada comida para la tetania latente. *Gluconato*, que contiene 9% de calcio iónico y se administran dosis de 5 g en cada comida. *Lactato*, el cual contiene 13% de calcio iónico y es de acción semejante al gluconato; su la dosis es de 4 g en cada comida, pudiéndose suministrar, unido a lactosa, 8 g en cada comida. *Citrato*, que contiene 21% de calcio iónico y pueden darse dosis de 2 a 4 g en cada comida. La absorción se da mejor con las comidas por la presencia de los ácidos estomacales. Se debe tomar en cuenta que la constipación es el efecto adverso más frecuente con estos medicamentos, por lo que se puede aumentar la ingesta de agua o suplementar con laxantes a bajas dosis.

**Dieta rica en calcio (1 g de calcio diario).** Esta se logra con 3 vasos de leche (preferiblemente descremada), 100 g de queso blanco semidescremado o comer yogurt diariamente. Debe evitarse la leche cuando haya intolerancia.

**Hidróxido de aluminio.** Se indica para impedir la absorción del fosfato de la dieta rica en productos lácteos; la dosis es de 5 a 15 ml VO después de cada comida.

**Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol).** Se recomiendan dosis muy superiores a los requerimientos diarios: 50.000 a 150.000 U VO diarias. Se aconseja revisar los niveles en sangre de calcio, vitamina D, albúmina, fósforo y creatinina cada 4 semanas y ajustar la dosis una vez que los síntomas hayan cesado. La toxicidad por vitamina D es una complicación temida, y se sospecha de ella cuando hay alteración del estado de conciencia, fatiga, sed, deshidratación, deterioro de la función renal, constipación y nefrolitiasis, hecho que obliga a discontinuar esta vitamina y el calcio; hidratación con soluciones fisiológicas y corticoesteroides en casos severos para restaurar la normocalcemia (antagoniza más rápido los efectos de la vitamina D).

**Dihidrotaquisterol (A.T. 10).** Es un sustituto de la vitamina D<sub>2</sub>, de acción más rápida y duración más corta. Se recomiendan 0.2 a 1 mg VO diarios. Su inicio de acción es entre 4 a 7 días y dura hasta 21 días.

**1,25 dihidrocalciferol (calcitriol).** Se usa para controlar el hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo por resistencia a la vitamina D<sub>2</sub>, así como la hipocalcemia de los pacientes dializados. La dosis oscila entre 0.25 a 1mg VO diarios.

**Diuréticos tiazídicos.** Se pueden adicionar para evitar la hipercalciuria y deben ser combinados con una dieta baja en sodio de manera que el riñón retenga cierta cantidad de calcio. La dosis debe titularse según la tolerancia del paciente. La hipokalemia y la hiponatremia son los efectos adversos a considerar con estos medicamentos.

## REFERENCIAS

- AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism Position Statement. *Endocr Pract.* 2005; 11(1):49-5
- ASARY R, ET AL. Hypoparathyroidism after total Thyroidectomy. *Arch Surg.* 2008;143( 2):132-137.
- BIJORKMAN M. Responses of Parathyroid Hormone to Vitamine D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2009; 48:160-166.
- BILEZIKIAN J, ET AL Guidelines for the management of asymptomatic hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2):335-339.
- BILEZIKIAN, JOHN P. Primary Hiperparathyroidism, in [www.endotext.org](http://www.endotext.org) Chapter 5 March 2011
- CARLSON D. Hyperparathyroidism and Parathyroid Tumors. *Arch Patol Lab Med.* 2010;134:1639-1644.
- CEVALLOS JL, FIGUEROA LR. Hiperparatiroidismo. *Memorias XI Congreso Venezolano de Medicina Interna.* Caracas. Mayo-2000.
- COKER L, ET AL. Primary Hyperparathyroidism, Cognition and Health-Related Quality of Life. *Ann Surg.* 2005; 242:642-650.
- CHALBAUD- ZERPA C. *Endocrinología Básica.* Tomo III. Talleres Gráficos Universitarios. Mérida-Venezuela, 1986.
- DRÜEKE TILMAN S. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease, in [www.endotext.org](http://www.endotext.org) Chapter 6, October 2009.

- MACFARLANE DP, YU N, DONNAN P, LEESE GP. Should mild primary hyperparathyroidism be reclassified as “insidious”: is it the time to reconsider?. *Clinical Endocrinology*. 2011; 75: 730-737.
- SHOBACK D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008; 359:391-403.
- SILVERBERG SJ, SHANE E, JACOBS TP ET L. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1249-1255.
- TANIEGRA E. Hyperparathyroidism. *AFP*. 2004; 69 (2):333-339. Wiseman J, et al. An Algorithm Informed by the Parathyroid Hormone Level Reduces Hypocalcemic Complications After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2010; 34:532-537.

# HIPERFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL

Genoveva Pedrique

## INTRODUCCIÓN

La hiperfunción de la glándula suprarrenal se puede dividir en dos grandes entidades, la enfermedad de Cushing y el síndrome de Cushing. En la *enfermedad de Cushing*, las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis se organizan en adenomas benignos y producen una secreción exagerada de ACTH, la cual ocasiona una franca hipertrofia de las glándulas suprarrenales con aumento de la producción de cortisol, desoxicorticosterona y, eventualmente, aldosterona y esteroides de acción androgénica. Algunos autores sugieren que la causa primordial puede residir en el aumento de la secreción de CRH (*corticotropin releasing hormone*) por el hipotálamo. La enfermedad de Cushing representa el 80% de la hiperfunción suprarrenal del adulto y en la mitad de los pacientes no se detecta el tumor en la hipófisis; la RM puede identificar microadenomas, que por definición son menores de 10 mm. Siempre se debe hacer el diagnóstico bioquímico primero y proceder después según los resultados a la localización anatómica de la tumoración. En la *síndrome de Cushing*, la hiperfunción de las glándulas suprarrenales es consecuencia de múltiples factores, unos inherentes a la propia glándula (adenomas y carcinomas primitivos) y otros relacionados con la estimulación de las glándulas suprarrenales por CRH o ACTH originados en neoplasias de órganos no endocrinos, con el uso de dosis farmacológicas de corticoesteroides y, por último, la que se observa en los alcohólicos crónicos con disfunción hepática.

Los adenomas de la corteza suprarrenal representan del 15 al 25% de los casos de hiperfunción suprarrenal, son unilaterales y llevan a la atrofia de la glándula contralateral. El carcinoma de las glándulas suprarrenales ocupa el 5% de la hiperfunción suprarrenal en el adulto, aunque es la causa más común en los niños. Es de evolución violenta y origina metástasis rápidamente en el hígado, pulmón, tubo digestivo, huesos, mediastino y ganglios linfáticos. En la mitad de los casos el tumor es palpable y los signos de virilización son

evidentes. Ocasionalmente, estos tumores pueden secretar estrógenos, que producen feminización en los hombres.

La generación ectópica de ACTH por tumores representa el 10% de los casos; se observa en neoplasias malignas del pulmón, timo, intestino, páncreas e hígado. De 5 a 10% de los casos se observa en los tumores carcinoides, cáncer medular de la glándula tiroides, feocromocitoma, tumor de los islotes de Langerhans y cáncer de pulmón de células pequeñas. La producción ectópica de CRH se puede ver en el carcinoma de la próstata y en el carcinoma medular de la tiroides. El Cushing iatrogénico desencadenado por el uso indiscriminado y prolongado de corticosteroides de síntesis, es el más frecuente; la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal lleva a la atrofia de las glándulas suprarrenales con disminución de los niveles plasmáticos de cortisol. El cuadro clínico puede aparecer cuando la dosis de corticosteroides excede en el adulto al equivalente de más de 7.5 mg de prednisona diarios por más de 6 semanas; no son raras las personas que se automedican preparaciones tópicas por largo tiempo para afecciones crónicas de la piel. Una de las complicaciones más temidas es la insuficiencia suprarrenal aguda por suspensión brusca del medicamento.

En los alcohólicos crónicos puede observarse elevación de los niveles de cortisol y ACTH hipofisaria; a esto se le denomina *pseudocushing*, dado que puede presentar manifestaciones clínicas similares junto a un estado de hipercortisolismo. Se atribuye a la insuficiencia hepática por el etilismo y es reversible con la abstinencia. Otras causas de *pseudocushing* (también reversibles al controlar la etiología) son la depresión y la obesidad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hiperfunción cortical son debidas al hipercortisolismo; sin embargo puede haber combinaciones de hipercortisolismo con hiperandrogenismo; hipercortisolismo con hiperaldosteronismo e hipertensión arterial y, finalmente, hipercortisolismo con hiperandrogenismo e hipertensión arterial.

**Hipercortisolismo.** Se caracteriza por depresión, apatía, astenia, amenorrea, frigidez en la mujer y pérdida de la libido en el hombre; cara de luna llena, acné, joroba de cebú, obesidad troncular plétórica, estrías violáceas atróficas en el abdomen, hiperpigmentación de las zonas sometidas al roce, hipotrofia muscular, osteoporosis con fracturas patológicas, susceptibilidad a las infecciones y mala

cicatrización de las heridas. Estos pacientes cursan con un catabolismo proteico exagerado, acentuación de la gluconeogénesis y resistencia a la insulina. Los exámenes de laboratorio revelan poliglobulia, leucocitosis, linfopenia, eosinopenia y disminución de la tolerancia a la glucosa.

**Hiperandrogenismo.** En la mujer se destaca por hirsutismo, acné, hipertrichosis e hipertrofia del clítoris.

**Hiperaldosteronismo primario.** Es debido a una producción aumentada, absoluta o relativa y autónoma, de la aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Entre las causas se menciona hiperplasia bilateral idiopática (60%), adenoma unilateral de la glándula (35%), hiperplasia adrenal primaria unilateral (2%), hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides que forma parte del hiperaldosteronismo familiar (< 1%) y carcinoma adrenal o la producción ectópica de aldosterona (ambos con una frecuencia menor de 0,1%). Las manifestaciones clínicas consisten en hipertensión arterial, hipokalemia en el 37% de los pacientes, retención hídrica, hipernatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hiperkaliuria con orinas alcalinas y presencia de poliuria o nicturia, hallazgos difíciles de explicar en un paciente hipertenso refractario al tratamiento hipotensor convencional. El hiperaldosteronismo secundario es, por el contrario, ocasionado por una hiperreninemia, con elevación de la actividad de la renina plasmática, como ocurre en los estados edematosos (ascitis y síndrome nefrótico), hipertensión renovascular, hipertensión arterial esencial, acidosis tubular renal y síndrome de Bartter. Además, existe el hiperreninismo primario por tumores secretores de renina y el secundario, en el que la renina es secretada por disminución del flujo efectivo en el glomérulo. También existe el exceso de mineralocorticoides no aldosterónico causado por elevación del cortisol con su débil efecto mineralocorticoide, como ocurre en el síndrome de Cushing, deficiencia de 11 $\beta$ -OHSD, ingesta exagerada de regaliz, mineralocorticoides exógenos y síndrome de Liddle (sobreexpresión constitutiva de los canales de sodio en el túbulo distal).

## DIAGNÓSTICO

Existen varias pruebas que orientan al diagnóstico de la hiperfunción suprarrenal. Usualmente se recomiendan en ausencia de enfermedades agudas, ya que estas pueden disminuir la sensibilidad particularmente de las pruebas séricas.

1. Cortisol urinario en 24 horas (VN= 55 a 193 nmol/dl (20 a 70 mg/dl). Se recomienda como prueba de primera línea; es 100% sensible y 98% específica; consiste en cuantificar el cortisol libre en la orina recolectada durante 24 horas. Cuando la secreción de cortisol aumenta, la capacidad de unirse a su proteína transportadora se agota y el excedente es excretado en orina como cortisol libre. Debe solicitarse una muestra simultánea de excreción de creatinina (que no varía más del 10% de un día a otro), esta se utiliza para constatar que la muestra fue recolectada de manera correcta.
2. Pérdida del ritmo circadiano en la secreción de cortisol (VN= 8-28  $\mu$ g/dl). Normalmente, el cortisol plasmático se eleva en la mañana y disminuye por las noches. Al no existir reducción de los niveles plasmáticos del cortisol en las noches, siempre estarán por encima de los valores normales. Esto se puede medir también con la prueba de cortisol salival a las 11 pm.
3. Incapacidad para suprimir la secreción del cortisol. La administración de dexametasona, 1 mg VO a las 11 pm, no reduce a la mañana siguiente (8 am) los niveles plasmáticos de cortisol, pues permanecen por encima de 10  $\mu$ g/dl; en condiciones normales se logra reducir a menos de 5  $\mu$ g/dl). Esta prueba puede dar resultados falsos positivos en obesos, pacientes deprimidos o sometidos a estrés permanente, alcohólicos crónicos, pacientes tratados con rifampicina, difenilhidantoína, estrógenos, anticonceptivos orales y primidona. Cuando la prueba de la supresión sea dudosa se hace así la llamada *prueba de los dos días*: se administra la dexametasona, 0.5 mg VO cada 6 horas por dos días; se debe comenzar a las 8 am y al tercer día se determina el cortisol plasmático. En condiciones normales debe ser inferior a 5  $\mu$ g/dl) y muchas veces 0.

Cuando se trata de diferenciar una hiperplasia corticosuprarrenal hipofisodependiente de un hipercortisolismo por otras causas (adenoma, carcinoma suprarrenal o secreción ectópica de ACTH por tumores no endocrinos) se hace la prueba de la dexametasona a dosis altas: 2 mg VO cada 6 horas durante dos días; si es hipofisodependiente se debe suprimir la secreción de cortisol; de lo contrario permanece elevada.

Es necesario hacer algunos exámenes complementarios como la campimetría visual y la TC o RM del cráneo con objeto de descartar lesiones tumorales de la hipófisis. Para determinar anomalías en las suprarrenales se debe hacer un ultrasonido y una TC abdominal. La producción tumoral ectópica de CRH o ACTH amerita la búsqueda de tumores primarios en otros órganos: examen clínico minucioso de la glándula tiroides, mamas, próstata, testículos,

genitales femeninos y estudios como la Rx de tórax, endoscopia digestiva (gastroduodenoscopia y colonoscopia), urografía de eliminación y rastreo gammagráfico para localizar metástasis (Algoritmo 1).

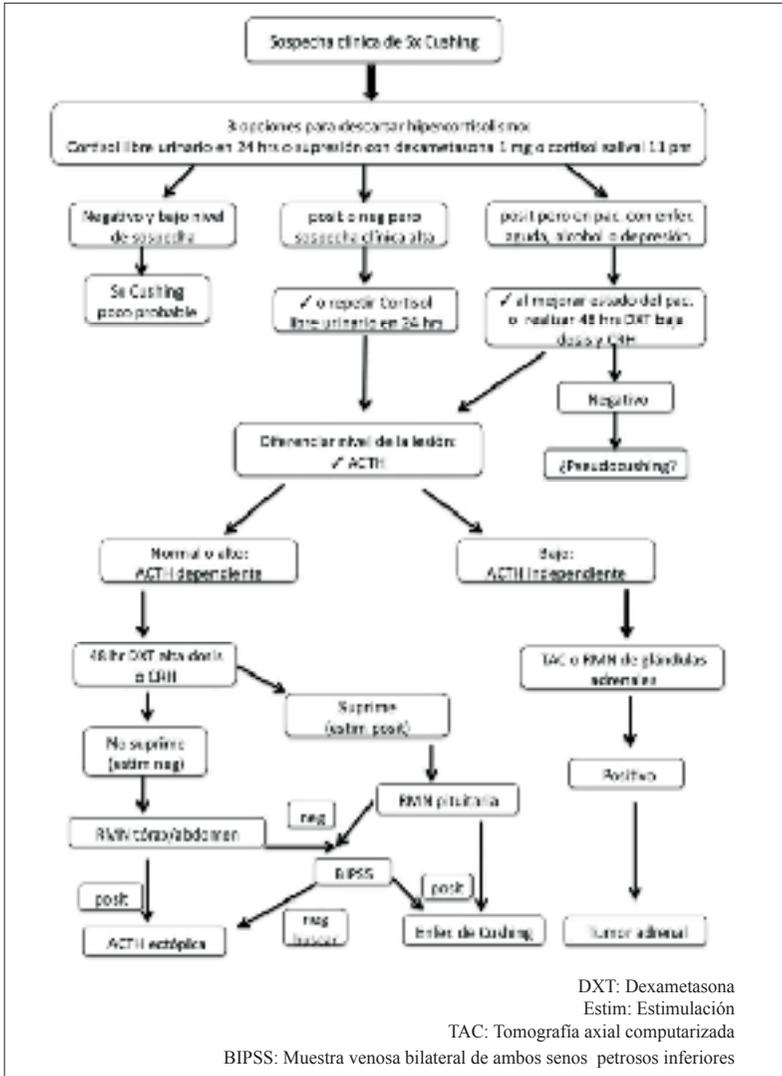
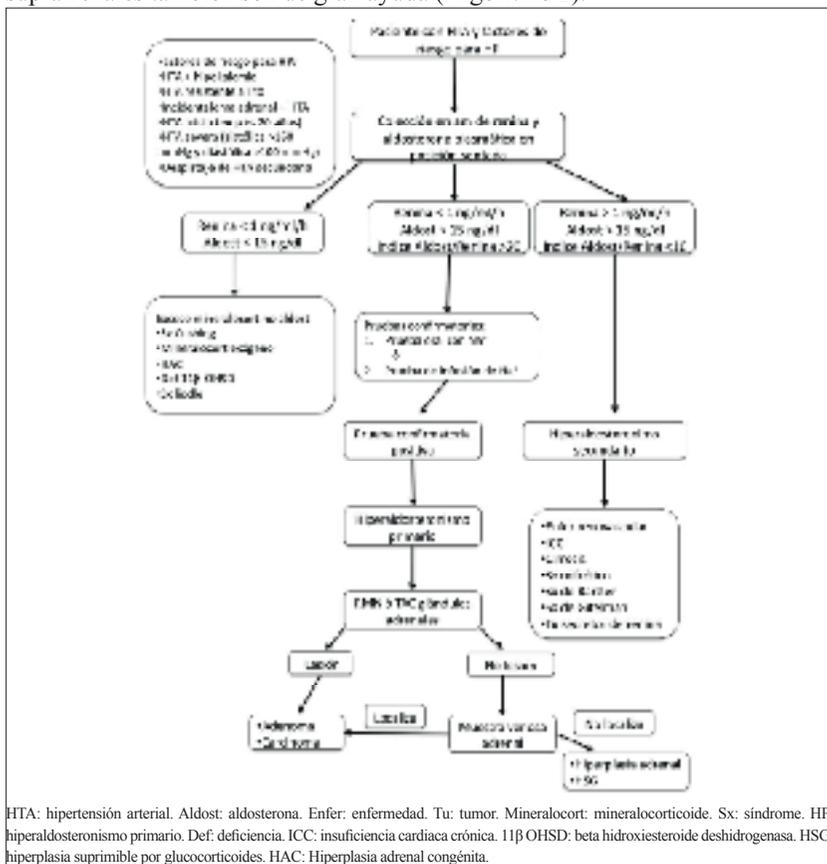


FIGURA 13. ALGORITMO 1

Para hacer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario es necesario demostrar una elevación de la aldosterona plasmática (VN= 4-31 ng/100 ml), que no es suprimida después de administrar por vía endovenosa dos litros de solución salina isotónica durante 4 horas, o también el aumento de aldosterona en la orina, que no es suprimido por una sobrecarga de cloruro de sodio oral durante 3 días a razón de 110 mEq/día. Para distinguir entre un adenoma suprarrenal y una hiperplasia se han utilizado la respuesta de la aldosterona plasmática en la posición de pie (entre 8 am y 12 m), y los niveles plasmáticos de la 18-hidroxicorticosterona cuando el paciente permanece acostado. La TC y la cateterización de las venas suprarrenales también son de gran ayuda (Algoritmo 2).



HTA: hipertensión arterial. Aldost: aldosterona. Enfer: enfermedad. Tu: tumor. Mineralocort: mineralocorticoide. Sx: síndrome. HP: hiperaldosteronismo primario. Def: deficiencia. ICC: insuficiencia cardíaca crónica. 11βOHS: beta hidroxisteroide deshidrogenasa. HSG: hiperplasia suprimible por glucocorticoides. HAC: Hiperplasia adrenal congénita.

FIGURA 14. ALGORITMO 2

Nuevas evaluaciones bioquímicas se han establecido para diferenciar una enfermedad de Cushing de origen hipofisiario de los síndromes que se producen por una neoplasia suprarrenal o la secreción ectópica de ACTH o CRH por tumores. La toma simultánea de muestras de sangre venosa bilateralmente del seno petroso inferior y la vena yugular interna y determinar la ACTH, es de mucha utilidad. La hipófisis drena directamente a los senos petrosos inferiores, de modo que la sangre proveniente de estos senos, al no mezclarse con sangre de la periferia, mide directamente los niveles de ACTH; de esta manera se puede determinar si el exceso de cortisol proviene de la adenohipofisis. Debido a que cada lado de la adenohipofisis drena exclusivamente al seno petroso ipsilateral, esta prueba también ayuda a ubicar la tumoración con más certeza. Es una técnica difícil de hacer, pero en manos expertas el éxito en la ejecución alcanza el 90-96%, además de contar con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%.

Por otra parte, considerándose el hiperaldosteronismo primario como causa no rara de hipertensión arterial secundaria, se han promovido técnicas sensibles para determinar la concentración plasmática de la aldosterona, la actividad plasmática de la renina y, por supuesto, las imágenes de las suprarrenales obtenidas con la TC y la RM. A los clásicos subtipos etiológicos de hiperaldosteronismo (adenomas, hiperplasia y carcinoma suprarrenales) se debe añadir el hiperaldosteronismo idiopático, el familiar y el ocasionado por tumores ováricos.

## TRATAMIENTO

**Adenomas basófilos de la hipófisis.** El tratamiento de elección es la resección transesfenoidal de los microadenomas hipofisarios (estos tienen mejor pronóstico y menor recidiva que los macroadenomas); con este procedimiento se conservan las demás funciones de la hipófisis. En adenomas no funcionantes y ausencia de signos de compresión se sugiere seguimiento. Cuando el tumor es grande, funcional y provoca compresión quiasmática, a veces es necesaria la hipofisectomía por craneotomía transfrontal. Se ha usado la irradiación de la hipófisis con dosis de 4.000 a 5.000 rads o el empleo del haz de protones a la dosis de 8.000 a 12.000 rads; con este procedimiento, la mejoría clínica es lenta (hasta 10 años) y tiene el inconveniente de producir en algunos pacientes efectos adversos: panhipopituitarismo iatrogénico, necrosis de tejido cerebral, formación de gliomas (tumores secundarios) y pérdida de campos visuales, por

lesión del quiasma. En general, la irradiación es solo para casos de persistencia en la hipersecreción hormonal o tumor residual posterior a la cirugía o cuando la resección de un tumor compresivo está contraindicada. Técnicas de alta precisión como la radiocirugía estereotáctica (*cyberknife*, *gammaknife* y el haz de protones) permiten la irradiación de alta energía sobre el tumor con mínima exposición del tejido sano a través de un acelerador lineal que proyecta la dosis de energía en forma más precisa. El *cyberknife* ha demostrado resultados clínicos más rápidos, sin embargo, la tasa de recidiva es mayor que la observada con la radiocirugía convencional.

En el hipercorticosuprarrenalismo de origen diencefálico-pituitario, en el cual participan neurotransmisores en la regulación de la ACTH, se han empleado sustancias antiserotoninicas con resultados poco halagadores: ciproheptadina a la dosis de 24 mg VO diarias y agonistas de la dopamina, como la bromocriptina 10 mg VO diarios.

**Adenomas suprarrenales hiperfuncionantes.** El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del tumor. Recordemos que la glándula contralateral está atrófica, por lo que es conveniente usar corticoesteroides sustitutivos durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio; a veces debe prolongarse el tratamiento por varios meses mientras se repone la glándula, anatómica y funcionalmente.

**Carcinoma suprarrenal.** Siempre se debe intentar la extirpación quirúrgica de la glándula (mantener la cápsula intacta para evitar su diseminación). Lamentablemente, la mayoría de los pacientes presenta invasión metastásica en el momento de la intervención. Hay una serie de sustancias que tienen la propiedad de actuar directamente en la producción de las hormonas corticosuprarrenales; se usan en casos inoperables por metástasis o recidiva con el fin de producir una adrenalectomía médica. Las más usadas son o, p' DDD (mitotane), metopirona y aminoglutetimida,

**Mitotane (o, p' DDD).** Es una sustancia emparentada con el DDT que produce necrosis selectiva de la zona reticular y fascicular de las glándulas suprarrenales, con la consiguiente supresión de la biosíntesis de las hormonas esteroideas. La dosis es de 2 a 10 g diarios. Hay que comenzar con cantidades bajas e ir incrementando progresivamente cada 3 a 6 días según la tolerancia del paciente. En vista de la destrucción glandular y una posible crisis adrenal aguda, se debe indicar dexametasona y fludrocortisona, según las necesidades del paciente. Es un medicamento que posee muchos efectos tóxicos (náuseas,

vómitos, diarrea, somnolencia, letargia, depresión, psicosis, neuropatías periféricas y depresión de la médula ósea).

**Metirapona.** Es un medicamento que bloquea la *11 β-hidroxilasa* en la biosíntesis suprarrenal e impide la transformación de la desoxicorticosterona en corticosterona y de la 11-desoxicorticosterona en cortisol. La dosis es de 2 g VO diarios como tratamiento previo a la cirugía general. A los pacientes que reciben este medicamento se les debe dar dexametasona y fludrocortisona para evitar una crisis suprarrenal.

**Aminoglutetimida.** Se usa 1 g VO diario durante dos semanas; posteriormente puede reducirse a 500 o 750 mg VO día por un lapso de 1 a 2 meses; también se emplea como preparación del paciente para la cirugía adrenal.

**Terapias emergentes.** Estas siguen en fase de estudio, así como los agentes bloqueantes de la vasogénesis (bevacizumab).

**Tumores productores de ACTH.** Siempre es recomendable la extirpación del tumor primario para que cesen las manifestaciones hormonales. En caso que no se pueda extirpar el tumor primario y el estado general del paciente sea satisfactorio, puede intentarse la adrenalectomía bilateral, con lo cual se logra disminuir la morbilidad. También se han usado las drogas antes mencionadas para el carcinoma de las glándulas suprarrenales.

**Hiperaldosteronismo primario.** El tratamiento consiste en adrenalectomía en adenomas unilaterales y el uso de espironolactona, 100 a 200 mg VO diarios en dosis divididas; esta tiene como efecto colateral la disminución de la libido, impotencia y ginecomastia en el hombre; y en las mujeres, irregularidades menstruales con aumento y dolor en las mamas, por cuya razón se recomienda la epleronona, que presenta menos efectos adversos, a la dosis de 25 mg VO BID hasta 100 mg/día. Se debe titular la dosis hasta lograr la normokalemia y el control de las cifras tensionales. En caso de que el hiperaldosteronismo sea suprimible con glucocorticoides se emplea la dexametasona, siempre con la precaución de calcular la mínima dosis fisiológica efectiva para evitar el *cushing* iatrogénico.

## REFERENCIAS

ALBERTA CLÍNICAL Practice guidelines/towards optimized practice (TOP). Update January 2008.

- CASTINETTI F, ET AL. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012; 7: 41.
- FREDA P, ET AL. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96(4): 894-904.
- FUNDER J, ET AL. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(9):3266-3281.
- KIRSCHNER L. Review: Emerging Treatment Strategies for Adrenocortical Carcinoma: A New Hope. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(1):14-21.
- LYNNETTE K, ET AL. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (5): 1526-1540.
- NEWELL-PRICE J, ET AL. Cushing's Syndrome. Lancet. 2006; 367:1605-17.
- PIVONELLO R, ET AL. Cushing's Syndrome Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37: 135-149.
- TERZOLO M, ET AL. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356:2372-80.
- YOUNG WF. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: Diagnostic approaches. Endocrinol and Metab Clin N Am. 1997; 26 (4): 801-827.
- YOUNG W. Incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med. 2007; 356: 601-10.
- Primary Aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clinical Endocrinology. 2007; 66:607-618.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Alida Navas

### INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales están divididas en dos regiones anatómicas y funcionales: corteza y médula. La corteza se subdivide en tres zonas: la *glomerulosa*, que produce fundamentalmente aldosterona, un mineralocorticoide que contribuye al equilibrio hidroelectrolítico a través de la homeostasis del sodio y el potasio. La zona *fasciculada*, donde se sintetizan glucocorticoides como el cortisol, que interviene en el metabolismo glucídico y el funcionamiento celular. La zona *reticularis* produce predominantemente andrógenos representados por la dehidroepiandrosterona y la androstenediona. Por otra parte, la médula adrenal sintetiza catecolaminas, 85% de las cuales es adrenalina o epinefrina.

El cortisol controla el metabolismo de los glúcidos mediante una serie de mecanismos: favorece la gluconeogénesis y el depósito de glucógeno en el hígado, reduce la utilización periférica de la insulina, disminuye la tolerancia a la glucosa y la síntesis de grasa a partir de los glúcidos. Por otra parte, acelera el catabolismo proteico, favorece la retención de sodio y la eliminación de potasio por el riñón. Otras funciones importantes del cortisol son el producir pepsina y ácido clorhídrico gástrico, así como tener notables propiedades antiinflamatorias y antialérgicas. Los corticosteroides de síntesis, como la prednisona y la dexametasona, poseen alta actividad glucocorticoide y mínima mineralocorticoide; sin embargo, la fludrocortisona otro esteroide de síntesis, tiene una acción mineralocorticoide 200 veces superior al cortisol. La aldosterona interviene fundamentalmente en la reabsorción de sodio y agua y la excreción de potasio e hidrogeniones en el túbulo contorneado distal.

La regulación de la biosíntesis y secreción del cortisol es mantenida por la hipófisis a través de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), y esta, a su vez, necesita del control hipotalámico ejercido por el factor hormonal liberador

de la adrenocorticotropa (*Corticotropin releasing factor*, CRF). Existe, pues, un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal mantenido por un mecanismo de retroalimentación (*feed-back*). Los niveles plasmáticos de la ACTH y del cortisol tienen un ritmo circadiano, es decir, son el doble por las mañanas que por la noche. La producción de cortisol es de 10 a 30 mg diarios y puede aumentar hasta 10 veces en caso de estrés severo. Normalmente, los niveles plasmáticos del cortisol medidos con RIA son de 8 a 28  $\mu\text{g/dl}$  a las 8 am, y llegan a la mitad a las 12 horas. Los valores normales de la ACTH oscilan entre 6 y 80  $\text{pg/ml}$ . Los valores plasmáticos de la aldosterona son de 4 a 31  $\text{ng/100 ml}$  en condiciones basales, con una dieta de sodio, de 5 a 10 g diarios.

La insuficiencia suprarrenal (ISR) puede ser el resultado de una enfermedad primaria de las glándulas suprarrenales, secundaria a una deficiencia de ACTH por alteración del hipotálamo y/o hipófisis o ser consecuencia de un déficit congénito en la biosíntesis del cortisol. Puede presentarse en forma de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica.

### INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA PRIMARIA (ENFERMEDAD DE ADDISON)

Es debida a la destrucción de la corteza suprarrenal y la causa más frecuente es la adrenalitis autoinmune con anticuerpos antiadrenales circulantes. Puede coexistir con otros trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, hipoparatiroidismo idiopático, anemia perniciosa y déficit gonadal idiopático. Otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria son el compromiso de la glándula asociado al SIDA, hemorragias de la glándula, tuberculosis, paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, amiloidosis, hemocromatosis, trombosis de las venas suprarrenales, metástasis, extirpación quirúrgica de la glándula, adrenomielseuropatía y deficiencia familiar aislada de glucocorticoides.

El cuadro clínico se caracteriza por astenia, anorexia, depresión, apatía, psicosis, hambre de sal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, síncope e hipotensión arterial. El signo cardinal es el aumento de la pigmentación de la piel y mucosas debido al exceso en la producción de ACTH y su precursor la proopiomelanocortina, que a su vez aumenta la producción de melanocortina, hormona que regula la pigmentación de la piel. Esta hiperpigmentación cutánea es más evidente en pezones, nudillos, codos, rodillas, cicatrices recientes y

mucosa bucal. El vitíligo puede acompañar a la hiperpigmentación en un 15% de los casos. En la mujer se observa pérdida del vello axilar y pubiano con mayor frecuencia que en el hombre. Los exámenes de laboratorio demuestran pérdida renal de sodio, hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia, acidosis metabólica, hipoglicemia, eosinofilia, disminución del volumen plasmático y caída del gasto cardíaco y renal. Las pruebas serológicas específicas se describen a continuación.

*Cortisol sérico* (VN= 8-28  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). El tratamiento con estrógenos, hidrocortisona y metilprednisolona (no dexametasona) aumentan los niveles de cortisol sérico. Se debe medir el cortisol por la mañana entre las 8 y las 9 am; un nivel de cortisol sérico matutino menor de 3  $\mu\text{g}/\text{dl}$  se considera diagnóstico. Los niveles de cortisol matutino no predicen la respuesta adecuada al estrés. Es preferible la determinación de cortisol al azar, ya que permite evaluar sus variaciones ante situaciones de estrés. El nivel de cortisol adecuado en estos casos es controversial; se considera adecuado por encima de 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Niveles por debajo de 13  $\mu\text{g}/\text{dl}$  precisan tratamiento; entre 13 y 18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  se deberían hacer otras pruebas, y por debajo de 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  es compatible con ISR. La medición de cortisol urinario no se usa porque puede ser normal hasta en un 20% de individuos con ISR.

*Prueba de estimulación rápida con ACTH*. Se administran 250  $\mu\text{g}$  de ACTH sintética, EV o IM y se determinan los niveles de cortisol a los 0, 30, y 60 minutos. Es la prueba más empleada y mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del hipotálamo-hipófisis. Un nivel pico de 18 a 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  se considera óptimo. Cuando la ISR es por disfunción hipofisaria, cirugía o alteración hipotalámica de inicio reciente, todavía las glándulas responden a la ACTH circulante, por lo se puede esperar resultados normales. Sin embargo, la alteración de la prueba de estimulación con insulina evalúa de forma más precisa la reserva hipofisaria. Es una prueba bastante sensible para detectar ISR primaria, especialmente en situaciones urgentes en las que se debe instaurar un tratamiento rápido, ya que la determinación directa de aldosterona y ACTH es más compleja y costosa. Los pacientes críticos pueden presentar niveles bajos de aldosterona y aumento de la actividad de la renina plasmática (hipoaldosteronismo hiperreninémico).

*Nivel plasmático de ACTH* (VN= 6-76  $\text{pg}/\text{ml}$ ). Permite diferenciar ISR primaria de la secundaria. Los niveles aumentan con la hipocortisolemia. Son mayores a 100  $\text{pg}/\text{ml}$  en la ISR primaria. Su limitación es la corta vida media de la ACTH y su vulnerabilidad a las enzimas celulares.

*Prueba de infusión prolongada de ACTH.* Se administra ACTH de depósito sintética, tres dosis de 1 mg IM en intervalos de 48 horas; luego, se mide el cortisol a las 24 horas de cada inyección o en infusión continua de 0.25 mg durante 6-8 horas. En la ISR primaria el incremento de cortisol no es superior a 30 µg/dl.

*Prueba de tolerancia a la insulina.* Se administra insulina cristalina a la dosis de 0.1 a 0.15 U/Kg EV. La respuesta pico de cortisol inducida por la hipoglicemia es el criterio para evaluar la insuficiencia suprarrenal. Está contraindicada en ancianos, cardiópatas y pacientes con antecedentes de convulsiones. Necesita supervisión médica para evaluar los síntomas adrenérgicos de la hipoglicemia. Es diagnóstico de ISR si el cortisol es menor de 18 µg/dl con hipoglucemia sintomática (< 40 mg/dl). Es la prueba más sensible para evaluar reserva hipofisaria en pacientes con riesgo de ISR secundaria.

*Prueba de la metirapona.* Es otra prueba de reserva hipofisaria y su alteración indica ISR secundaria. Se emplea cuando está contraindicada la prueba de insulina. La metirapona inhibe la enzima suprarrenal *11-beta hidroxilasa*, que convierte el 11-desoxycortisol en cortisol en el paso final de la esteroidogénesis. El 11-desoxycortisol no tiene actividad glucocorticoide ni inhibe la esteroidogénesis. La administración de metirapona a un individuo normal produce una disminución del cortisol sérico, con estimulación de la ACTH y acumulación de 11-desoxicortisol por aumento de la esteroidogénesis. Se indican 30 mg VO por la noche y a las 8 am siguiente se determina el cortisol plasmático y 11-desoxycortisol. Niveles superiores a 7 µg/dl de 11-desoxicortisol son indicativos de indemnidad de las glándulas suprarrenales. Esta prueba puede desencadenar una ISR, por lo que se deben administrar glucocorticoides si existe alta sospecha. Glucocorticoides, fenitoína y fenobarbital pueden alterar los resultados.

*Niveles de CRH y prueba de CRH.* La CRH aumenta en la ISR primaria y en el déficit de ACTH hipofisaria, pero no en patología hipotalámica. La prueba de estimulación con CRH es útil en el diagnóstico y localización de la ISR. Se inyecta 1 mcg/Kg de peso de CRH ovino y se determina ACTH y cortisol a las 2 horas. Normalmente, el cortisol sérico debe llegar a 20 µg/dl. En la ISR primaria hay aumento de la ACTH basal después de la administración del CRH. En la secundaria hay ACTH baja que no responde al CRH, y en la terciaria, la ACTH basal es baja con respuesta exagerada a CRH.

*Pruebas diagnósticas de imágenes.* La RX lateral de cráneo o la TC craneal pueden evidenciar invasión ósea o tumor hipofisario con calcificaciones como

ocurre en el craneofaringioma. La TC abdominal visualiza masas suprarrenales mayores de 1 cm y zonas calcificadas en enfermedad granulomatosa como la tuberculosis. La RM es más sensible y permite detectar imágenes en múltiples planos de alta resolución para tumores suprarrenales o cerebrales, metástasis a distancia e invasión vascular.

*Otras pruebas diagnósticas.* Si hay la presunción clínica de adrenalitis autoinmune se pueden detectar anticuerpos anticorteza suprarrenal por inmunofluorescencia.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRÓNICA SECUNDARIA

Puede ser consecuencia de hipopituitarismo, como en los casos de adenomas cromóforos de la hipófisis, necrosis *postpartum* de la hipófisis (síndrome de Sheehan), craneofaringiomas, tumores del tercer ventrículo, déficit aislado de la secreción de ACTH o, lo más frecuente, la suspensión brusca de tratamientos con corticosteroides, usados a dosis farmacológicas y por tiempo prolongado, la cual inhibe crónicamente el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las observadas en los casos de insuficiencia suprarrenal crónica primaria, aunque cuando se compromete la función global de la hipófisis se observan hallazgos clínicos superpuestos con déficit de gonadotropinas, hormona del crecimiento, TSH y T<sub>4</sub> L. En estos pacientes no se observan manifestaciones hidroelectrolíticas debido a que no hay carencia de aldosterona (su producción no depende de la ACTH) ni alteraciones de la pigmentación cutáneomucosa. Cuando se sospeche un tumor hipofisiario por cefalea o trastornos visuales debe practicarse una TC o RM del cráneo.

El síndrome de Cushing iatrogénico es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. Se origina por el uso prolongado y a dosis altas de corticosteroides sintéticos (prednisona, dexametasona o betametasona) en enfermedades como asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades alérgicas, linfomas y leucemias. La supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal origina después de un mes una insuficiencia suprarrenal relativa y la recuperación de la glándula puede tardar de 6 meses a un año, con el consiguiente riesgo de una crisis suprarrenal aguda. En los pacientes a quienes se suspenden bruscamente los corticosteroides pueden darse tres situaciones: un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda, un síndrome de supresión esteroidea y una reactivación de la enfermedad de base tratada. Estas tres entidades clínicas pueden confundirse o enmascarse entre sí, por lo que muchas veces

es necesario ofrecer una mínima dosis de mantenimiento de corticosteroides por un tiempo prudencial antes de suspender totalmente el tratamiento. El síndrome de supresión esteroidea se caracteriza por anorexia, náuseas, mialgias, artralgias, hipotensión ortostática, descamación de la piel, cefalea, malestar general y febrícula. Estas manifestaciones se desarrollan uno o dos días después de haber suspendido el medicamento y pueden persistir por dos a seis meses.

### INSUFICIENCIA CONGÉNITA EN LA PRODUCCIÓN DE CORTISOL

Se debe a un déficit congénito en la síntesis del cortisol por una deficiencia enzimática y la consiguiente hipersecreción de ACTH en un intento compensatorio y, luego, hiperplasia de las glándulas suprarrenales como respuesta al exceso de ACTH. Constituye el llamado *síndrome adrenogenital o hiperplasia adrenal congénita*. Los pacientes con un bloqueo parcial y un déficit de cortisol subclínico, llamada también forma no clásica o *hiperplasia adrenal congénita leve*, solamente son diagnosticados cuando se presentan anormalidades en la pubertad relacionadas con una alteración de la maduración sexual: pubertad retardada, amenorrea, hirsutismo, virilización e infantilismo sexual. En los varones hipospadia, criptorquidia, genitales ambiguos o precocidad puberal. Se han identificado 4 grupos según la enzima bloqueada en la cadena biosintética: bloqueo de la *21-hidroxilasa*, *11-beta-hidroxilasa*, *P450c, 3 beta-hidroxisteroide deshidrogenasa* y *17 alfa-hidroxilasa*. Es importante notar que los precursores hormonales previos al bloqueo enzimático se acumulan, lo cual sirve en cierta medida como guía diagnóstica.

**Bloqueo de la 21-hidroxilasa.** Es la deficiencia congénita de cortisol más frecuente; representa el 95% de todos los pacientes y se calcula un caso por cada 10.000 a 20.000 neonatos vivos. Tiene una base genética responsable de la deficiencia o defecto enzimático y se localiza en el cromosoma 6. Dependiendo del grado de inactivación enzimática se puede presentar tanto de forma clásica, en cuyo caso se observa virilización precoz en los varones y masculinización de los genitales externos en las hembras, además de la deficiencia de aldosterona que conduce a la pérdida de sal y depleción severa del volumen plasmático. Sin embargo, también se describe una forma no clásica, que es de aparición tardía (niñez o pubertad temprana) y de presentación clínica más leve, en la cual puede observarse virilización simple pero sin pérdida de sal.

**Bloqueo de la 11 beta-hidroxilasa.** El defecto enzimático se localiza en el cromosoma 8. Su frecuencia es menor de 1 por cada 100.000 nacidos vivos, lo que abarca entre el 5 al 8% de todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita.

La forma clásica es severa y cursa con hipertensión arterial, virilización temprana en los varones y, en las hembras, masculinización de los genitales externos y virilización. La forma no clásica tiene una presentación más tardía caracterizada por manifestaciones leves como pubertad prematura, oligomenorrea e hirsutismo, pero sin hipertensión arterial. Los niveles de la 11-deoxicorticosterona están elevados lo que sirve como referencia para el diagnóstico.

**Bloqueo de la enzima P450c (hiperplasia adrenal lipóide congénita).** Se trata de una forma severa aunque muy rara, de bloqueo de la enzima, que permite la conversión del colesterol en pregnenolona, por lo que se bloquea la síntesis de cortisol pero también de mineralocorticoides y de esteroides sexuales. Los recién nacidos masculinos presentan genitales externos de aspecto femenino y poca sobrevivencia por la insuficiencia adrenal completa.

**Bloqueo de la 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.** Abarca solo 1% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. Son recién nacidos con genitales externos de aspecto ambiguo y con pobre sobrevivencia. Se observa deficiencia de cortisol, aldosterona y pérdida de sal.

**Bloqueo de la 17 alfa-hidroxilasa.** El defecto enzimático se localiza en el cromosoma 10. Se caracteriza por cursar con hipertensión arterial e infantilismo sexual en las hembras. Existe un déficit del cortisol, estrógenos y andrógenos, así como excesiva producción de corticosterona y 11-deoxicorticosterona.

## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

En la crisis adrenal aguda, el cuadro clínico es dominado por un choque profundo y el diagnóstico debe ser considerado en todo paciente con un colapso circulatorio inexplicado. Los casos menos agudos se caracterizan por el rápido empeoramiento de una insuficiencia suprarrenal crónica en el contexto de alguna enfermedad intercurrente o estrés. Las manifestaciones clínicas consisten en anorexia, vómitos, diarrea, postración, dolores abdominales, hipotermia, a veces hipertermia, hipotensión arterial, choque, convulsiones, movimientos coreicos, coma y muerte. Los exámenes que orientan el diagnóstico son la hiponatremia, la hiperkalemia, hipoglicemia, linfocitosis y eosinofilia. La insuficiencia suprarrenal aguda puede ser desencadenada por sepsis, traumatismo o cirugía. Se puede originar por destrucción aguda hemorrágica de ambas glándulas suprarrenales. En niños se ve asociada a septicemia por *Pseudomonas* o Meningococo (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen), *H. Influenzae* tipo

B o neumococo. En los adultos, las enfermedades hemorrágicas o el tratamiento anticoagulante pueden ocasionar hemorragia bilateral. La hemorragia bilateral puede presentarse en el recién nacido por trauma durante el parto, así como en el embarazo. También puede presentarse hemorragia en la trombosis idiopática de la vena suprarrenal y como complicación de una venografía. Puede ocurrir en pacientes que tienen una reserva suprarrenal disminuida debido a medicamentos que pueden inhibir la síntesis de esteroides como el ketoconazol, o que incrementan el metabolismo esteroideo por aumento de la inducción microsomal hepática como la rifampicina, la fenitoína y el fenobarbital. Debe descartarse ISR en el paciente crítico, en choque que no responden a la administración de fluidos y catecolaminas, particularmente si presenta hallazgos clínicos de insuficiencia suprarrenal crónica. Otros síntomas son náuseas, vómitos y dolor abdominal, en estos casos debe plantearse ISR espontánea por hemorragia o trombosis. La hiponatremia importante produce delirio, coma y convulsiones, especialmente con niveles de sodio sérico inferiores a 120 mEq/litro, con pobre respuesta al tratamiento con soluciones salinas, si no se inicia reemplazo con glucocorticoides. Algunos pacientes que estaban recibiendo tratamiento con esteroides pueden no presentar hipotensión o deshidratación debido a la preservación de la secreción mineralocorticoide.

## HIPOALDOSTERONISMO AISLADO

Es una enfermedad que se caracteriza por un defecto en la producción de mineralocorticoides con biosíntesis intacta de los glucocorticoides. Existen dos tipos: el debido a una lesión estructural y enzimática de la zona glomerular de la suprarrenal y denominado hipoaldosteronismo hiporreninémico, ocasionado por una inadecuada producción de renina a nivel del aparato yuxtglomerular (nefropatía diabética, nefritis intersticial, glomeruloesclerosis, nefropatía por ácido úrico, intoxicación por plomo y antiinflamatorios no esteroides, como la indometacina). Por lo general, la insuficiencia es leve o de mediana intensidad, con hiperkalemia, expresión de un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los valores de cortisol son normales en sangre. En los casos en que la causa del hipoaldosteronismo reside en la zona glomerular, las cantidades de renina, por el contrario, están aumentadas, como sucede en la enfermedad de Addison.

## TRATAMIENTO

**Enfermedad de Addison.** Estos pacientes deben mantener la identificación de su enfermedad en una tarjeta o pulsera para ser bien atendidos en casos

de emergencia. El tratamiento consiste en el uso de la prednisona, 5 mg VO en la mañana y 2.5 mg en la tarde para simular los niveles fisiológicos de cortisol que el cuerpo requiere diariamente. También se puede usar el fosfato o acetato de dexametasona, 0.75 mg VO diarios; al parecer, esta bloquea mejor la hiperproducción de la ACTH y la propiomelanocortina, con la consecuente merma de la hiperpigmentación. Se debe agregar cloruro de sodio en tabletas, 4 g VO diarios, para contrarrestar el efecto hipotensor por la falta de mineralocorticoides. Una pérdida de peso es indicación de que se debe aumentar la cantidad de sal, y viceversa. Es conveniente controlar los efectos colaterales de los corticoesteroides de síntesis (ulcus gastroduodenal, hipertensión arterial, hiperglicemia o reactivación de una TBC). La disminución de la hiperpigmentación y la mejoría de la hipotensión son buenos indicadores de la efectividad del tratamiento. Medicamentos como el fenobarbital, la difenilhidantoína y la rifampicina aceleran la degradación de los corticosteroides, por lo que la dosis se debe aumentar en caso de asociarlos. A veces es necesario indicar mineralocorticoides como la fludrocortisona, 0.1 mg VO en las mañanas; se debe reducir la dosis a 0.05 mg VO OD en caso de aparecer hipertensión, edema y aumento de peso. Otro mineralocorticoide que se puede emplear ocasionalmente es el acetato de desoxicorticosterona (DOCA), 10 mg IM diarios.

**Insuficiencia suprarrenal crónica secundaria.** Se trata de igual manera que la enfermedad de Addison, pero no se indican mineralocorticoides porque no existe alteración en la excreción de la aldosterona. Sin embargo, y como frecuentemente existe un daño global de la hipófisis, es necesario corregir el déficit de las otras hormonas pituitarias tróficas como las gonadotropinas y TSH; en la práctica se hace con estrógenos y progestágenos en la mujer, andrógenos en los hombres y levotiroxina para ambos. Sin embargo, cuando se desee la ovulación es necesario emplear gonadotropinas. No debe corregirse el déficit tiroideo secundario con tiroxina hasta que el paciente no haya sido compensado de su carencia esteroidea.

**Insuficiencia córticosuprarrenal aguda (crisis adrenal aguda).** El tratamiento debe ser instalado mientras se confirme bioquímicamente la insuficiencia adrenal o se hagan investigaciones para precisar la causa. El diagnóstico de crisis adrenal se basa en la evaluación clínica. Previamente a la terapia sustitutiva, con corticoesteroides, se toma una muestra de sangre para hacer un perfil de laboratorio que incluye niveles de cortisol y ACTH. En primer lugar se debe corregir la hipovolemia severa con solución salina isotónica o

solución glucofisiológica 2 a 3 litros bajo PVC. Enseguida hidrocortisona, 100 mg EV cada 6 horas, y con esta dosis, la reposición de mineralocorticoide no es necesaria. En condiciones extremas puede estar indicado el uso de agentes vasoconstrictores como la dopamina. Además, es importante iniciar el tratamiento de la enfermedad de base que precipitó la crisis adrenal aguda cuando sea posible. Una vez estabilizado el paciente se procede a instruirle sobre su enfermedad y prepararle un régimen sustitutivo similar al descrito en la insuficiencia suprarrenal crónica.

**Síndrome adrenogenital (déficit congénito de cortisol y excesiva producción de andrógenos).** Es necesario corregir la carencia de cortisol e inhibir la exagerada secreción de ACTH. En este caso la prednisona se usa de manera inversa, se administra la mayor dosis en la tarde para suprimir el pico de ACTH que se presenta en las horas de la tarde-noche para entonces poder suprimir su efecto de hiperplasia sobre las suprarrenales. La dexametasona puede emplearse a dosis equivalentes (5 mg de prednisona equivalen a 0.75 mg de dexametasona). Los corticoesteroides controlan la producción excesiva de prehormonas androgénicas y a la vez mejoran las gonadotropinas que están inhibidas. El tratamiento sustitutivo debe ser administrado de por vida, siempre evaluando la dosis, para evitar el Cushing iatrogénico por exceso del corticoesteroide o el hiperandrogenismo por déficit del mismo y falta de supresión de la hipersecreción de ACTH. El acetato de ciproterona, un antagonista de la testosterona, se puede usar como medicación complementaria. Cuando existe un déficit de la aldosterona como en el bloqueo de la *21-hidroxilasa*, se indica la fludrocortisona, 0.05 a 0.1 mg VO OD, y se añade sal a la dieta. Las ambigüedades genitales se corrigen con cirugía plástica en base al cariotipo, el sexo adjudicado al paciente y su edad al ser diagnosticado.

**Insuficiencia suprarrenal crónica iatrogénica.** A todo paciente que recibe corticosteroides por tiempo prolongado es conveniente reducirle progresivamente la dosis del medicamento. No existe consenso sobre el mejor método para la disminución y destete de los corticosteroides, sin embargo, siempre se hace énfasis en la importancia de la lentitud dado el riesgo de precipitar una insuficiencia suprarrenal aguda iatrogénica. Se debe iniciar el programa de disminución tan pronto como las manifestaciones de la enfermedad que motivó su uso se encuentren razonablemente bien controladas. Se procede a administrar la dosis en una sola toma diaria, entre las 7 a 8 am. Si ha recibido

diariamente dosis altas se recomienda disminuirla gradualmente, por lo general, 5 mg cada 5-7 días hasta alcanzar una dosis diaria de 20 mg. Una vez alcanzada esta dosis se procede a instruir al paciente para usar la medicación en día alternos. El esquema más utilizado consiste en aumentar 5 mg la dosis de prednisona un día y disminuir 5 mg el día alterno hasta que el paciente tome la dosis total de prednisona correspondiente a 48 horas en un solo día y no tomar el medicamento el día alterno. Se debe tener en cuenta que el paciente puede tener cierto aumento del dolor o malestar el día que no toma el corticosteroide, pero se puede atenuar con tratamiento sintomático según el caso. Si el paciente tolera el uso de corticosteroide en días alternos por un período de un mes o más, tiene muchas probabilidades de dejar de usar el medicamento. Para eso se va disminuyendo progresivamente, por ej., la dosis de prednisona a 5 mg cada una a dos semanas hasta llegar a la dosis de 5 mg interdiaria, momento en el cual se suspende totalmente.

Un paciente que recibe corticosteroides a dosis farmacológicas por más de un mes de duración necesita de 5 a 10 días para recuperar la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En períodos mayores de un mes de tratamiento puede afirmarse que el paciente es portador de una insuficiencia suprarrenal relativa que puede prolongarse por más de un año después del cese del tratamiento, por lo que debe recibir corticosteroides de reemplazo durante situaciones de estrés como infecciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas y extracciones dentarias. Varios estudios han evidenciado que no se presentan eventos adversos si los pacientes mantenían las dosis habituales de glucocorticoides durante el período perioperatorio. Pero se recomienda que en caso de procesos febriles agudos y procedimientos quirúrgicos menores se doble la dosis habitual de esteroides durante tres días. En casos de politraumatismos o cirugía mayor se recomienda administrar hidrocortisona 50 mg EV, cada 6 horas, por un período de tres días. El riesgo de usar estas altas dosis de glucocorticoides por corto tiempo es mínimo y la dosis puede disminuirse rápidamente (20% a 30% diariamente) una vez que pase el evento estresante.

**Hipoaldosteronismo aislado.** El tratamiento consiste en suministrar la fludrocortisona, en dosis superiores a las fisiológicas, 0,1-0,15 mg VO OD por tiempo prolongado, con lo que se obtiene una mejoría de la hiperkalemia y de la acidosis metabólica.

## REFERENCIAS

- ARLT W. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361:1881
- BASCETTI R. Chronic fatigue syndrome: a form of Addison's disease. *J Intern Med*. 2000; 247: 737-739.
- BORNSTEIN S. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360:2328-39.
- DEBONO M ET AL. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:221.
- DORIN R. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann intern Med*. 2003; 139:194.
- TEN S. Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*; 2001; 86:2909.
- TRAPP C, ET AL. Congenital adrenal hiperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Obes*. 2011; 18(3): 166-170.
- JOINT WORKING GROUP. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9): 4048-4053.

# DIABETES INSÍPIDA

Agustín Caraballo

## INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) o poliuria sin azúcar, es un defecto parcial o total de la hormona antidiurética (HAD) o vasopresina (AVP) por alteración de los sitios de producción (hipotálamo) o de la neurohipófisis denominada DI *neurohipofisaria* o *central*, para diferenciarla de la *nefrógena* o *periférica*, donde la alteración radica en el sitio de acción de la AVP (receptores  $V_2$ ) en el túbulo contorneado distal con parcial o total respuesta a la acción de esta hormona. Cualquiera que sea la causa se produce una marcada reducción de la concentración de la orina por falla en la reabsorción del agua y, en consecuencia, una diuresis que oscila entre 5 y 20 litros diarios (3 a 10 veces más de lo normal). En la nefrógena, la poliuria no suele sobrepasar de 5 litros diarios.

La *diabetes insípida neurohipofisaria* es idiopática en el 50% de los casos; en un número escaso es de origen genético (mutación de la región codificadora del gen de la AVP-neurofisina II) y mayormente es secundaria a trastornos adquiridos: traumatismos craneoencefálicos o intervenciones quirúrgicas sobre la hipófisis; *tumores*: linfomas, cráneo-faringioma, pinealomas, metástasis, quistes, granulomas y tesaurismosis; *infecciosas*: encefalitis, meningitis y tuberculosis; *inflamatorias*: sarcoidosis e histiocitosis; *degenerativas*, por defecto en la irrigación sanguínea y, finalmente, por *medicamentos* como la difenilhidantoína, que inhibe la secreción de AVP.

La *diabetes insípida nefrógena* puede ser *congénita*, en varones, ligada al cromosoma X por mutaciones del gen del receptor  $V_2$  o del gen AQP2 de la AVP que dan como resultado defectos en la absorción de agua en los TCD y colectores de la nefrona. Puede ser *adquirida*: insuficiencia renal crónica, pielonefritis crónica, riñones poliquísticos, hipokalemia severa, hipercalcemia, necrosis papilar, nefropatías medulares, mieloma múltiple, amiloidosis y medicamentos como carbonato de litio, demeclociclina, metoxiflurano, anfotericina B y AINES.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se caracteriza por poliuria importante, nicturia y enuresis en los niños. La polidipsia es incontrolable y la suspensión de líquidos no suprime la poliuria, que permanece hasta llevar al paciente a la deshidratación severa con fiebre, delirio y colapso circulatorio. Otro síntoma importante es el estreñimiento pertinaz. El diagnóstico diferencial debe ser hecho con otras enfermedades que produzcan poliuria y polidipsia: diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hipoaldosteronismo, uso de diuréticos y la polidipsia de origen psicógeno.

## DIAGNÓSTICO

1. Densidad urinaria. Es persistentemente baja, de 1.001 a 1.005 (VN: = 1.001 a 1.030)
2. Osmolaridad de la orina menor de 200 (VN = 700 a 1400 mosmol/Kg de agua)
3. Osmolaridad del plasma > de 310 a 320 mosmol/Kg (VN= 285-295 mosmol/Kg de agua)
4. Rx del cráneo, TC y RN cerebral para descartar lesiones o malformaciones de la región hipotámo-hipofisaria
5. Prueba de privación de agua. Se debe hacer con el paciente hospitalizado, con vigilancia estricta para no permitir el consumo agua y evitar el colapso por deshidratación importante. Se recomienda seguir los siguientes pasos:
  - a. Medir el volumen y densidad urinaria, preferiblemente cada hora, la osmolaridad del plasma y orina y el sodio sérico
  - b. Pesar al paciente cada hora. La prueba tiene valor si el peso del paciente desciende un 2% (aproximadamente 1.35 a 2.25 Kg en 3 horas) y hay cambios de la osmolaridad plasmática y urinaria del 30%. Se debe suspender la prueba si hay pérdida de peso corporal mayor del 3%.
  - c. A las 3 horas, administrar desmopresina 0.03 µg/Kg SC o EV y medir nuevamente (a la hora) los valores de osmolaridad en la orina y el plasma. Para precisar la respuesta de la vasopresina a esta prueba se recomienda medir los niveles plasmáticos de AVP antes y después de la privación de agua. Los resultados que se pueden obtener son los siguientes:

**Personas normales.** La poliuria disminuye, la densidad urinaria se eleva a valores de 1018 a 1020, la osmolaridad urinaria aumenta entre 900 y 1200 mosmol/Kg y la del plasma se mantiene entre 280 y 290 mosm/Kg. Con la administración de desmopresina no se producen cambios trascendentales en estas cifras.

**Diabetes insípida neurohipofisaria.** Con la privación de agua, la densidad urinaria permanece por debajo de 1.010, no aumenta la osmolaridad urinaria, raras veces supera los 200 mosmol/Kg y la osmolaridad del plasma puede llegar hasta 320 mosmol/Kg con manifestaciones de una encefalopatía hipertónica. Cuando la afección es parcial, la osmolaridad urinaria no es tan baja, pero nunca alcanza valores similares a los de las personas normales, aunque pueden llegar a 500 mosmol/Kg. Al inyectar a estos pacientes desmopresina disminuye la poliuria; la densidad y la osmolaridad urinaria aumentan en forma notable (entre 1015 y 1018 y, sobre 300 mosm/Kg respectivamente) y la osmolaridad del plasma desciende a valores cerca de lo normal.

**Diabetes insípida nefrógena.** Durante la privación de agua no disminuye la poliuria, la densidad urinaria permanece por debajo de 1.010, la osmolaridad, entre 100 y 200 mosm/Kg, y la osmolaridad plasmática entre 310 y mosm/Kg 320. Con la inyección de desmopresina no se producen cambios sustanciales en estos parámetros.

**Polidipsia psicógena.** Cuando es de larga data pueden producirse alteraciones funcionales en el gradiente osmótico medular renal y cierto grado de supresión de la liberación de la VPH, con osmolaridad plasmática normal o ligeramente disminuida y orinas muy diluidas. Al someter estas personas a la prueba de la supresión de agua, los valores plasmáticos de VPH pueden aumentar a cifras normales, pero la osmolaridad de la orina permanece temporalmente subnormal y se elevan con la inyección de desmopresina.

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA NEUROHIPOFISARIA

**Agua.** Es considerada un elemento terapéutico muy importante en la diabetes insípida, la cual debe ser tomada en suficiente cantidad para neutralizar las consecuencias de su pérdida. Además, tiene la ventaja de su fácil uso.

**DDAVP(1-desamino-8-D-arginina-vasopresina)** o acetato de desmopresina. Posee mayor acción antidiurética, menos efectos secundarios y es de acción prolongada. Su acción comienza a los 30 o 60 minutos y dura 12 a 24 horas. La dosis del *spray* nasal es de 10 a 20 µg cada 8-12 horas; por vía oral oscila entre 100-400 µg VO BID o TID; y por vía subcutánea 1-2 µg OD o BID.

**Pitresina acuosa (AVP).** Solo se usa como prueba diagnóstica o en traumatismos craneales y cirugía de hipófisis; particularmente cuando la poliuria es notable. La dosis es de 0.5 a 2 U EV cada 4 a 6 horas o 5 a 10 U IM cada 4 horas.

**Hidroclorotiazida.** Reduce la poliuria en pacientes con diabetes insípida, tanto de origen central como nefrógena. El diurético, al producir la contracción del volumen extracelular, reduce el índice de filtración glomerular y aumenta la reabsorción tubular de agua con la consiguiente reducción del volumen de orina. Cuando se indica, debe acompañarse de una dieta hiposódica porque el exceso de sal disminuye su acción. Como efectos secundarios, hipokalemia e hiperuricemia. La dosis es de 50 a 100 mg VO diarios y se puede asociar la amilorida como ahorrador de potasio a la dosis de 5 a 30 mg VO diarios.

**Clorpropamida.** Sulfonilurea, que estimula la *adenilciclasa* de la médula renal e inhibe la *prostaglandinasintetasa* y la *fosfodiesterasa* renal, lo cual se traduce en el aumento de la acción de AVP y la reabsorción de agua en el TCD, además de estimular la producción de AVP. Puede producir hipoglicemia e hiponatremia y, obviamente, es solo efectiva en la diabetes insípida de origen central incompleta. Se puede asociar a la hidroclorotiazida y al clofibrato. La dosis es de 125 a 500 mg VO diarios y el efecto comienza a las 24 horas y es máximo a los 3 días.

**Clofibrato.** Es un hipolipemiante con efecto antidiurético al estimular la liberación residual de la AVP, por lo que es efectivo en la diabetes insípida central incompleta. Puede producir miositis, síntomas gastrointestinales y elevación de enzimas hepáticas. La dosis es de 500 mg VO cada 12 horas.

**Carbamazepina.** Se usa en la diabetes insípida central incompleta; su acción es semejante al clofibrato; puede producir alteraciones hematológicas. Se puede combinar con la clorpropamida y la hidroclorotiazida. La dosis es de 200 mg VO cada 12 horas.

**Indometacina.** En el túbulo colector renal, las prostaglandinas inhiben el efecto hidrosmótico de la AVP; por tanto, el bloqueo de la acción de prostaglandinas por intermedio de la indometacina mejora la habilidad de la hormona de concentrar la orina. Puede combinarse con la hidroclorotiazida y el DDAVP en la diabetes insípida nefrógena.

## TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA

En la diabetes insípida nefrónica, idiopática o familiar, cuando la poliuria y polidipsia son muy marcadas, la sintomatología mejora con la restricción moderada de proteínas y sodio en la dieta; además, se puede añadir la hidroclorotiazida. Cuando es debida a hipokalemia, hipercalcemia o a la administración de medicamentos es necesario corregir estas causas. En pacientes deprimidos, en los cuales no se puede suspender el litio, debe evitarse la hidroclorotiazida, ya que aumenta la toxicidad del litio y este potencia la pérdida de potasio, de tal manera que estos casos deben manejarse solo con amilorida, restricción de proteínas y sodio, así como con libre ingestión de agua.

## REFERENCIAS

- BICHET D. Vasopressin receptor mutations in nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol.* 2008;28: 245.
- CHRISTENSEN JH, RITTIG S: Familial neurohypofyseal diabetes insipidus- update. *Semin Nephrol.* 2006; 26: 209.
- MELMED S. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Saunders 2011.
- CATALÀ-BAUSET M, GILSANZ-PERAL A, TORTOSA-HENZI F, ET AL. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(1):23-33.
- SHAPIRO M, WEISS JP. Diabetes Insipidus: A Review. *J Diabetes Metab.* 2012, S:8.
- DI LORGI N, NAPOLI N, ALLEGRI AEM, ET AL. Diabetes Insípida-Diagnóstico y Manejo. *Horm Res Paedia.* 2012; 77:69-84.



# OBESIDAD

*María del Pilar Mateo de M.*

## INTRODUCCIÓN

La obesidad consiste en el aumento de la grasa corporal secundaria a un balance energético positivo y, como consecuencia, un aumento del peso corporal. Para que se desarrolle la obesidad debe existir un potencial genético que la induzca (20-80%), asociado a factores conductuales del medio ambiente o epigenética (20-80%). La obesidad ha alcanzado cifras de epidemia mundial durante los últimos 30 años. La IOTF (International Obesity Task Force) estimó para el 2010 que más de un billón de adultos presenta sobrepeso y alrededor de 600 millones de ellos son obesos. En el ámbito mundial, 200 millones de niños en edad escolar tienen sobrepeso y 40-50 millones son obesos. En la Unión Europea 60% de los adultos y más de 20% de los niños en edad escolar presentan obesidad o sobrepeso. La OMS, en el 2002 incluyó la obesidad entre los 10 riesgos principales para la salud.

El número de células adiposas (adipocitos) puede aumentar (hiperplasia) 3 a 5 veces cuando la obesidad se presenta en la niñez y adolescencia. Por el contrario, cuando se desarrolla en el adulto ocurre agrandamiento (hipertrofia) de las células adiposas, las cuales se adaptan para almacenar ácidos grasos bajo la forma de triglicéridos; a esta se le denomina “obesidad hipertrófica,” caracterizada por una distribución central o androide del tejido adiposo.

La obesidad se asocia frecuentemente con trastornos metabólicos como intolerancia a la glucosa y dislipidemias, hipertensión arterial y enfermedad coronaria. Estas alteraciones se deben a que la célula adiposa hipertrófica segrega más péptidos y metabolitos como la interleukina 6 (IL-6), resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), leptina y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), excepto la adiponectina, cuya secreción disminuye. La leptina y la adiponectina favorecen la acción de la insulina, mientras que la resistina, el TNF alfa y la IL-6 interfieren con su acción y, por consiguiente, con su “resistencia a la insulina”.

Una de las formas de medir el grado de obesidad es mediante el “índice de obesidad” con un compás calibrador que mide el grosor del pliegue cutáneo. En el hombre se examina por debajo de la escápula (la obesidad es leve si el espesor del pliegue es de 1,5 a 2 cm, mediana 2 a 2,5 cm y severa mayor de 2,5 cm). En las mujeres se mide en la parte posterior del brazo, por encima del codo (obesidad leve 2 a 2,5 cm, mediana 2,5 a 3 cm y severa mayor de 3 cm).

El “índice de masa corporal” (IMC) o índice de Quetelet, mide el grado de obesidad y sobrepeso, es universalmente aceptada y correlaciona la estatura con el peso del individuo; se calcula con la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso en Kg} / \text{Talla}^2 \text{ en metros}$ . A mayor IMC, más riesgo de comorbilidad (Tabla 61).

TABLA 61. IMC (INTERNACIONAL OBESITY TASK FORCE-OMS)

CLASIFICACIÓN	IMC	RIESGODECOMORBILIDAD
Bajo peso	<18,5	Levemente aumentado
Delgadez severa	<16	
Delgadez moderada	16-16.99	
Delgadez leve	17-18.49	
Rango normal	18,5-24.9	Promedio
Sobrepeso	>25	Levemente aumentado
Pre obeso	25-29.9	
<b>Obesidad</b>		
Grado I	30-34.9	Moderado
Grado II	35-39.9	Severo
Grado III	≥ 40	Muy severo

En adultos >18 años, estos valores son independientes de la edad y sexo. Para la población asiática, un IMC >28 se considera obesidad. Debido a que la fórmula para determinar el IMC no toma en cuenta el sexo, la edad, ni la contextura; para afinar el peso real se debe recurrir al *factor de IMC* (Tabla 62).

TABLA 62. FACTOR DE IMC

<b>MUJERES</b>					
<b>CONTEXTURA</b>	<25años	25-34 años	35-44 años	45-54años	>54 años
Ligera	19	20	21	22	23
Mediana	20	21	22	23	24
Gruesa	21	22	23	24	25
<b>HOMBRES</b>					
<b>CONTEXTURA</b>	<25años	25-34 años	35-44 años	45-54años	>54 años
Ligera	20	21	22	23	24
Mediana	21	22	23	24	25
Gruesa	22	23	24	25	26

La contextura corporal se calcula con la talla en cm/perímetro de la muñeca (Tabla 63).

TABLA 63. CONTEXTURA CORPORAL

	MUJERES	HOMBRES
Ligera	>10.4	>11
Mediana	9.6-10.4	10,1-11
Gruesa	<9,6	<10.1

Por ej., para una mujer de 28 años de contextura mediana, su factor de IMC es 21, por tanto, si mide 1,59 lo elevamos al cuadrado ( $1,59 \times 1,59$ ), lo cual nos da 2,52, y al multiplicarlo por 21 resulta que 53 es su peso exacto para su talla, sexo, edad y contextura. Una forma práctica de medir la contextura corporal, aunque menos exacta, consiste en hacer que el paciente rodee su muñeca con la otra mano en forma de pinza con los dedos pulgar y mayor. Si no logra tocarse los extremos de los dedos se considera de contextura grande; si los toca y quedan ajustados a su muñeca será de contextura mediana, y si quedara holgura entre la muñeca y los dedos se dice que es de contextura pequeña.

La medida de la circunferencia abdominal es la alternativa clínica más práctica y universal para evaluar la grasa visceral y el mejor indicador de riesgo cardiovascular que el IMC, y según la OMS, para hombres no debe ser mayor de 102 cm y para mujeres de 88 cm. Se mide con una cinta métrica colocada horizontalmente a la altura de la cresta ilíaca anterosuperior. Seguir la disminución de la circunferencia abdominal es una buena manera de evaluar el progreso de la pérdida de peso. La actividad física puede enlentecer la disminución de la masa muscular y la pérdida de peso, pero la grasa continúa movilizándose, de manera que la medida de la circunferencia abdominal ayuda a evaluar esta circunstancia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes obesos consultan por razones estéticas, depresión, ansiedad o manifestaciones de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Es importante averiguar antecedentes familiares de obesidad, cuáles son las expectativas del paciente y su grado de motivación y comorbilidades relacionadas con la obesidad. Las consecuencias de la obesidad y su riesgo relativo de problemas de salud (OMS, International Obesity Task Force) son las siguientes (Tabla 64).

TABLA 64. CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD RIESGO RELATIVO DE PROBLEMAS DE SALUD RELACIONADOS CON LA OBESIDAD

<b>Muy aumentado</b>	<b>Moderadamente aumentado</b>	<b>Levemente aumentado</b>
Colecistopatía litiásica	Hipertensión arterial	Anormalidades hormonales
Dislipidemia	Osteoartritis	Ovario poliquístico
Insulinorresistencia/DMT2	Hiperuricemia y gota	Alteración de la fertilidad
Apnea del sueño	Depresión	Dolores lumbares
Cardiopatía isquémica		Carcinoma de mama
Enf. cerebrovascular		Carcinoma de endometrio
Carcinoma de colon		Carcinoma de próstata

*Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)*. El 80% de los pacientes con DMT2 se asocia a obesidad. De igual manera, el riesgo de desarrollar DMT2 depende del grado y duración de la obesidad y la circunferencia abdominal. También la obesidad está relacionada con alteración de la tolerancia a la glucosa,

insulinorresistencia e hiperinsulinemia (esta aparece siempre antes de la hiperglicemia sostenida). El mecanismo no es bien conocido, pero se considera que interactúan varios factores como ácidos grasos libres, factor de necrosis tumoral, patrón de distribución de la grasa y anomalías genéticas.

Índice de masa corporal. El IMC y la ganancia de peso desde los 18 años contribuyen a desarrollar factores de riesgo, fundamentalmente hipertensión arterial y dislipidemia; igualmente, es un predictor de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, cáncer, osteoartritis, diabetes mellitus, colecistopatía litiásica y riesgo de muerte. Un IMC entre 27-28 condiciona un riesgo relativo de 1.75 para enfermedad cerebro-vascular, y si es de 32, un RR de 2,37. Un IMC > 29 genera un riesgo relativo de 3,3 para enfermedad coronaria. Por el aumento de un Kg de peso corporal, el riesgo de enfermedad coronaria aumenta 1 a 1,5%.

*Hipertensión arterial.* Existe relación entre HTA y obesidad. Se atribuye un RR de 3 para HTA en hombres con IMC  $\geq 30$  y de 2.9 para HTA en hombres con sobrepeso entre 20-75 años; sin embargo, es más notable (RR de 5,6) entre 24-45 años. Una circunferencia abdominal  $\geq 102$  cm en hombres y 88 cm en mujeres tiene un RR (mayor que la obesidad generalizada) de desarrollar HTA, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, cor pulmonare, cardiomiopatía asociada a la obesidad, aterosclerosis acelerada e hipertensión pulmonar asociada a la obesidad

*Dislipidemia.* Se ha comprobado un RR de 2.1 de hipercolesterolemia en personas con sobrepeso entre 20-45 años de edad. El aumento de los triglicéridos y disminución de la HDL incrementan el riesgo de aterosclerosis.

*Cáncer.* Existe relación entre el aumento del IMC y el cáncer (mama, colon, endometrio, riñón, vesícula biliar, próstata, esófago, hígado, páncreas, y cuello uterino). Se ha demostrado que los carcinomas de mama, colon y próstata en obesos son de peor pronóstico y con mayor porcentaje de metástasis, crecimiento tumoral, recurrencias y mortalidad.

*Enfermedad gastrointestinal.* Existe asociación entre obesidad y reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, esofagitis y retardo en el vaciamiento gástrico. Además, aumenta la incidencia de litiasis vesicular, hígado graso no alcohólico con aumento de las aminotransferasas; esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática (7-16%).

*Enfermedad pulmonar.* Los síndromes más vistos en obesos son la apnea obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación alveolar (síndrome de Pickwick), además de una mayor predisposición a infecciones respiratorias y

asma bronquial. La embolia pulmonar ocurre con más frecuencia en obesos debido a una disminución de la actividad física y el sedentarismo.

*Enfermedad músculoesquelética.* La osteoartritis de las rodillas y tobillos se asocia con trauma por exceso de peso. Ha sido demostrado que al descender un IMC de 2 kg/m<sup>2</sup> en 10 años disminuye la osteoartritis en un 50%.

*Complicaciones reproductivas.* Existe mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, hipertensión arterial relacionada con el embarazo, macrosomía fetal y distocia pélvica. La infertilidad e hirsutismo son más comunes en obesos debido a la poca capacidad del tejido adiposo de aromatizar andrógenos a estradiol. El síndrome de ovarios poliquísticos se asocia a la obesidad y una pequeña pérdida de peso incrementa la fertilidad en estas pacientes.

*Otras complicaciones.* La obesidad grado III (IMC >40) está asociada a hiperuricemia y gota, várices en miembros inferiores, linfedema, úlceras de piel, trombosis venosa profunda, depresión, reducción de la calidad de vida, más divorcios (hombres) o nunca se casan (mujeres). El obeso tiende a ser estigmatizado socialmente.

*Mortalidad.* En USA se atribuyen entre 280.000 y 325.000 muertes anualmente asociadas a la obesidad; más del 80% ocurre con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. El riesgo de muerte es más elevado con un IMC ≥ 40, y para las mujeres en esta categoría, el riesgo de morir es de 2,5 veces más alto que el de las que se ubicaban en el rango de IMC más bajo. La mortalidad disminuye en mujeres que pierden 15% del peso. La pérdida de peso de 5-9 Kg en individuos obesos reduce en 20% la mortalidad por todas las causas, 40-50% la mortalidad relacionada con cáncer y 30-40% las muertes relacionadas con diabetes mellitus.

## TRATAMIENTO

**TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.** Este tratamiento se basa en el ejercicio físico, la dieta y psicoterapia. Veamos cada uno de ellos.

**Ejercicio físico.** El ejercicio regular es la primera recomendación para reducir peso corporal. Debe introducirse de manera gradual y bajo supervisión médica; los beneficios cardiovasculares se ven a largo plazo. Su mayor efecto es el aumento del gasto calórico, por lo que es necesario mantener la terapia dietética. En los pacientes que pierden peso, el índice metabólico

disminuye “paradójicamente” como respuesta a la inanición, el ejercicio contrarresta esta respuesta. Antes de elegir un régimen de ejercicio debe practicarse una evaluación clínica minuciosa en búsqueda de alteraciones cardiovasculares, pulmonares y músculoesqueléticas que impliquen algún riesgo. La actividad física debe ser progresiva y por lo menos de 60 minutos tres veces a la semana, 45 minutos interdiario o 20-30 minutos de caminata rápida diaria; es preferible el ejercicio aeróbico porque aumenta la captación muscular de oxígeno.

**Dieta.** Reducir la ingesta calórica y adecuarla al gasto energético de cada persona es la piedra angular del tratamiento de la obesidad. Los programas de mayor éxito utilizan un método multidisciplinario con dietas hipocalóricas, modificación de la conducta, apoyo social y ejercicio. El gasto energético total esta dado por el metabolismo basal en un 70% (este se relaciona con la masa magra libre de grasa); un 15% por la termogénesis obligatoria o facultativa y un 15% por el ejercicio. Una dieta hipocalórica con base en el peso ideal incluye los mismos principios aplicados a las personas sanas no obesas: 15-20% de proteínas (3/4 partes de origen animal), que equivale a 1-1,5 g/kg/peso ideal (3 g/Kg/peso ideal en embarazadas); 25-30% de grasas (con una relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados >10) y 50-60% de carbohidratos complejos, ricos en fibra. Para calcular el peso ideal existen varias fórmulas.

Fórmula de Broca:  $\text{Peso ideal en kg} = \text{Talla en cm} - 100$

Fórmula de Lorenz:  $\text{Peso ideal en kg} = \text{Talla} - 100 - (\text{Talla en cm} - 150) / 4$

Fórmula con edad incluida:  $\text{Peso ideal kg} = \text{Talla en cm} - 100 + \text{edad} / 4 \times 0.9$

Nutricionistas usan:  $\text{Peso ideal mujeres Kg} = (\text{Talla} - 152) \times 0.80 + (45,4)$  y  $\text{peso ideal hombres Kg} = (\text{Talla} - 152) \times 1,08 + (48)$

Según el IMC se indican 15-20 calorías x kg de peso ideal si hay obesidad  
20-25 calorías x kg de peso ideal si hay sobrepeso  
25-30 calorías x kg de peso ideal en personas con peso normal.

No tienen ventajas las dietas que restringen carbohidratos porque producen cetosis (los cuerpos cetónicos tienen acción central anorexígena). Las que usan grandes cantidades de proteínas, pueden condicionar muerte súbita por arritmias.

Mayor cantidad de grasas genera hipercolesterolemia o dietas que recomiendan empíricamente la ingestión de un solo alimento a la vez. Las fórmulas de bajas calorías (800 Kcal/día) de alta calidad nutritiva producen una pérdida rápida de peso, pero no deben usarse por más de 6 semanas.

**Psicoterapia.** Los pacientes que no son capaces de modificar sus hábitos alimenticios ni seguir las estrategias recomendadas por el médico se benefician con la psicoterapia. El objetivo es ayudarlos a modificar sus hábitos de pensamiento, actividad física e ingestión de alimentos que los predisponen a la obesidad. Deben ser instruidos sobre el valor energético de cada alimento, por muy pequeño que les parezca y, sobre la actividad física, factores que frecuentemente son subestimados. Los pacientes deben aprender a identificar y corregir los pensamientos de autodevaluación y desánimo en el intento de corregir su obesidad.

**TRATAMIENTO FARMACÓLOGICO.** Existe evidencia de que el uso racional de drogas para reducir peso (orlistat, lorcaserin, fentermina, topiramato, zonisamide, dietilpropion, fluoxetina, sertralina y glucagon like péptido-1) favorecen la pérdida de peso cuando son administradas en combinación con la dieta, cambios conductuales y ejercicio.

**Medicamentos utilizados para la supresión del apetito.** La medicación para la pérdida de peso debe ser indicada cuando los métodos no farmacológicos han fallado, IMC > de 30 o mayor de 27 cuando existe obesidad, diabetes mellitus, HTA o apnea del sueño. Los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento a largo plazo son el orlistat (para adolescentes y adultos), el lorcaserin solo para adultos y la combinación de fentermina y topiramato de liberación prolongada. Sin embargo, dado que la obesidad es una condición médica crónica, es necesario asociar estas drogas al ejercicio, dieta y psicoterapia para obtener cambios en la conducta que hagan posible mantener la pérdida de peso.

**Inhibidores de la lipasa.** El tetrahidrolipstatin (orlistat) es un inhibidor de la *lipasa* pancreática en el intestino, inhibe la digestión y absorción del 30% de las grasas ingeridas con la dieta, inclusive la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), las cuales deben reponerse simultáneamente. Esta aprobado para la pérdida de peso en mayores de 12 años y adultos a largo plazo. Los efectos secundarios son aumento del número de evacuaciones que pueden ser blandas, líquidas, aceitosas y, urgencia e incontinencia fecal, además de flatulencia, dolor abdominal, dispepsia y elevación de las aminotransferasas. Es

recomendable insistir al paciente en que debe reducir la ingesta de grasa para evitar la esteatorrea. La dosis es de 360 mg/día VO.

**Lorcaserina.** Provoca pérdida del apetito mediante una acción agonista sobre los receptores de la *serotonina* del tipo *5-HT<sub>2C</sub>*, situados en el SNC, lo cual ocasiona sensación de saciedad. En el 2012 fue aprobado por la *FDA*, solo para pacientes con  $IMC \geq$  de 30, o mayor de 27 que presenten comorbilidades. Los efectos colaterales son cefalea (18%), infecciones de tracto respiratorio superior, nasofaringitis, *sinusitis* y náuseas. Se desconocen sus efectos a largo plazo. La dosis es de 10 mg VO BID.

**Fentermina.** Es una amina simpaticomimética del grupo de las betafenetilaminas. Esta aprobada para el tratamiento de la obesidad a corto plazo (3 meses). Los efectos colaterales son palpitations, taquicardia, elevación de la presión sanguínea, efectos sobre el SNC y gastrointestinales. La dosis es de 30 mg/día.

**Topiramato y zonisamida.** Ambos están aprobados por la *FDA* como anticonvulsivantes. El topiramato tiene efecto antidepresivo y favorece la pérdida de peso; la dosis es de 200 mg/día VO. El zonisamida suprime el apetito con pérdida de peso importante en 4 meses; la dosis es de 100-600 mg/día VO.

**Fentermina-topiramato.** Esta combinación fue aprobada por la *FDA* para la obesidad en adultos y a largo plazo. Los efectos secundarios son taquicardia, temblor, insomnio, boca seca y constipación.

**Dietilpropion.** Es un agente simpaticomimético, parecido a la fentermina, usado para la pérdida de peso por cortos períodos de tiempo. Tiene una estructura similar al bupropión (aprobado como antidepresivo, para reducir el hábito de fumar y el peso). Los efectos colaterales del dietilpropion son similares a las anfetaminas como estimulación del SNC, escalofríos, cefalea, insomnio, incremento de la presión sanguínea, palpitations, taquicardia, síntomas gastrointestinales y exantema. La dosis es de 75 mg/ VO día.

**Fluoxetina y sertralina.** Son inhibidores de la recaptación de serotonina aprobados para el tratamiento de la depresión; a partir del año 1990 se han usado para la pérdida de peso. Los efectos secundarios reportados son nerviosismo, sudoración, temblor, náuseas, vómitos, hipersomnia, somnolencia o insomnio y diarrea. La dosis de fluoxetina es de 20 mg/día VO y de sertralina 50-100 mg/día VO.

**GLP-1(Glucagon like péptido-1).** La GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito e ingesta de alimentos. El efecto sobre la ingesta de alimentos y la saciedad está preservado en sujetos obesos, de manera que la GLP-1 puede tener un potencial terapéutico. Los análogos de GLP-1 producen una moderada pérdida de peso,

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.** La cirugía bariátrica es actualmente reconocida como una excelente vía para reducir peso corporal, asociada a cambios radicales de los hábitos higiénico-dietéticos. No es una cura definitiva para la obesidad ni se puede garantizar la disminución de peso a largo plazo. Se debe considerar cuando el IMC es  $\geq 40$ , o de 35-39.9 si existen comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial. Este procedimiento puede producir una pérdida de peso de hasta del 50%, se puede mantener hasta por 10 años y mejora las comorbilidades. Las contraindicaciones de la cirugía bariátrica incluyen el abuso de drogas ilícitas, incapacidad del paciente para adaptarse o seguir el tratamiento médico e higiénico-dietético y desórdenes psiquiátricos (esquizofrenia, personalidad *borderline* o límite y depresión incontrolada). Existe una gran variedad de procedimientos como *bypass* gástrico, gastroplastia, banda gástrica ajustable por laparoscopia, gastroplastia con banda vertical, que difieren ampliamente en eficacia, eventos adversos (20%) y mortalidad (1%). En el postoperatorio ocurren infecciones de la herida operatoria, embolismo pulmonar, desequilibrio hidroelectrolítico, hemorragias digestivas e insuficiencia renal aguda. A largo plazo pueden aparecer diarreas, hipocalcemia, litiasis renal, anemia, artritis, necrosis hepática y desnutrición.

## REFERENCIAS

- ANDERSON JW, JHAVERI MA. Reductions in medications with substantial weight loss with behavioral intervention. *Curr Clin Pharmacol.* 2010; 5(4): 232-8. [Medline].
- BRAY G, WILSON J. In the clinic: Obesity. *Ann Intern Med.* 2008; 149: ITC4-2 - ITC4-14.
- DAGENAIS G. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2005; 149:p. 54-60.
- EVALUATION AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS. U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/> 2012.

- FDA APPROVES WEIGHT-MANAGEMENT DRUG QSYMIA. AVAILABLE at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>.
- FDA EXPANDS WARNING TO CONSUMERS ABOUT TAINTED WEIGHT LOSS PILLS. US Food and Drug Administration. January 8, 2009. Available at <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2008/ucm116998.htm>
- FIDLER MC, SANCHEZ M, RAETHER B, WEISSMAN NJ, SMITH SR, SHANAHAN WR, ET AL. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10): 3067-77. [Medline]
- FREEMAN E, FLETCHER R, COLLINS CE, ET AL. Preventing and treating childhood obesity: time to target fathers. *Int J Obes.* 2012; 36(1): 12-5. [Medline].
- JIAO L, BERRINGTON DE GONZALEZ A, HARTGE P, PFEIFFER RM, PARK Y, FREEDMAN DM, ET AL. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control.* Aug 2010;21(8):p.1305-14. [Medline]
- LI C, FORD ES, ZHAO G, CROFT JB, BALLUZ LS, MOKDAD AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med.* Jul 2010; 51(1):p.18-23. [Medline]
- LOSINA E, WALENSKY RP, REICHMANN WM, HOLT HL, GERLOVIN H, SOLOMON DH, ET AL. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med.* 2011; 154 (4): 217-26. [Medline].
- MAGGARD M. Meta-analysis: Surgical Treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 547-559.
- MOYER V. Screening for and management of obesity in adults. *Ann Intern Med* 2012; 157: p. 373-378.
- VILLARREAL D, APOVIAN C, KUSHNER R, KLEIN S. Obesity in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2005;82: p.923-934.
- SJÖSTRÖM L, NARBRO K, SJÖSTRÖM CD, KARASON K, LARSSON B, WEDEL H ET AL. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357(8):741-52. [Medline]

STEFFES M, GROSS M, LEE D, SCHREINER P, JACOBS D. Adiponectin, visceral fat, oxidative stress and early macrovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study. *Obesity* 2006; 14: p.319-326

NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011; vol 3. edicion 2.

WADDEN TA, WEBB VL, MORAN CH, BAILER BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012; 125(9): 1157-70. [Medline].

## DISLIPIDEMIAS

*Luis Sosa Sánchez*

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, de origen genético o adquirido, aislados o combinados, se denominan dislipidemias; una elevación anormal de la concentración de partículas lipoproteicas específicas se llama hiperlipoproteinemia. Lo más frecuente es la elevación de colesterol total, LDL-C y triglicéridos, generalmente asociado a disminución de la HDL-C.

Los esteres de colesterol y los triglicéridos son de naturaleza hidrófoba, por lo tanto requieren de un transportador denominado apoproteína (Apo) para hacerse solubles en el plasma y la linfa bajo la forma de lipoproteínas; estos tipos de lípidos se ubican en la parte más profunda y central de la molécula; mientras que los componentes hidrofílicos (colesterol no estérico y fosfolípidos) se localizan en la periferia (Fig. 15).

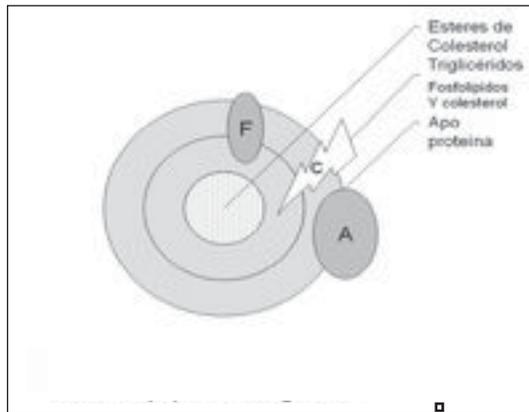


FIGURA 15. MODELO SIMPLIFICADO DE LA ESTRUCTURA DE UNA LIPOPROTEÍNA

Las apoproteínas son de diferentes tipos y están identificadas con letras desde la A hasta la H, y existen varios subtipos, entre las cuales se describen la ApoB-48, ApoB-100, ApoA-1, entre otras. Cada una de ellas transporta triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, en diferentes proporciones y dan origen a 5 diferentes clases de lipoproteínas, que se clasifican de acuerdo a su densidad (de menor a mayor): Quilomicrones (gran tamaño, pero poco densos). Muy baja densidad (*Very low dense lipoprotein-Cholesterol* ó VLDL-C); Densidad intermedia (*Intermediate density lipoprotein* ó IDL); Baja densidad (*Low dense lipoprotein-Cholesterol* ó LDL-C) y Alta densidad (*High density lipoprotein-Cholesterol* ó HDL-C). Los *quilomicrones* se generan en las células de la mucosa intestinal y contienen ApoB-48 sintetizado en el intestino, cuya función es transportar los triglicéridos desde el intestino hacia el hígado; por vía del conducto torácico. Su capacidad aterogénica es pobre, pero no sus *remanentes*, fracción molecular que queda luego de la entrega de los triglicéridos; afortunadamente su nivel sérico es muy bajo y permanece sólo unas 12 horas después del ayuno.

VLDL-C, IDL y LDL-C están compuestos mayormente por triglicéridos y contienen ApoB-100 sintetizada en el hígado. La VLDL-C se encarga de distribuir los ácidos grasos (recién sintetizados en el hígado) a los tejidos periféricos (adipocitos y tejido muscular); son lipoproteínas precursoras, porque al perder su contenido graso, por acción de la *lipasa*, se originan las IDL (de vida media corta) y luego las LDL-C (vida media larga). La LDL-C retiene solamente colesterol, que es llevado a los tejidos para la síntesis de hormonas y reposición de las membranas celulares; si su concentración plasmática aumenta, y hay factores asociados que incrementen la permeabilidad endotelial (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cigarrillo y el estrés oxidativo), atraviesa el endotelio donde favorece la producción de moléculas que estimulan la adhesión de leucocitos y su posterior migración al espacio sub-endotelial donde se convierten en macrófagos cargados de partículas de LDL-C, dando origen a la célula espumosa (*foam cell*); considerada como el punto de inicio del proceso aterosclerótico. La LDL-C es depurada del plasma por receptores expresados en el hepatocito, que la captan y llevan al interior de la célula, donde es metabolizada; esta LDL-C es la básica (tipo A), presente en todos los individuos, pero en algunas condiciones (como diabetes mellitus y síndrome metabólico), sobre todo si cursan con aumento de triglicéridos, se forma una LDL-C pequeña y muy densa, llamada tipo B, que está cargada de triglicéridos, mucho más aterogénica y es producto de la acción de la enzima plasmática CETP (*cholesteryl-ester-transfer protein*), que cataliza el intercambio de colesterol por triglicéridos.

La HDL transporta, por intermedio de ApoA-1, colesterol no esterificado desde los tejidos periféricos al hígado (transporte inverso del colesterol). La HDL sale de sus sitios de síntesis (hepática e intestinal) como esferas vacías (HDL naciente o pre-beta) que se llenan, en la medida que recogen colesterol de los tejidos, transformándose en HDL-C madura. La HDL-C compite con la LDL-C por la captación de colesterol, razón por la cual se le considera protectora “colesterol bueno”; su síntesis disminuye en la diabetes mellitus, tabaquismo y con algunos medicamentos (hidroclorotiazida, propranolol, andrógenos exógenos); por el contrario, se eleva con el ejercicio, la ingestión de cantidades moderadas de alcohol, uso de estrógenos y la reducción del peso corporal.

Un modelo útil y sencillo para la clasificación de las dislipidemias, es el de Frederickson, Levy & Lees, quienes basados en los niveles de colesterol y triglicéridos, las dividen en 5 grandes tipos (Tipo I a V).

**Tipo I (síndrome de quilomicronemia familiar).** Trastorno familiar de origen genético, autosómico recesivo y raro (menos del 1%). Se caracteriza por un aumento de los quilomicrones debido a un defecto de la *lipoproteína lipasa* para remover triglicéridos (o una deficiencia parcial de la ApoC-II, la cual ayuda como cofactor en la acción lipolítica de esta enzima). El resultado final, es una elevación de los triglicéridos > de 1.000 mg% con una LDL-C normal, colesterol total ligeramente aumentado y aspecto del plasma lechoso. Es una enfermedad de la infancia, muy raras veces es secundaria a otras patologías (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, alcoholismo o exceso de esteroides). Cursa con hepatomegalia, por depósito de lípidos en el sistema mononuclear fagocítico, xantomas eruptivos en la piel, episodios de pancreatitis grave y el fondo de ojo revela *lipemia retiniana*. El tratamiento consiste en reducir la ingesta de grasas a menos de 30 g diarios y el uso de fibratos. A veces es necesaria la plasmaféresis, aunque su efectividad es transitoria.

**Tipo II.** Se subdivide en 2 variantes: IIa (hipercolesterolemia familiar y poligénica) y IIb (hiperlipidemia familiar combinada).

**Hipercolesterolemia familiar IIa.** La hipercolesterolemia familiar (HF) es la única hiperlipidemia que cursa con aumento exclusivo del colesterol total y LDL-C, con triglicéridos y HDL-C normales. Se debe a un incremento de la síntesis de LDL-C a partir de la IDL y disminución de la actividad de los receptores hepáticos de LDL-C para realizar su depuración plasmática; lo que determina un aumento del colesterol y el subsecuente depósito en las

paredes arteriales, con la aparición de arteriosclerosis precoz. En la HF, tipo homocigoto hay una ausencia casi total de los receptores, las cifras de colesterol pueden superar los 500 mg/dl; tiene una frecuencia de 1 en un millón y son más susceptibles ciertas poblaciones (libaneses, africanos y canadienses). Se caracteriza por *xantomas tendinosos*, *xantomas tuberosos* en los tendones, *xantelasmas* y arco corneal prematuro, desde la infancia. La HF heterocigota es más frecuente, se observa en 1 de 500 personas, la LDL-C alcanza cifras entre 200 y 400 mg/dl, triglicéridos normales y tienen las mismas características clínicas de los homocigotos. Deben descartarse formas secundarias como el hipotiroidismo. La *hipercolesterolemia poligénica* se debe a un trastorno genético múltiple, es la más frecuente de las hipercolesterolemias; el colesterol total puede oscilar entre 250-350 mg/dl y no cursa con xantomas.

La dieta de estos pacientes debe ser pobre en colesterol y grasas saturadas y rica en grasas poliinsaturadas. Los medicamentos más recomendados para las hiperlipidemias tipo IIa son los inhibidores de la *HMCoA reductasa*, casi siempre en conjunto con las resinas de intercambio, ácido nicotínico, o ezetimibe. Los resultados en la forma homocigota, sobretudo con monoterapia, son inciertos por la ausencia de receptores; en estos pacientes se puede intentar la extracción directa de lípidos en la sangre por plasmaféresis cada 15 días, cuando el LDL-C no logra descender de 300 Mg/dl.

**Hiperlipidemia tipo IIb o hiperlipidemia familiar combinada.** Es el trastorno lipídico familiar más frecuente, autosómico dominante. Se debe a un aumento exagerado en la producción hepática de Apo-B y VLDL-C, con la subsiguiente conversión a LDL-C. Cursa con aumento de LDL-C, colesterol total y triglicéridos y, disminución del HDL-C. Se hereda con carácter autosómico dominante; aunque puede existir la forma secundaria, asociada a la diabetes mellitus, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico o el mieloma múltiple. Generalmente no cursa con xantomas y está asociada a enfermedad coronaria antes de la quinta década de la vida. Los triglicéridos están alrededor de 500 mg/dl y el colesterol entre 250 y 500 mg/dl. El suero es turbio por la presencia de la VLDL-C y la electroforesis de las apolipoproteínas evidencia una banda  $\beta$  (LDL-C) y otra pre- $\beta$  (VLDL-C). El tratamiento consiste en dieta hipoglucídica, baja en colesterol, grasas saturadas y, rica en poliinsaturadas. Los medicamentos útiles son los inhibidores de la *HMG-CoA reductasa* y los fibratos, habitualmente combinados con ácido nicotínico o ezetimibe; puede recurrirse finalmente como de segunda o tercera línea a una resina fijadora de ácidos biliares.

**Tipo III.** Es relativamente rara y se le denomina *disbetalipoproteinemia familiar* o *enfermedad de banda  $\beta$  ancha*, dado que en la electroforesis de las lipoproteínas aparece una banda densa que va desde la región  $\beta$  a la pre- $\beta$ . Existe una elevación de las lipoproteínas intermedias (IDL), debido a una producción aumentada de VLDL-C a lo cual se asocia un bloqueo del catabolismo de la misma hacia LDL-C. Puede ser secundaria a obesidad o consumo excesivo de alcohol. *Los xantomas palmares* son una característica única de esta enfermedad, algunos alcanzan un tamaño de 3 cm, y nunca se presenta pancreatitis. Los triglicéridos se elevan no tan intensamente como en la tipo I y V, oscilan entre 250 y 500 mg/dl, existe una elevación moderada del colesterol total y disminución del LDL-C. En el 90% de los pacientes, la prueba de tolerancia a la glucosa es anormal y el plasma es turbio por la presencia de VLDL-C. La dieta para estos pacientes debe ser hipoglucídica, baja en colesterol y en grasas saturadas, y rica en poliinsaturadas. Se recomiendan los fibratos, asociados a omega 3 en dosis superiores a 3 g/día.

**Tipo IV.** Junto con la hiperlipidemia familiar combinada, es la dislipidemia más común. Una de cada 500 personas la padece y se manifiesta en la adolescencia o tercera década de la vida. Es un desorden que se transmite con carácter autosómico dominante y se debe a un aumento de la síntesis de la VLDL-C ó a un defecto en su catabolismo. Cursa con VLDL-C y triglicéridos elevados (hasta 750mg/dl), el colesterol total puede estar algo aumentado, LDL-C bajo y los niveles de HDL-C están siempre disminuidos. En raras ocasiones se presenta arco corneal, *lipemia retiniana*, dolores abdominales y episodios de pancreatitis aguda. Se asocia a obesidad en un 40% de los casos y a otras enfermedades, como la diabetes mellitus y la hiperuricemia. Se empeora con la dieta hipercalórica, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, tabaquismo, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y uso medicamentos como las tiazidas y el propranolol. El plasma es turbio y en la electroforesis aparece una banda pre- $\beta$ . La curva de tolerancia a la glucosa es anormal en un 50% de los pacientes. En oportunidades, los enfermos manifiestan síntomas vagos e inespecíficos como cefaleas, mareos, parestesias en las extremidades y visión borrosa. La dieta debe ser hipoglucídica y libre de alcohol; además, debe practicarse ejercicio físico. Los fibratos son una buena elección, combinados con omega 3, o ácido nicotínico.

**Tipo V (hipertrigliceridemia familiar).** A diferencia de la tipo I, este trastorno es más frecuente (5%) y se observa en el adulto. Obedece a un déficit de la *lipoproteína-lipasa* (o un exceso de su inhibición) lo que impide la remoción de los quilomicrones y de la VLDL-C del plasma; por consiguiente se elevan los

triglicéridos hasta 1.000 mg/dl, con un aumento moderado del colesterol total con LDL-C y HDL-C bajos. Luego de refrigerar el plasma por varias horas, se forma una capa sobrenadante lechosa (quilomicrones) y el resto es turbio. La forma familiar se hace evidente en la infancia con xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, hepatoesplenomegalia y episodios de pancreatitis aguda. La forma secundaria se asocia a la diabetes mellitus, síndrome nefrótico e hipotiroidismo. La electroforesis de las Apo revela una banda que se extiende desde su origen hasta la zona pre- $\beta$ , y la prueba de tolerancia a la glucosa es anormal. El tratamiento consiste en dieta hipoglucídica, pobre en grasas saturadas, y restricción de alcohol; se indica fibratos, ácido nicotínico o aceite de pescado.

## DIAGNÓSTICO

Los antecedentes familiares de problemas vasculares precoces, como insuficiencia coronaria y/o vascular cerebral, son de alta relevancia, cuando se sospecha una dislipidemia; esta, de hecho, es un factor de riesgo, ampliamente conocido, para cardiopatía isquémica. Así también, es importante conocer si hay sedentarismo, malos hábitos dietéticos, tabaquismo, ingesta alcohólica, historia de diabetes mellitus, hipotiroidismo, pancreatitis, síndrome nefrótico, medicamentos ( $\beta$ -bloqueantes, glucocorticoides, inhibidores de proteasas, tiazidas, sertralina, isotretinoína y ciclosporina). La simple detección de sobrepeso y aumento de la circunferencia abdominal es importante a tener en cuenta; las medidas antropométricas normales del venezolano (parecido al perfil surasiático), es de 80 cm para las mujeres y 90 cm para los hombres.

El hallazgo de lesiones en piel, tipo *xantomas eruptivos* (placas amarillentas con halo eritematoso, localizadas en caderas, hombros, codos y rodillas) en hiperlipidemia tipo I y tipo V; *xantomas tendinosos* (masas firmes localizadas en el tendón de Aquiles, rotuliano, mano, brazo y antebrazo) y *xantomas tuberosos* (en superficies extensoras de manos, codos, rodillas y glúteos) en hiperlipidemia tipo IIa heterocigota; xantomas palmares (manos y plantas de pies) en hiperlipidemia tipo III. Así como también lesiones en párpados, *xantelasmas* (placas amarillentas) en hiperlipidemia tipo IIa y III; en cornea (arco corneal prematuro) en la tipo IV; en el fondo de ojo, *lipemia retiniana* (aspecto lechoso de las arterias retinianas) sugiere elevación de quilomicrones (Tipo I y V), al igual que hepatomegalia, como consecuencia del depósito de lípidos en el sistema mononuclear fagocítico del hígado.

Independientemente, del resultado del interrogatorio o de signos clínicos positivos, toda persona mayor de 20 años debe solicitársele un perfil lipídico en ayunas, y repetirlo al menos cada 5 años, como medida preventiva. Las mediciones rutinarias incluyen colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos. Si el individuo no está en ayunas, puede procesarse solamente el colesterol total y HDL-C, ya que sus niveles no se modifican con la ingesta. Cuando se desea un perfil lipídico ampliado se recomiendan calcular el colesterol no HDL (Colesterol total – HDL-C), la relación ApoA-1/ApoB y determinación de la lipemia postprandial. El colesterol no HDL-C mide todas las lipoproteínas potencialmente aterogénicas (LDL-C, IDL, VLDL-C y sus remanentes). Otros estudios utilizados para orientar el diagnóstico son la electroforesis de lipoproteínas, donde se evalúan las diferentes tipos de bandas (origen, pre-beta, beta y alfa) y el análisis por ultracentrifugación, para detectar subfracciones de lipoproteínas (por ej., LDL-C tipo B). Dado que existen receptores de LDL-C en otros tejidos, aunque en menor cantidad que en el hígado, se puede medir experimentalmente su actividad en fibroblastos dérmicos, resultado que orienta la magnitud del defecto en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

En una persona sana, sin factores de riesgo, se puede hablar de un perfil lipídico “ideal u óptimo”, cuando el colesterol total es menor de 200 mg%, triglicéridos menor de 150 mg%, LDL-C menor de 100 mg%, HDL-C mayor de 40 mg% y un colesterol no HDL menor de 130 mg%. Los estados hipertrigliceridémicos también se han asociado con una mayor incidencia de enfermedad coronaria, en parte por los remanentes de VLDL-C, que también tiene algún potencial aterogénico, sin embargo, casi siempre coinciden con elevación simultánea de el LDL-C y disminución de la HDL-C. Como ya se ha mencionado es necesario investigar causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, estrógenos orales, omeprazol y alcoholismo y, otros factores contribuyentes al proceso arteriosclerótico, como la elevación de PCR ultrasensible, homocisteína y fibrinógeno.

## TRATAMIENTO

El nivel de los lípidos séricos depende de la ingesta alimentaria, de la síntesis celular y del metabolismo de las lipoproteínas; puntos sobre los cuales hay que actuar en el manejo de este tipo de trastorno. El tratamiento puede ser no farmacológico o higiénico-dietético (dieta, ejercicio) y farmacológico.

**TRATAMIENTO HIGIÉNICO-DIETÉTICO.** En vista de que la arterioesclerosis comienza en la niñez, las medidas dietéticas tienen que hacerse desde edades tempranas de la vida; es clara la importancia y relevancia del especialista en nutrición. La cantidad de calorías totales diarias debe ajustarse al peso ideal, manteniendo los siguientes porcentajes: hidratos de carbono 50% a 60%, grasas totales 25% a 35% y proteínas 15%. Hay que reducir el azúcar refinado (azúcar, dulces, postres y helados cremosos) y dar preferencia a los carbohidratos complejos (pan o arepa integral, granos y hortalizas). La dieta no debe contener más de 200 mg de colesterol, por eso se evitan los siguientes alimentos: yema de huevo, leche completa y sus derivados (mantequilla, quesos amarillos y cremosos), embutidos, mariscos (calamares, camarones, langostinos), vísceras (hígado, riñón y cerebro), carne grasosa de vacuno y cerdo. No comer alimentos ricos en grasas saturadas como el aceite de palma, coco y algodón, piel del pollo y del conejo, mayonesa y margarinas. Se prefieren las grasas polinsaturadas (aceite de pescado, canola, soya) y más aún las monoinsaturadas (aceite de oliva, nueces, aguacate, aceitunas). También deben preferirse las carnes blancas frescas (pollo, pescado y conejo), leche y queso descremado, ricota y requesón.

Otro aspecto es el consumo de fibras solubles, que se logra con cereales (avena, trigo, cebada), berenjena, brócoli, coliflor, espinacas, maíz, repollo, vainitas, caraotas, lentejas, frijoles y haba. Las fibras, en cantidad de 20 a 30 g/día, son beneficiosas porque disminuyen la absorción de grasas (secuestran ácidos biliares y aumentan su excreción fecal), y constituyen una buena fuente proteica.

En conjunto con la dieta, es importante el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, remar y otros). Se recomienda caminar tan rápido como se tolere y que produzca un ligero sudor y taquicardia (no sobrepasar 220 - edad); cinco veces por semana, al menos 30 minutos cada vez. Una caminata de 150 minutos semanal es capaz de quemar 1000 kilocalorías en 7 días. Es muy importante evitar el tabaco ya que la nicotina activa la liberación de catecolaminas, promueve el aumento de ácidos grasos, lesiona el endotelio vascular, favorece la hipoxia tisular y el desarrollo de placas ateromatosas. Asimismo, el control de la hipertensión arterial; evitar los hipotensores que aumenten el colesterol, los triglicéridos y disminuyan la HDL.

En el manejo del paciente es primordial establecer una meta terapéutica de los valores lipídicos, según el riesgo cardiovascular. Se han establecido tres grandes grupos de riesgo, basándose en las siguientes variables: 1. Edad mayor de 45 años en hombres y más de 55 en mujeres 2. Hábito tabáquico 3. Colesterol HDL

menor de 40 mg% (en caso de que la HDL sea superior a 60 mg%, se resta un factor de los anteriores) 4. Hipertensión arterial sistémica y 5. Antecedentes de familiares consanguíneos de cardiopatía coronaria prematura, antes de los 65 años (si el familiar es mujer) o, antes de los 55 años (si el familiar es hombre). De esta forma se establecen tres niveles de riesgo.

1. *Riesgo leve*. Sin enfermedad coronaria, con 0-1 factor de riesgo cardiovascular
2. *Riesgo moderado*. Sin enfermedad coronaria, pero con más de 2 factores de riesgo. A partir de este nivel de riesgo es obligatorio calcular el puntaje de Framingham y de ello se derivan dos subgrupos: Riesgo moderado bajo (Framingham entre 0-10%) y moderado alto (entre 10-20%)
3. *Riesgo elevado o alto*. Incluye aquellos pacientes con enfermedad coronaria declarada o sus equivalentes: aterosclerosis demostrada en otros lechos arteriales distintos al coronario (arteriopatía obstructiva carotídea o de los miembros inferiores, aneurisma aórtico o la diabetes mellitus que es considerada como una cardiopatía isquémica silente).

De acuerdo con esta clasificación se establecen las metas, según los niveles de LDL-C que se deben alcanzar para cada grupo, y que actualmente son para el *riesgo leve* LDL-C menor de 160 mg%; *riesgo moderado* menor de 100 mg% y *riesgo elevado*, menor de 70 mg%. El objetivo principal es el control del LDL-C; solo pasaría a ser secundario cuando exista una exagerada elevación de triglicéridos (riesgo de pancreatitis). Igualmente, se debe controlar en forma secundaria los bajos niveles de HDL-C. También se ha establecido el concepto de *brecha lipídica*, diferencia entre el colesterol del paciente y el deseado; que permite también decidir sobre el plan terapéutico. Si la brecha es muy amplia, se utiliza un fármaco de alta potencia o una combinación de medicamentos. Si es baja, se indican medidas no farmacológicas y un fármaco a dosis bajas (para aminorar efectos indeseables).

Los triglicéridos, igualmente, son catalogados como un factor de riesgo cardiovascular; se considera normal menos de 150 mg%, límite entre 150 y 200 mg%, alto entre 200 y 499 y muy alto mayor de 500. Al límite se le trata, inicialmente, con medidas no farmacológicas; el nivel alto, con medicamentos. Cuando el paciente tiene triglicéridos por encima de 200 mg%, es necesario calcular el colesterol no-HDL (colesterol total menos HDL-C), y una vez lograda la meta para LDL-C, debe alcanzarse la correspondiente para colesterol no-HDL; el cual es de 30 mg% por encima de la estipulada para LDL-C. Por ej., si el

nivel deseado de LDL-C es de < 70 mg%; el colesterol no-HDL debe ser < de 100 mg%. Para calcular el LDL-C se utiliza la siguiente ecuación:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - \text{HDL-C}$$

La novedad de mayor impacto del ATP IV ha sido el abandono de la estrategia terapéutica exclusivamente basada en las cifras de LDL-C. En su lugar, se recomienda un tratamiento individualizado (*tailored treatment approach*), según la edad y morbilidad del paciente. De aquí surgen *cuatro grupos* en los que el riesgo cardiovascular se reduce con las estatinas; estos medicamentos siguen siendo de elección para prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, con excepción de los pacientes que están en hemodiálisis permanente y enfermos con insuficiencia cardíaca crónica funcional NYHA III-IV, en los que se ha demostrado poco beneficio a pesar de tener alto riesgo cardiovascular.

*Grupo 1.* Pacientes menores de 75 años con enfermedad cardiovascular clínica (SCA, IM previo, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial en otra ubicación, ACV o AIT, enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico). Se deben usar estatinas con terapia de alta intensidad (prevención secundaria), a menos que estén contraindicadas. Si se presentan efectos adversos, se debe emplear terapia de moderada intensidad (IA). Pacientes mayores de 75 años con enfermedad cardiovascular, que ya venían recibiendo estatinas, deben continuar con terapia de moderada intensidad (IIaB).

*Grupo 2.* Pacientes con elevaciones de LDL-C > 190 mg/dl. Se deben evaluar las causas secundarias de hiperlipidemia (IB). Se indica terapia con estatinas de alta intensidad (prevención primaria) IIaB. Si luego de ésta terapia la LDL-C persiste > 190, adicionar otro medicamento según riesgo beneficio y preferencias del paciente (IIbC). La reducción de 39 mg/dl de LDL-C con estatinas reduce los eventos cardiovasculares en un 22%.

*Grupo 3.* Diabéticos tipo 2 entre 40-75 años de edad, sin enfermedad cardiovascular clínica, con LDL-C entre 70-189. Iniciar terapia de moderada intensidad (IA) y, de alta intensidad si el riesgo cardiovascular estimado a 10 años es  $\geq$  de 7,5% (IA).

*Grupo 4.* Pacientes entre 40-75 años de edad, no diabéticos, sin enfermedad cardiovascular con LDL-C 70-190 y un riesgo absoluto estimado cardiovascular a 10 años > 7.5% (definido como infarto del miocardio no fatal, muerte de origen coronario, ictus fatal y no fatal). Deben recibir terapia de moderada intensidad (IA).

*Grupos especiales de riesgo:* prevención primaria con LDL-C  $\geq$  160 mg/dl, hiperlipidemias genéticas, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura con inicio <55 años en un familiar de primer grado masculino, o <65 años femenino, proteína C reactiva de alta sensibilidad > 2 mg/L, CAC (calcio de la arteria coronaria).

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.** En orden de frecuencia, los medicamentos más empleados son las estatinas, le siguen los derivados del ácido fibrico, el ácido nicotínico, las resinas fijadoras de ácidos biliares, el omega 3 de origen marino o aceite de pescado y el ezetimibe.

**Estatinas.** Constituyen un grupo de drogas que disminuyen la síntesis de colesterol, mediante la inhibición de la enzima *HMG CoA reductasa* que convierte la hidroximetil CoA (proveniente de la Acetil CoA) en mevalonato que luego produce colesterol. La reducción de colesterol intracelular, induce una sobre-expresión de *receptores de LDL-C* en la superficie del hepatocito, con lo que se incrementa tanto su depuración como aquellas lipoproteínas que tengan ApoB y ApoE en su estructura, inclusive partículas ricas en triglicéridos. En líneas generales las estatinas reducen el colesterol total entre un 5 a un 15%, LDL-C 18 y 55% y triglicéridos 7-30% y, elevan la HDL hasta un 10%.

Según su origen, las estatinas se dividen en dos grandes grupos: naturales (lovastatina, pravastatina, simvastatina) o sintéticas (atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina y pitavastatina). Por su afinidad y solubilidad se clasifican en hidrofílicas (pravastatina y rosuvastatina) y lipofílicas (atorvastatina y simvastatina). El pico máximo de acción de la *HMG CoA reductasa* es durante la noche, por lo tanto, se recomienda administrarlas dos horas después de la cena, sin embargo, la rosuvastatina y atorvastatina pueden darse a cualquier hora por son de vida media larga. La lovastatina puede administrarse con los alimentos, las demás, con el estómago vacío. En líneas generales son muy bien toleradas, la mayoría se metabolizan por el citocromo P-450 por un proceso de glucoronización, a excepción de la pravastatina que se prefiere cuando se quiera evitar la interacción medicamentosa. La incidencia de efectos indeseables en general es de 2 a 3%; elevan las aminotransferasas en 0,5 y 2%, sobre todo si hay antecedentes alcohólicos o hepatitis crónica. Deben evitarse en hepatopatías, embarazo y lactancia. La elevación de las aminotransferasas es dosis dependiente y deben ser retiradas en caso de que se eleven tres veces su valor normal. Antes de iniciar un tratamiento con estatinas, deben pedirse las pruebas de funcionalismo

hepático y CPK total, sobre todo si se utilizan dosis altas, repetirlas a los 3 y 6 meses; si se mantienen normales, cada seis meses.

La miotoxicidad (rabdomiolisis y mioglobinuria) es extremadamente rara; las mialgias leves son más frecuentes (5 a 10%), mientras que la miopatía es rara. Cuando se sospecha alteraciones musculares, se debe solicitar la creatina-fosfoquinasa total (CPK-T), en caso de elevarse más de 5 veces su valor normal, se considera como positiva tolerable, por lo que se reduce la dosis y se repite a las 6 semanas; si persiste el mismo valor, se suspende el tratamiento. Si se eleva más de 10 veces, se considera como efecto adverso severo y se retirará de inmediato.

Hay factores predisponentes para las alteraciones musculares, como edad mayor de 75 años, avanzada, bajo peso, hipotiroidismo, insuficiencia renal o hepática, polimialgia reumática, miopatías primarias, empleo de esteroides y otros medicamentos que interfieren en el metabolismo de las estatinas (fibratos en particular el gemfibrozil, ciclosporina, anti-retrovirales, imidazólicos y macrólidos). Otros efectos menores son la erupción cutánea, trastornos gastrointestinales, alteraciones del sueño y muy raramente cataratas.

Este tipo de medicamento posee acciones pleiotrópicas (mejoran la función endotelial), a la cual se le atribuyen buena parte de su efectividad cardiovascular. El mecanismo propuesto, ha sido la reducción de la síntesis de moléculas distintas al colesterol que también se obtienen como productos intermedios por la vía del mevalonato y que por acción de varias enzimas (*farnesil-pirofosfatasa* y *geranyl pirofosfatasa*) generan sustancias llamadas isoprenoides que son frenadoras naturales de la *sintasa de óxido nítrico (eNOS)*, por lo tanto bajan la disponibilidad de óxido nítrico en el endotelio. Asimismo, se producen moléculas de adhesión, que bloquean el proceso de formación de células espumosas.

Por diversas vías, estas drogas, disminuyen la producción de sustancias inflamatorias celulares y de proteínas quimiotácticas de monocitos en la célula endotelial. También, son capaces de aumentar la producción de células progenitoras para la reparación del endotelio, y son inmunomoduladoras. Además, disminuyen la progresión de la placa ateromatosa al reducir la proliferación y crecimiento del miocito fenotípicamente alterado. En resumen, las estatinas disminuyen la iniciación del proceso aterogénico; preservan y promueven la síntesis del óxido nítrico; ejercen un efecto antiinflamatorio, antitrombótico, antiproliferativo, al disminuir la infiltración de leucocitos, la producción de factores de proliferación, agregabilidad plaquetaria, estrés oxidativo y la producción de *metaloproteinasas* por el macrófago;

factores responsables de la génesis de la placa y luego su ruptura. A continuación se describen las diferentes intensidades de la terapia con estatinas (Tabla 65).

TABLA 65. INTENSIDAD DE LA TERAPIA CON ESTATINAS REDUCCIÓN PROMEDIO DEL LDL-C

INTENSIDAD DE LA TERAPIA CON ESTATINAS	REDUCCIÓN PROMEDIO DEL C-LDL-C	FARMACOS Y DOSIS DIARIAS (mg)
<b>ALTA INTENSIDAD*</b>	$\geq 50\%$	Atorvastatina 40-80 Rosuvastatina 20-40 Ezitimibe/Simvastatina 10/40-80
<b>MODERADA INTENSIDAD</b>	30-50%	Atorvastatina 10-20 Rosuvastatina 5-10 Simvastatina** 40 Ezitimibe/Simvastatina 10/10-20 Pravastatina 40-80 Lovastatina 40 Fluvastatina XL 80 Fluvastatina 40 BID Pitavastatina 2-4
<b>BAJA INTENSIDAD</b>	< 30%	Simvastatina 10 Ezitimibe/Simvastatina 10/10 Pravastatina 10-20 Lovastatina 20 Fluvastatina 20-40 Pitavastatina 1
La terapia de alta intensidad muestra mayor reducción de riesgo cardiovascular sin diferenciar el tipo de estatina o dosis ** ocasiona efectos indeseables importantes, cuando la dosis supera los 40 mg		

**Derivados del ácido fibríco.** Los fibratos incrementan la actividad de la *lipoproteína-lipasa*, enzima que hidroliza los triglicéridos de la VLDL-C; también reducen, pero en menor intensidad, la síntesis de colesterol total y aumentan su excreción biliar. Por otra parte, elevan la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y en el músculo por lo que disminuyen la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos, como las VLDL-C. Generan aumento de la HDL por acción agonista sobre los receptores proliferadores de peroxisomas nucleares, mejor conocidos como PPAR alfa, de esta forma promueven la síntesis de ApoA-1, componente esencial de las lipoproteínas de alta densidad. Reducen triglicéridos (entre 20-50%), bajan la LDL-C en 5 a 15% y, aumentan el HDL en un 10%. Aunque su capacidad de reducir morbimortalidad o puntos cardiovasculares estratégicos no es tan robusta como las estatinas; existen algunos

estudios prospectivos que evidencian reducción de eventos mayores (infarto no fatal). Sus efectos colaterales son generalmente leves: trastornos gastrointestinales 5%, erupción cutánea alérgica 2% y, elevación de enzimas musculares (5 veces su valor) o hepáticas (3 veces su valor) 1%. La litiasis biliar (por llevar más colesterol a la bilis), muy temida con fibratos antiguos (clofibrato), es rara con los de nueva generación; de todas formas se recomienda evitar su uso en pacientes con esta patología. Incrementan los efectos de la warfarina y de los hipoglicemiantes orales. El más usado y de primera generación fue el gemfibrozil a dosis de 600 a 1200 mg VO/ día, repartidos en dos tomas; los de segunda generación, el bezafibrato 600 mg VO OD, ciprofibrato 100 mg VO OD y el fenofibrato 145 mg VO OD. Tanto el ciprofibrato como el fenofibrato, son seguros para combinar con estatinas, siempre y cuando se realice periódicamente el monitoreo estricto de las pruebas hepáticas y musculares y, en muchos casos es prudente reducir la dosis de estas últimas. El gemfibrozil no se recomienda combinarlos con estatinas, ya que éste inhibe notablemente su mecanismo de metabolismo hepático de glucorinización, eleva sus niveles séricos y con ello los efectos colaterales.

**Ácido nicotínico o niacina.** El ácido nicotínico, junto con las resinas de intercambio catiónico, constituyen una alternativa en pacientes con niveles elevados de LDL-C que no toleren las estatinas y que tengan contraindicación para los fibratos. Se usa para la dislipidemia mixta, particularmente cuando se acompaña de HDL baja. Inhiben la movilización de ácidos grasos libres de los tejidos periféricos por lo que reducen la síntesis hepática de triglicéridos, además disminuyen la producción y secreción de VLDL-C hepática; reducen la conversión de VLDL-C a IDL, por lo tanto se produce menos LDL-C; aumentan la síntesis de HDL. Logran disminuciones notables de las VLDL-C en 20 a 50%, LDL-C en 10 a 25%, y aumenta la HDL un casi 30%. Los sofocos (*flushing*) inducidos por el ácido nicotínico están mediados principalmente por la liberación de la prostaglandina D<sub>2</sub> que actúa sobre los receptores muscarínicos de los macrófagos dérmicos. Los inhibidores de las prostaglandinas, tales como la aspirina, a dosis de 100 mg VO día, ayudan a contrarrestar parcialmente estos efectos. Recientemente se ha asociado a la molécula el laropiprant, antihistamínico selectivo con efecto local sobre la piel, a la dosis de 20 mg VO BID. Otros efectos adversos son: obstrucción nasal, irritación gástrica, acantosis nigricans, arritmias cardíacas, retinopatía reversible con degeneración de la mácula, elevaciones de las aminotransferasas e hiperuricemia. Es una alternativa hipolipemiente de segunda o tercera línea para prevención primaria en las hiperlipidemias IIa, IIb, IV y V; además, es una de las pocas drogas que aumenta la HDL-C. La dosis es de 1 a 3 g VO diarios.

**Resinas fijadoras de ácidos biliares.** Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, luego, son liberados a la luz intestinal, sin embargo, la mayoría son retornados nuevamente al hígado por un mecanismo de reabsorción activa en el íleon terminal, como parte de la circulación entero-hepática para el control del colesterol. Las resinas de intercambio secuestran los ácidos biliares, los fijan a su molécula e impiden su reabsorción, aumentan la excreción de bilis en las heces y, con ella indirectamente el colesterol. El hígado, en consecuencia utiliza sus reservas de colesterol para suplir el déficit generado y también se dispara, como respuesta compensadora la sobre-expresión de los receptores de LDL-C y con ello se remueve el LDL-C de la circulación sanguínea. Colestipol, colestiramina y colesevelam son los más utilizados; reducen la LDL-C de 18-25 %, no aumentan HDL y pueden generar elevación de los triglicéridos y de las VLDL-C, por lo que siempre deben asociarse a drogas que descendan los niveles de triglicéridos. Tienen poco uso por sus efectos indeseables (flatulencia, dispepsia y disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles A y D). Están contraindicadas en el embarazo y en la obstrucción biliar, sin embargo, pueden darse en pacientes con hepatopatías crónicas y en la lactancia. Pueden anular sus efectos la penicilina, hierro oral, hidroclorotiazida, fenobarbital, levotiroxina, propranolol, digitálicos, warfarina, acetaminofen y los AINES. Se indican en la dislipidemia IIa, que no respondan a las estatinas o cuando no se toleren. Los pacientes deben tomar un complemento de vitaminas liposolubles. La dosis de colestiramina es de 8 a 20 g VO diarios y del colestipol de 10 a 20 g VO diarios. Al parecer, el colesevelam tiene menos efectos indeseables y reduce los niveles de glicemia y de hemoglobina glicosilada, por un mecanismo aún desconocido; la dosis es de 2.500 a 3.750 mg VO/día.

**Aceites de pescado.** Son ácidos grasos poli-insaturados, denominados así, en base a una nomenclatura especial, dada por el número de carbonos presentes entre el grupo metilo terminal ( $\text{CH}_3$ ) y el primer doble enlace de la molécula, al que se le añade el símbolo omega. El omega 3 tiene tres carbonos entre el metilo y el enlace doble y el omega 6 tiene 6 carbonos. La fuente de omega 3 puede ser de aceite vegetal o animal. El *aceite de origen vegetal* (contiene ácido alfa-linoleico) que proviene de la linasa, canola, soya, algunos vegetales verdes y nueces; una vez en el organismo, el alfa-linoleico necesita ser procesado para obtener los productos finales requeridos, que son el EPA (ácido eicosapentanoico) y el DHA (ácido decohexanoico). El *aceite de origen animal* contiene el EPA y el DHA como elementos principales; al no necesitar ser procesados por el organismo, constituyen los medicamentos de primera línea. El salmón

sin piel, atún, sardina, jurel y la caballa son fuentes alimenticias importantes de omega 3. Los esquimales utilizan la carne de foca y el aceite de ballena, como ingredientes principales de su alimentación, en ellos, son raros el infarto y el ACV isquémico y las trombosis en general. Los peces, forman DHA y EPA a partir del consumo y procesamiento del ácido alfa-linoleico vegetal marino, contenido en las algas y plancton. La dieta occidental, trajo consigo el consumo de omega 6 y con ello el aumento de los eventos cardiovasculares y los omega 9 que no tiene acción sobre los lípidos. Lo ideal y lo que consumían nuestros antepasados, era mucho omega 3 y poco omega 6, relación que es beneficiosa.

El mecanismo de acción de los omega 3, es mediante el aumento del catabolismo de los triglicéridos, la beta-oxidación de los ácidos grasos en el hígado y reducen la producción de la VLDL-C; además, los ácidos EPA y DHA son malos sustratos para las enzimas que sintetizan los triglicéridos y VLDL-C. Baján triglicéridos en dosis superiores a 2 g día y hay evidencias que reducen la enfermedad coronaria, tanto en prevención primaria como en secundaria (angina inestable, infarto del miocardio y revascularización miocárdica), aunque nunca como las estatinas. Son útiles en el tratamiento de las dislipidemias tipo II, IV y V. Producen dispepsia y diarrea. No descenden la LDL-C y solo aumentan un 5% las HDL.

**Ezetimiba.** Esta droga inhibe la proteína NPC1L1 (Niemann-Pick like protein1) del enterocito, implicada en la absorción de colesterol por el ribete en cepillo de la célula intestinal; por esta razón, disminuye la síntesis de VLDL-C y por ende la producción de LDL-C por el hígado. En consecuencia, ocurre una sobre-expresión de los receptores de LDL-C de la célula hepática, por lo que aumenta su depuración. Como monoterapia no es muy potente, solo reduce el colesterol LDL-C en 18%, triglicéridos en 5% y eleva la HDL en 1 a 5%; pero al combinarlo con estatina, aumenta la capacidad hipolipemiante. Sin embargo, hay controversias sobre su real utilidad; la dosis es de 10 mg VO día; algunos compuestos le asocian 20 y 40 mg de simvastatina.

## REFERENCIAS

BAYS, SAFETY CONSIDERATIONS WITH OMEGA 3 FATTY ACID THERAPY. *Am J Cardiol.* 2007;99, 6A;35c-43c.

- BRUNZELL JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1009.
- CARPENTIER Y. n3 fatty acids and metabolic syndrome: *Am J Clin Nutrition.* 2006; 83:s1499-s504.
- Cholesterol treatment trialists(CTT) Collaborators, Efficacy and safety of cholesterol lowering treatemnt: prospective meta-analisy. *Lancet.* 2005;336:1267-1278.
- CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS (CTT) COLLABORATORS: Efficacy and safety of More intensive Lowering of LDL-C Cholesterol: a meta- analysys of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet.* 2010; 376:1670-81.
- DAVIGNON JEAN, Beneficial Cardiovascular Pleiotropics Effects of Statins. *Circulation.* 2004;109:39-43.
- EFFICACY OF STATINS FOR PRIMARY PREVENTION IN PEOPLE AL LOW CARDIOVASCULAR RISK: a meta-analisy. *Canad Med Am Journal.* 2011;183:e1189-1202. doi:10.1503.
- GRUNDY SCOTT. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-239.
- LEWIS S. Lipid lowering Therapy: Who can benefit?. *Vascular Health and risk management.* 2011;7:525-534.
- LIAO JAMES. Effects of statin on hydroxy-3. Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition Beyond low Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;96. Suppl.24f -33f.
- MILLS EJ, RACHLIS B, PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR MORTALITY AND EVENTS WITH STATIN TREATMENT : a netwok meta-analisy involve more than 65000 patients. *J Am Coll of Cardiol.* 2008;52:1769-1781.
- RESUMEN EJECUTIVO DEL TERCER PANEL DE EXPERTOS DEL NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM(NECP) sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en los adultos. *JAMA.* 2001;285:2486-97
- STONE NJ ET AL. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of

the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 12.

TAYLORS. AJ. Extended release niacin or ezetimibe and carotid intima media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.

THE TASK FORCE FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2011. 32; 1769–1818.

# DIABETES MELLITUS

*Manuel Camejo M.  
Genoveva Pedrique*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus agrupa un conjunto de trastornos metabólicos cuya característica principal es la hiperglucemia como consecuencia de la deficiente secreción de insulina, su acción periférica o ambas. La causa obedece a una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a largo plazo con daño y disfunción de múltiples órganos, especialmente ojos, riñones, corazón, SNC, vasos sanguíneos y nervios. La prevalencia mundial para el 2013 fue de 8,3%, y para Norteamérica y el Caribe de 11%. Para el 2013 había 382 millones de personas diabéticas en el mundo y se calcula para el 2035 un incremento de 55%, es decir, que habrá 592 millones de diabéticos. La OMS estimó una prevalencia de DM para Venezuela, en el año 2014, de un 10.4%, y según el anuario de epidemiología del MPPS, para el año 2010, la DM ocupaba el quinto lugar entre las causas de mortalidad diagnosticada, con 9.817 fallecimientos.

Se deben practicar periódicamente, con un intervalo de 3 a 5 años, pruebas de detección de la enfermedad a las personas predispuestas: mayores de 45 años con índice de masa corporal  $>$  de 25 kg/m<sup>2</sup>, historia familiar (padres o familiares diabéticos), sedentarismo, infecciones a repetición, particularmente de la piel, antecedentes de intolerancia a la glucosa, DM gestacional, mortinatos o fetos macrosómicos  $>$  4 kg, enfermedad vascular, tensión arterial  $>$ 140/90 mm de Hg, triglicéridos  $>$ 250 mg/dl, HDL-colesterol  $<$  35 mg/dl y mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

La DM se clasifica en tipo 1 y tipo 2. La tipo 2 es precedida por un período de metabolismo anormal de la glucosa clasificado como *alteración de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o ambas*, también conocido como

prediabetes. Existen además la DM *gestacional* y otros estados de hiperglucemia asociados o no a otras enfermedades (Tabla 66).

TABLA 66. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>I. Diabetes tipo 1<ul style="list-style-type: none"><li>a. Autoinmune</li><li>b. Idiopática</li></ul></li><li>II. Diabetes tipo 2</li><li>III. Diabetes gestacional</li><li>IV. Otros tipos de diabetes<ul style="list-style-type: none"><li>a. Defectos genéticos en la función de las células <math>\beta</math>: MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 6, MODY 7, diabetes neonatal transitoria y diabetes neonatal permanente entre otras</li><li>b. Defectos genéticos en la acción de la insulina: leprechaunismo, resistencia a la insulina tipo A y síndrome de Rabson-Mendelhall</li><li>c. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatocromía/trauma, neoplasia, fibrosis quística y hemocromatosis</li><li>d. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina y aldosteronoma</li><li>e. Inducido por químicos y drogas: pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas <math>\beta</math>-adrenérgicos, tiazidas e interferón <math>\gamma</math></li><li>f. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus</li><li>g. Formas raras de diabetes autoinmune: síndrome de Stiff-man, anticuerpos anti-receptor de insulina</li><li>h. Otros trastornos genéticos que a veces se asocian con diabetes: síndromes (Down, Klinefelter, Turner), distrofias miotónica y porfirias.</li></ul></li></ul> |
|---|

**Diabetes tipo 1.** También denominada “diabetes autoinmune”, comprende el 5-10% de todos los pacientes diabéticos. Se caracteriza por un comienzo abrupto, es insulino dependiente, tiene tendencia a la cetoacidosis y a un curso lábil o inestable. Se presenta en niños, adolescentes o personas menores de 35 años. La cantidad de insulina endógena es indetectable, se asocia con algunos

antígenos de histocompatibilidad y anticuerpos antiinsulínicos. La etiología de este tipo de diabetes está relacionada posiblemente a componentes genéticos multifactoriales, alteraciones del sistema inmunológico y ciertos virus como los de la parotiditis, rubéola y *Coxsackie*. Algunas formas de diabetes tipo 1 se denominan idiopáticas o de etiología desconocida por no detectarse los factores antes mencionado.

**Diabetes tipo 2.** Abarca alrededor del 90-95% de todas las formas de diabetes, está relacionada con un estado de resistencia a la insulina y en ocasiones con su deficiencia. Es de comienzo insidioso, resistente a la cetoacidosis y aparece en la madurez. El 80% de los pacientes responde inicialmente a la dieta y/o a los hipoglucemiantes orales y el resto amerita el uso de insulina. La cantidad de insulina endógena puede ser alta, normal o baja. Es frecuente en personas obesas con antecedentes familiares de diabetes y se asocia a dislipidemias tipo IIb y IV.

**Intolerancia a la glucosa.** Resulta de la incapacidad del organismo para metabolizar los carbohidratos o una carga de glucosa oral debido a resistencia a la insulina, la cual se define como la dificultad de los tejidos periféricos de interactuar con la insulina y permitir su acción hipoglucemiante. Un tercio de los pacientes se hace diabético con el tiempo y en líneas generales tiene mayor riesgo de desarrollar micro o macroangiopatía que la población general. Se acompaña con frecuencia de obesidad, hiperinsulinemia y, dislipidemias, particularmente con un perfil aterogénico (aumento de triglicéridos y LDL-C con HDL-Colesterol bajo). Presentan glucemias en ayunas entre 100 y 126 mg/dl llamada *alteración de la glucemia en ayunas* o una prueba de tolerancia a la glucosa a las dos horas con valores de glucemia entre 140 y 200 mg/dl, denominada *intolerancia a la glucosa*. Estos pacientes deben ser controlados estrictamente con reducción de carbohidratos refinados, disminución de peso en caso de obesidad y hacer ejercicios físicos.

**Diabetes gestacional.** Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o se descubre durante el embarazo, independientemente de si se controla con modificaciones dietéticas, se emplee insulina para su tratamiento o si la condición persista tras el embarazo. Es una alteración diferente a la mujer diabética que sale embarazada, aunque en ambos casos se trata de embarazos de alto riesgo que ameritan un tratamiento estricto. Asociaciones internacionales recomiendan hacer un despistaje a aquellas mujeres de alto riesgo en su primera visita prenatal utilizando los criterios convencionales para el diagnóstico de diabetes pregestacional. Su importancia radica en las posibles

complicaciones crónicas que la paciente pueda sufrir y que influyan sobre el embarazo y el feto, a diferencia de una diabetes que aparezca durante la gestación.

**Síndromes de resistencia a la insulina.** La resistencia a la insulina se debe a una alteración no definida en la vía de su señalización. Comprenden varios desórdenes uno de los cuales es el *síndrome metabólico* que incluye, además de la resistencia a la insulina, hipertensión arterial, HDL-C bajo, triglicéridos elevados, obesidad central o abdominal, prediabetes o DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular acelerada. Otras patologías asociadas a resistencia a la insulina son los enfermos con *acantosis nigricans*, pacientes con signos de hiperandrogenismo y el síndrome de ovarios poliquísticos.

Las cifras de insulinemia basal en el adulto oscilan entre 5-20  $\mu\text{U/ml}$ . Aunque no existen valores aprobados por consensos internacionales para hablar de hiperinsulinemia se puede sospechar su existencia en pacientes con síntomas sugestivos de hipoglucemia, denominada hipoglucemia reactiva, posterior a la ingesta de cargas altas de carbohidratos refinados. Al hacerles la curva de tolerancia glucosada con 75 g de glucosa se puede implementar la medición de los niveles de insulina y son sugestivos de hiperinsulinemia los siguientes valores:

Ayunas  $\Rightarrow$  12  $\mu\text{U/ml}$     Postcarga a la hora  $\Rightarrow$  100  $\mu\text{U/ml}$  y, a las 2 horas  $\Rightarrow$  60  $\mu\text{U/ml}$

El índice HOMA (Homeostasis Model Assesment) se ha usado como modelo matemático computarizado para medir la relación entre insulina y glucosa y así poder predecir el estado de disfunción de las células  $\beta$ -pancreáticas y, por ende, la insulinorresistencia. Este método está en desuso debido al alto coeficiente de variabilidad que presenta (31%), de manera que lo hace poco confiable en la práctica clínica, sin embargo, su uso sigue vigente para fines de investigación. Su cálculo se hace a través de la siguiente fórmula e interpretación:

Insulinemia basal ( $\mu\text{U/ml}$ ) x glucemia basal (mg/dl)  $\div$  405

Valor normal  $= < 2$ . Insulinorresistencia  $\Rightarrow > 2,5$ . Ejemplo: insulina basal = 23  $\mu\text{U/ml}$ , glucemia basal = 75 mg/dl.  $23 \times 75 \div 405 = 4,25$

## DIAGNÓSTICO

El hallazgo de una hiperglucemia se hace en forma casual en un gran número de pacientes; sin embargo, se considera que dos o más de los siguientes criterios confirman el diagnóstico de diabetes mellitus.

1. Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) y una glucemia casual igual o mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Se considera una glucemia casual aquella obtenida en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida
2. Glucemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl (7 mmol/L). Se entiende por ayuno un período de 8 horas sin ingerir alimentos. La glucemia en ayunas es la prueba preferida para el diagnóstico de diabetes mellitus
3. Glucemia igual o mayor de 200 mg/dl (11,1 mmol/L) a las dos horas, con la prueba de tolerancia oral a la glucosa
4. HbA1c  $\geq$  6.5%. El método de análisis de la muestra debe estar estandarizado siguiendo el método del DCCT (*Diabetes Control and Complication Trials*).

Si no existen síntomas típicos de diabetes o una hiperglucemia importante ni ha ocurrido una descompensación metabólica aguda, cualquiera de los tres métodos señalados debe ser repetido posteriormente para confirmar el diagnóstico. La prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral no es recomendada para el uso clínico ordinario, sin embargo, este método diagnóstico puede ser requerido en la evaluación de pacientes con alteración de la glucemia en ayunas o cuando persiste la sospecha de diabetes a pesar de una glucemia en ayunas normal o en la evaluación postparto de una mujer que ha presentado una diabetes gestacional.

**PRUEBA DE TOLERANCIA GLUCOSADA ORAL.** No debe hacerse en personas cuya glucemia en ayunas sea igual o mayor de 126 mg/dl o una glucemia al azar (a cualquier hora del día) igual o mayor de 200 mg/dl. La carga es con 75 g de glucosa anhidra diluida en 300 ml de agua y debe ingerirse durante 5 minutos. Para su correcta ejecución deben cumplirse las siguientes condiciones: ayuno de 8 horas, evitar las restricciones dietéticas tres días antes de la prueba (comer lo de siempre y de todo), no cambiar la actividad física, no hacer la prueba en presencia de infección o enfermedad intercurrente, omitir los medicamentos que puedan alterar las cifras de glucemia, no fumar durante la prueba y permanecer sentado durante ella. Las determinaciones de glucemia se hacen con el paciente en ayunas y a las dos horas después de haber ingerido la carga de glucosa. Esta prueba se considera actualmente el *estándar de oro* para evaluar las otras pruebas diagnósticas de DM, no obstante, debido a su duración, costo, incomodidad para llevarla a cabo y las variaciones en la reproducibilidad, tiene limitaciones para su empleo en estudios poblacionales, en los cuales se ha preferido la glucemia en

ayunas como método diagnóstico. La utilización de una u otra prueba se deja a discreción del médico tratante, quien debe tomar en cuenta las pruebas disponibles en su medio, así como el tipo de paciente a quien se la aplica.

La curva de tolerancia a la glucosa permite dilucidar ciertas situaciones cuando la glucemia en ayunas no sobrepasa los 126 mg/dl. Los resultados que se pueden obtener son los siguientes:

- *Normal*. Cifras de glucemia a las dos horas <140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- *Intolerancia a la glucosa*. Cifras de glucemia a las dos horas entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/L)
- *Glucemia alterada en ayunas*. Cifras de glucemia en ayunas entre 101 y 126 mg/dl (5,6-7 mmol/L)
- *Diabetes mellitus*. Cifras de glucemia a las dos horas >200 mg/dl (11,1 mmol/L).

**Diagnóstico de DM gestacional (DMG).** En la primera visita prenatal debe evaluarse el riesgo de DMG, si bien se debe hacer un despistaje universal con medición de glucemia en ayunas es importante identificar aquellas pacientes con alto riesgo de desarrollar DMG como obesidad, historia personal de DMG, glucosuria, antecedentes de complicaciones obstétricas o historia familiar de DM (primer grado de consanguinidad). Si estas mujeres con alto riesgo no presentan DMG en la evaluación inicial, deben ser reevaluadas entre las semanas 24 y 28 de la gestación. Actualmente se aceptan dos métodos de despistaje, de 1 y 2 pasos recomendados por la Asociación Americana de Diabetes ADA (Tablas 67 y 68).

1. *Método de un solo paso.* Se administra 75 g de glucosa anhidra en mujeres sin diagnóstico conocido de DM. La prueba se hace en la mañana después de un ayuno de al menos 8 horas. El diagnóstico de DMG se hace cuando se exceden cualquiera de los siguientes puntos.

TABLA 67. DIAGNÓSTICO DE DMG CON CARGA ORAL DE 75 G DE GLUCOSA (1 SOLO PASO)

	mg/dl	mmol/L
Ayunas	>92	5,1
1 hora	>180	10,0
2 horas	>153	8,5

2. *Método de dos pasos.* Es una alternativa propuesta en la que se da una carga de 50 g de glucosa oral (sin ayuno previo) y se determina la glucemia a la hora; si la embarazada presenta una glucemia a la hora de  $\geq$  a 140 mg/dl, se procede a dar un segundo paso con carga de 100 g de glucosa oral (con ayuno previo de al menos 8 horas). Cuando se usa el procedimiento de dos pasos, un valor de glucemia igual o mayor de 140 mg/dl a las tres horas identifica alrededor del 80% de las embarazadas con DMG; este porcentaje aumenta a 90% si se usa un umbral igual o mayor de 130 mg/dl. El diagnóstico se hace cuando al menos dos valores se encuentran por encima de los puntos de corte establecidos en la tabla 68.

TABLA 68. DIAGNÓSTICO DE DMG CON CARGA ORAL DE 100 G DE GLUCOSA (EN 2 PASOS)

<b>Carga de 100 g de glucosa</b>	<b>mg/dl</b>	<b>mmol/L</b>
Ayunas	95	5,3
1 hora	180	10,0
2 horas	155	8,6
3 horas	140	7,8

Estrategias para la detección y diagnóstico de los trastornos hiperglucémicos durante el embarazo

Primera visita prenatal. Medir glucemia plasmática en ayunas o glucemia aleatoria y la HBA1c

1. Si los resultados indican DM, seguimiento y tratamiento igual que a una DM preexistente
2. Si los resultados no indican DM pero la glucemia en ayunas es  $>$  de 92 mg/dl, pero  $<$  de 126 mg/dl, se diagnostica como DMG
3. Si la glucemia en ayunas es menor de 92 mg/dl, debe practicarse una PTGO con 75 g de glucosa entre las semanas 24-28 del embarazo
3. Practicar una glucemia en ayunas postparto (2-6 semanas). Se recomienda repetir una PTGO si la paciente ha tenido DMG
4. Las mujeres con DMG deben ser reevaluadas 6 semanas después del parto para reclasificarlas con respecto al diagnóstico de diabetes, y deben ser se-

guidas posteriormente para investigar el desarrollo de diabetes o prediabetes con pruebas de despistaje al menos cada 3 años de por vida.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes diabéticos adultos son asintomáticos, sin embargo, cuando las manifestaciones clínicas se hacen evidentes son notables polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso inexplicable. En la piel y mucosas se producen piodermitis, furúnculos, ántrax, candidiasis, necrobiosis, xantomas, intertrigo, úlceras de miembros inferiores, vulvovaginitis, balanitis, atrofia de los alvéolos dentarios, gingivitis, piorrea y paraodontosis. En el aparato digestivo son frecuentes diarreas, síndrome de malabsorción, gastroparesia y esteatosis hepática. Hay alteraciones inmunológicas con predisposición a infección urinaria, septicemias y tuberculosis. Las complicaciones de la DM pueden ser clasificadas en agudas (cetoacidosis diabética, síndrome hiperosmolar no cetósico y el coma hipoglucémico) y crónicas como la macroangiopatía, microangiopatía (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética). La macroangiopatía se describe con gran frecuencia en las arterias de los miembros inferiores (pie diabético), corazón y cerebro; se evidencia por gangrena de los miembros inferiores, infarto del miocardio precoz e ictus cerebrovasculares. La microangiopatía se caracteriza por alteraciones tempranas y severas de las arterias de la retina y el riñón.

***Cetoacidosis diabética.*** Aunque puede ocurrir en cualquier paciente diabético, es más frecuente en la edad infantojuvenil y suele ser la forma de aparición más frecuente de la diabetes tipo 1. Se desencadena frecuentemente por la administración inadecuada de insulina o resistencia a ella, infecciones, embarazo, traumatismo, cirugía, pancreatitis aguda o sencillamente desconocimiento previo de la enfermedad. La mortalidad alcanza un 10%. La descompensación puede ir desde un ligero trastorno metabólico hasta el coma y la muerte. Las manifestaciones clínicas consisten en polidipsia, poliuria (en las fases iniciales); posteriormente, oliguria, anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales y trastornos de conciencia, que pueden ir desde la obnubilación hasta el coma profundo. El paciente presenta un estado de deshidratación severa y acidosis metabólica importante debido a la formación exagerada de cuerpos cetónicos, lo que conduce a taquicardia, hipotensión arterial, aliento cetónico y aumento de la profundidad y frecuencia respiratoria (respiración de Kussmaul). Los criterios diagnósticos

para hablar de cetoacidosis en el adulto incluyen glucemia  $> 250$  mg/dl, acidemia con pH arterial  $< 7.30$  y bicarbonato sérico  $< 15$  mEq/L; otros exámenes de laboratorio, además, revelan glucosuria, cetonemia, cetonuria y leucocitosis con neutrofilia, sobre todo si existe alguna infección y aumento del hematócrito por hemoconcentración.

**Síndrome hiperosmolar no cetósico.** Se observa en los pacientes con diabetes tipo 2 y tiene una mortalidad del 10 al 40%. Suele presentarse en ancianos cuyo mecanismo de la sed está alterado o el acceso de líquidos está restringido, así como el inicio de diabéticos tipo 2, que desconocen su enfermedad. Puede haber un evento precipitante como infecciones o infarto del miocardio. A las causas descritas en la cetoacidosis se asocia un déficit relativo de insulina que lleva a una gran pérdida de líquido extracelular con diuresis osmótica por la marcada hiperglucemia (hasta 1.000 mg/dl). El déficit de agua suele ser mucho mayor que el observado en la cetoacidosis, alrededor de los 10 litros. Cursa con polidipsia, poliuria, trastornos de conciencia e isquemia cerebral focal (hemiparesia, hemianopsia y afasia), deshidratación mucho más marcada que en la cetoacidosis y aumento de la osmolaridad del plasma sin cetoacidosis. De manera que los criterios diagnósticos para esta entidad son glucemia  $> 600$  mg/dl, ph arterial  $< 7.3$ , bicarbonato  $> 18$  mEq/L, osmolaridad  $> 320$  mOsm/kg y ausencia o mínima evidencia de cuerpos cetónicos.

**Coma hipoglicémico.** Es ocasionado por una disminución importante y repentina de la glucemia por debajo de 40 mg/dl. Es consecuencia del uso excesivo de insulina, hipoglucemiantes orales, falta de ingestión de alimentos, actividad física excesiva, presencia de vómitos, diarreas o uso exagerado de alcohol. La hipoglucemia puede ser transitoria, caracterizada por abulia, astenia, cefalea, incoherencia, somnolencia y/o agitación psicomotriz, confusión, diplopía, palpitaciones, taquicardia, temblores, sudoración fría y convulsiones; o puede ser prolongada, con pérdida del conocimiento y coma persistente. Muchas veces es difícil diferenciarlo de un accidente cerebrovascular, etilismo agudo o sobredosis medicamentosa. Por esta razón, el paciente debe aprender a reconocer prontamente los síntomas de hipoglucemia e ingerir de inmediato alimentos dulces. La determinación de la glucemia confirma el diagnóstico.

**Pie diabético.** Se debe fundamentalmente a la neuropatía y a la aterosclerosis obstructiva severa y precoz de las grandes arterias de las extremidades inferiores. Más del 50% de las amputaciones no traumáticas son directamente atribuibles a la diabetes. La enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores se caracteriza por claudicación intermitente, disminución o ausencia de los pulsos arteriales (dorsal pedio y tibial posterior), trastornos tróficos de la piel y faneras (uñas y pelos) y anomalías ortopédicas como deformidades del arco, dedos en forma de martillo o en garra y *hallux valgus*. Se manifiesta por gangrena, que conduce frecuentemente al “pie diabético” y a la amputación de los miembros inferiores. Es importante evaluar la textura y fragilidad de la piel, la existencia de lesiones micóticas, callosidades, úlceras o heridas.

La presencia de pulsos puede ser engañosa porque las arterias de los diabéticos usualmente son rígidas y pueden pulsar a pesar de un flujo sanguíneo mínimo. El rubor pendiente y el retardo en el llenado capilar de los dedos son indicadores de disminución del flujo sanguíneo. El flujo venoso también está comprometido en los diabéticos (usualmente debido a un deterioro de las válvulas) y puede contribuir a la formación de úlceras por estasis venoso (úlceras varicosas). Un examen neurológico detallado debe incluir la evaluación de la sensibilidad con un monofilamento de nylon de 10 gramos (monofilamento de Semmes-Weinstein), determinación de la sensibilidad vibratoria, tacto y sentido de posición.

El pie diabético puede comenzar con una neuropatía sensorial que conduce a la falta de detección temprana de un traumatismo o una úlcera por deformidad del pie, que a su vez puede ser debida a la falta de propiocepción y distribución inadecuada del peso. El uso impropio del calzado es un problema común, especialmente zapatos apretados y tacones altos. El tamaño del zapato puede aumentar con la edad, especialmente si se aplana el arco del pie hacia fuera, y el área que cubre los dedos debe ser más ancha para evitar la presión sobre ellos. El paciente y su familia deben ser educados en el examen de los pies. La recomendación actual es que todo paciente diabético sea evaluado por un especialista del pie (podiatra, endocrinólogo podiatra, traumatólogo o cirujano vascular), el examen del pie debe ser meticuloso en todas las consultas y debe hacerse al menos una vez al año. El trauma sobre los pies tiende a sanar pobremente y progresar a la úlcera y gangrena, tal como define la clasificación de Wagner (Fig. 16).



FIGURA 16. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA CLASIFICACIÓN DE WAGNER

**Retinopatía diabética.** Aproximadamente el 25% de los diabéticos tipo 1 tienen algún grado de retinopatía a los 5 años del diagnóstico, con un incremento hasta un 80% después de los 15 años con la enfermedad. Esta retinopatía sigue siendo la primera causa de ceguera en el mundo; ocurre en el 50% de los diabéticos con más de 20 años de evolución y parece estar relacionada con su mal control. Se solía considerar que una vez establecida la retinopatía, a pesar de un buen control glucémico su progresión no se detiene, sin embargo, un control estricto ha demostrado aminorar la progresión hasta en un 80% e inclusive retardar su aparición clínica. En prevención primaria se recomienda la evaluación anual del paciente diabético y debe incluir un buen fondo de ojo.

La *retinopatía diabética* es más frecuente y severa en los diabéticos tipo 1 y es la principal causa de ceguera mundial durante la edad laboral. Clínicamente se producen fosfenos, déficit del campo visual, ceguera, iritis, rubeosis y catarata. Comienza por anomalías microvasculares como microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados algodonosos y edema macular, alteraciones que representan el incremento de la permeabilidad capilar y estasis del flujo axoplásmico por isquemia de la capa de fibras nerviosas. A medida que avanza la enfermedad se produce una pérdida progresiva de la permeabilidad de los pequeños vasos con isquemia retiniana. Los microaneurismas y la disminución del calibre arterial representan la manifestación clínica más temprana y fácil de reconocer de la retinopatía diabética y su presencia tiene un valor predictivo para la progresión del daño visual. Al avanzar la enfermedad se produce proliferación de nuevos vasos, estimulados por la isquemia, y se ubican en el disco óptico o en la retina periférica; estos neovasos son muy susceptibles de romperse y producir sangrado prerretiniano y vítreo. Seguidamente ocurre fibrosis y retracción, que puede ocasionar desprendimiento de la retina o hemorragia severa del vítreo. La proliferación vascular puede extenderse hacia el iris o al área trabecular de drenaje del humor acuoso y producir glaucoma neovascular. En resumen, la retinopatía diabética puede ser clasificada así: sin daño aparente (no se observan anomalías), retinopatía no proliferativa leve (microaneurismas), retinopatía no proliferativa moderada (microaneurismas y otros hallazgos, sin ser severa), retinopatía no proliferativa severa (se puede conseguir más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada cuadrante o venas varicosas en dos o más cuadrantes o anomalías microvasculares intrarretinianas prominentes) y retinopatía proliferativa, con uno o más de los siguientes hallazgos: neovascularización retinal, hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana.

***Nefropatía diabética.*** Se estima que hasta un 40% de los pacientes diabéticos desarrolla algún grado de nefropatía. La mayoría de los diabéticos tipo 1 progresa a la enfermedad renal crónica; se estima que un 25 a 40% de ellos desarrolla nefropatía diabética, cifra similar se calcula para los de tipo 2 si se considera que más del 20% de estos últimos presenta daño renal para el momento del diagnóstico. Alrededor del 25% de los pacientes que ingresa anualmente al programa de diálisis y trasplante por enfermedad renal crónica son diabéticos. Más del 80% de los pacientes diabéticos que se encuentra registrado en los programas de diálisis en países desarrollados como Estados Unidos, es diabético tipo 2. La causa fundamental es la glomeruloesclerosis diabética, pero son

proclives a otros daños como pielonefritis crónica, necrosis papilar y uropatía obstructiva por vejiga neurogénica.

La nefropatía diabética se caracteriza clínicamente por proteinuria, hipertensión arterial y, en última instancia, por enfermedad renal crónica; generalmente se asocia a insuficiencia cardíaca crónica, retinopatía y enfermedad macrovascular progresiva. Histopatológicamente hay un gran acúmulo de matriz extracelular, lo cual resulta en una expansión del mesangio y ensanchamiento de la pared de los capilares glomerulares por engrosamiento de la membrana basal glomerular. Esta expansión acelular del mesangio tiende a afectar en forma global todos los glomérulos y se denomina *glomeruloesclerosis mesangial intercapilar*. Las lesiones nodulares intercapilares (ácido-Schiff positivo) son conocidas como lesiones de Kimmelstiel-Wilson, altamente específicas de la nefropatía diabética, y se ven fundamentalmente en la DM tipo 1. También se han descrito cambios histológicos tubulares, entre las cuales destacan engrosamiento de la membrana basal tubular, hiperplasia e hipertrofia tubular, acumulación de cuerpos lisosomales y atrofia progresiva. Las características clínicas y de laboratorio de la nefropatía diabética han sido agrupadas en 5 estadios o etapas, con un tiempo de evolución determinado que puede acelerarse por abandono de los hábitos higiénico-dietéticos, descuido del tratamiento farmacológico y enfermedades intercurrentes.

*Estadio I. Nefropatía diabética oculta (fase de hiperfiltración).* Está presente en el momento del diagnóstico; no hay síntomas ni signos de glomerulopatía ni existe microalbuminuria. Se caracteriza por un aumento de la presión capilar glomerular que se traduce en un estado de hiperfiltración.

*Estadio II. Nefropatía silente (fase silenciosa).* Se caracteriza por cambios estructurales importantes en el glomérulo como expansión del mesangio y engrosamiento de la membrana basal glomerular, sin embargo, desde el punto de vista clínico, la función renal está conservada y no se evidencia proteinuria. Ya en esta fase, los riñones pueden encontrarse aumentados al ultrasonido, y si bien el mecanismo no está del todo dilucidado, se considera que la hipertrofia tubular que se va generando podría contribuir, ya que los túbulos renales constituyen más del 90% del peso del riñón.

*Estadio III. Nefropatía diabética incipiente (fase de microalbuminuria).* Está presente entre los 5 a 15 primeros años del diagnóstico, particularmente en DM1. Los pacientes ya presentan microalbuminuria: 20-200 µg/min o 30-300

mg/24 horas, y en una muestra aislada de orina, la relación albúmina/creatinina urinaria se encuentra entre 30-300 mg/g. Aparece hipertensión arterial sistémica y se pierde su descenso nocturno normal. La fase III ha demostrado ser revertida con el control intensivo de glucemia, dislipidemia e hipertensión arterial.

*Estadio IV. Nefropatía establecida (fase de macroalbuminuria).* Aparece alrededor de 10 a 15 años del diagnóstico de la diabetes. Se caracteriza por proteinuria  $>200$   $\mu\text{g}/\text{min}$  o  $>300$  mg/24 horas y la relación albúmina/creatinina urinaria es  $>300$  mg/g. La hipertensión arterial y la proteinuria se agravan haciéndose evidente el deterioro de la filtración glomerular, que en el caso de no ser tratada puede llegar a disminuir entre 5 a 10 ml/min/año.

*Estadio V. Nefropatía urémica.* Por ser la fase final requiere terapia de reemplazo renal, bien sea con algún tipo de diálisis o trasplante renal. Se caracteriza por retención de azoados y puede cursar con síndrome nefrótico; la filtración glomerular se encuentra por debajo de 15 ml/min. Aparece edema importante e hipoproteinemia. Simultáneamente se presenta microangiopatía expresada clínicamente como retinopatía y neuropatía. Esta etapa se ve agravada cuando se produce la neuropatía autonómica que causa retención urinaria por el desarrollo de una vejiga neurogénica.

**Neuropatía diabética.** La DM es la causa de neuropatía periférica más frecuente en el mundo. Aproximadamente dos tercios de los pacientes diabéticos presenta neuropatía que aumenta al avanzar la enfermedad; el control glucémico adecuado se ha relacionado con un retardo en la aparición o progresión del daño neuropático. La patogenia de esta neuropatía es multifactorial y no totalmente conocida. La hiperglucemia crónica persistente es el desencadenante de la activación de la enzima *aldosa reductasa*, alteración de la vía de los polioles y formación de productos finales de la glicación proteica. Además, se ha demostrado la disfunción endotelial con incremento de radicales libres y su consecuencia sobre la insuficiencia vascular. Igualmente hay un trastorno del transporte axonal y deterioro de las relaciones neurotróficas normales entre las terminaciones periféricas y las células ganglionares (se pierden las fibras miélica y amielínicas). También se han involucrado factores inmunológicos en su patogenia. La neuropatía diabética compromete los nervios somáticos y autónomos (nervios de las extremidades inferiores, pares craneales y nervios de los aparatos digestivo y genitourinario). La prevalencia de esta entidad varía enormemente; se ha

estimado que alrededor de un 50 a 75% de las amputaciones no traumáticas se atribuye a la neuropatía diabética.

En líneas generales, esta neuropatía se agrupa en neuropatía subclínica, clínica difusa y síndromes focales. La *neuropatía subclínica* se diagnostica a través de pruebas que demuestren la disminución en la conducción nerviosa, lo cual constituye el paso más importante para la detección temprana de esta terrible complicación. La *neuropatía difusa* afecta los nervios somáticos de los miembros inferiores, se caracteriza por dolores neuropáticos, calambres nocturnos, parestesias e hiperestesias, que se alivian con la deambulación; además, marcha atáxica, alteraciones de la sudoración, arreflexia osteotendinosa, disminución de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa, anestesia, atrofia muscular y malperforante plantar; además, parálisis facial y nervios oculomotores (oftalmoplejía). Las lesiones autonómicas viscerales incluyen diarreas nocturnas por la enteropatía y/o neuropatía, vómitos por la gastroparesia, atonía de la vesícula biliar, retención crónica de orina por la vejiga neurogénica, impotencia sexual, eyaculación retrógrada, hipertensión arterial postural e infarto del miocardio no doloroso.

## TRATAMIENTO

La DM no tiene tratamiento curativo, y aun cuando el médico se esmere en su control, tropezará con la inadecuada colaboración de un gran número de pacientes debido a su deficiente educación, su poca conciencia de la enfermedad, su negación y su merma autoestima. Es una enfermedad costosa por el predominio proteico de la dieta, los hipoglucemiantes orales, la insulina y los controles periódicos de por vida de la HbA1c y glucemia, ya sea en sangre venosa o capilar. Además del costo para los países por las incapacidades que conlleva a la larga en edades aún productivas de la vida. Todo esto provoca frustraciones que se agravan por las temidas complicaciones que amenazan la estabilidad y la vida del paciente.

El tratamiento se basa en cuatro pilares fundamentales: educación del paciente y la familia, ejercicio físico, dieta, hipoglucemiantes orales e insulina. El mantenimiento de una glucemia en ayunas  $< 130$  mg/dl% es el objetivo ideal para prevenir las complicaciones tardías de la diabetes, ya que todos los estudios emblemáticos sobre este aspecto han demostrado la relación directa entre el desarrollo de complicaciones crónicas y los niveles de glucemia sostenidos en el tiempo. El paciente debe estar libre de síntomas, con buena capacidad físico-psíquica, adecuado peso corporal, normotenso, sin cetonemia,

normolipémico, con mínimas lesiones vasculares y alejado del uso del tabaco y abuso del alcohol (Tabla 69).

TABLA 69. METAS DE UN BUEN CONTROL DIABÉTICO SEGÚN LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA 2014)

Ausencia de síntomas de hiper o hipoglucemia Peso corporal y circunferencia abdominal normal Hemoglobina glucosilada < 7% Glucemia preprandial entre 70-130 mg/dl* Glucemia postprandial (1-2 horas) < 180 mg/dl Colesterol total <200 mg/dl y colesterol LDL <70 mg/dl Colesterol HDL >40 mg/dl en hombres y >50 mg/dl en mujeres Triglicéridos < 150 mg/dl
*Se considera hipoglucemia en el paciente diabético cifras por debajo de 70 mg/dl. Si un paciente refiere síntomas de hipoglucemia con glucemias en 90 mg/dl, por ejemplo, quiere decir que es un paciente mal controlado cuyo organismo está acostumbrado a niveles glucémicos altos de forma sostenida y, por tanto no tolera, la normoglucemia.

**EJERCICIO FÍSICO.** El ejercicio físico reduce la glucemia por aumento de su utilización periférica, hecho que disminuye la resistencia a la insulina. La intensidad y frecuencia del trabajo muscular mejora la situación metabólica y disminuye los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales. En general, se programa la ejecución progresiva de ejercicios aeróbicos, al menos 150 min por semana, repartidos en 3 sesiones de 50 min de ejercicio continuo y vigoroso en días alternos. No debe sobrepasarse la frecuencia cardiaca máxima (220 menos la edad del individuo). Si el paciente no tiene retinopatía proliferativa o hipertensión arterial descontrolada, pueden indicarse ejercicios moderados de resistencia (isométricos) al menos dos veces por semana, los cuales también han demostrado beneficio en el control glucémico. Si el paciente tiene más de 35 años o ha sufrido DM por más de 10 años, es conveniente una evaluación cardiovascular con prueba de esfuerzo antes de iniciar el programa de ejercicios

**DIETA.** No existe una dieta estándar ideal para todos los diabéticos. Debe ser personalizada, lo que pone de manifiesto el protagonismo que tiene la educación nutricional en el manejo de estos pacientes. Para la ADA son aceptables distintos patrones dietéticos, siempre con un contenido graso

cardiosaludable, muy pocos alimentos procesados ricos en nutrientes y bajos en sodio.

Un plan alimentario dirigido al control adecuado del peso y la glucemia es recomendación tipo A para todo diabético debido a los beneficios que se traducen en mejoría de la calidad de vida, disminución del requerimiento de medicamentos y reducción de complicaciones crónicas. La dieta debe poseer un contenido calórico en relación con el peso ideal y la actividad física. Debe contener por comida principal un 20-30% de proteínas, 45-50% de carbohidratos complejos y 30% de grasas. Además, la dieta tiene que ser rica en fibras, con suficientes vitaminas y minerales. Deben prohibirse absolutamente los carbohidratos refinados como el azúcar, caramelos, dulces, chocolates, miel de abejas, mermeladas, jarabes, bombones, leche condensada, dátiles, ciruelas pasas, galletas dulces o rellenas, bebidas gaseosas, jugos o helados endulzados con azúcar, atoles, cerveza, vinos y licores en general. Es conveniente efectuar las tres comidas principales y dos o tres meriendas ligeras (aproximadamente 15 g de carbohidratos por merienda) a media mañana, media tarde y antes de acostarse. Con este régimen se reduce la sobrecarga del páncreas por las comidas principales muy copiosas y las hipoglucemias, sobre todo si el paciente recibe insulina, así como también se evita el ayuno prolongado que desencadena la gluconeogénesis, con la consecuente hiperglucemia endógena. Estos cálculos se deben individualizar para cada paciente y la tendencia actual es que el enfermo calcule menos y aprenda las proporciones y grupos de alimentos de manera que la adherencia a la dieta sea mayor y no se sienta tan abrumado. Los requerimientos calóricos dependen de la actividad física del paciente: 20 calorías por Kg es ideal para actividades ligeras (ejecutivos, intelectuales, secretarías y vendedoras del comercio); 25 calorías por Kg para actividades moderadas (médicos, estudiantes, maestros, amas de casa y chóferes) y, finalmente, 30 a 40 calorías por Kg para actividades fuertes (albañiles, plomeros, pintores, electricistas y los jóvenes entre 13 y 20 años de edad). Para una dieta balanceada se usa el régimen de alimentos equivalentes que pueden intercambiarse entre sí, comprenden seis grupos y son del dominio del nutricionista.

Puede añadirse moderadamente café y té sin azúcar, bebidas gaseosas endulzadas con *nutrasweet*, gelatina ligera sin azúcar, canela, mostaza, pimienta, cominos, vainilla y vinagre. En cuanto a edulcorantes, la FDA aprueba el uso de sacarina, sucralosa, aspartame y acesulfame. Se ha encontrado evidencia de que si bien la fructosa produce una respuesta postprandial glicémica menor, esta presenta cierto efecto hiperlipemiente por lo que su uso no se recomienda en diabéticos.

**HIPOGLUCEMIANTES ORALES.** Se usan en los diabéticos tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio han fallado para un óptimo control de la glucemia. Con estos medicamentos se intenta mantener el paciente normoglucémico, HbA1c <7% y sin glucosuria. No se emplean en la diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, pacientes sometidos a cirugía, en el embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática y personas alérgicas a sus componentes. Cuando un paciente recibe menos de 20 U de insulina diariamente o la dosis es menor a 0,5 U/Kg/día se puede pasar a hipoglucemiantes orales; la dosis de insulina se puede reducir inicialmente en un 50% y se comienzan los hipoglucemiantes orales a dosis baja. La suspensión gradual y progresiva de la insulina y el aumento de los hipoglucemiantes debe hacerse bajo control periódico de la glucemia. Los hipoglucemiantes orales se pueden clasificar de la siguiente manera según su acción principal.

1. Sensibilizadores de insulina con acción hepática y tejidos periféricos
  - a. Biguanidas: metformina, fenformina, buformina
2. Sensibilizadores de insulina con acción sobre el páncreas y tejidos periféricos
  - a. Secretagogos (sulfonilureas): primera generación (clopropamida, tolbutamida, tolazamida) y segunda (glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida)
  - b. Meglitinidas (repaglinida, nateglinida)
  - c. Tiazolidindionas: pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona.
3. Inhibidores de la absorción de carbohidratos
  - a. Inhibidores de la alfa-glucosidasa: acarbosa, miglitol, voglibose
4. Análogos de las incretinas e inhibidores de la enzima *dipeptidil peptidasa-4* (DPP-4).
  - a. Análogos del receptor de GLP-1: exenatida, liraglutida
  - b. Inhibidores de la enzima *DPP-4*: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, anagliptina, alogliptina, gemigliptina.

A continuación se describen las biguanidas, secretagogos de segunda generación (sulfonilureas), no sulfonilureas o meglitinidas (repaglinida, nateglinida), tiazolidinonas, acarbosa, análogos *GLP-1* (exenatida), inhibidores de *dipeptidil peptidasa-4* (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina).

**BIGUANIDAS.** Actualmente son recomendadas de primera línea en todo paciente con diabetes tipo 2 sin contraindicaciones o intolerancia al fármaco. Son efectivas cuando existe producción endógena de insulina y como efecto colateral producen anorexia, por lo que es útil en pacientes diabéticos obesos. Pueden

combinarse con otros hipoglucemiantes orales y con la insulina. Disminuyen la HbA1c entre 1,5 a 2%, no ameritan del funcionamiento o la reserva pancreática, ya que tienen una acción netamente periférica; retardan la absorción de la glucosa en el intestino, reducen la liberación de glucosa hepática (disminuyen la gluconeogénesis) y aumentan su captación periférica, además, facilitan la unión de la insulina a los receptores en los tejidos. No deben emplearse en enfermedades hepáticas y renales, hipoxia crónica, insuficiencia cardíaca crónica o historia de acidosis láctica. Están contraindicados en pacientes con niveles de creatinina mayores de 1,5 mg/dl, filtración glomerular menor a 30 ml/min (disminuir la dosis a la mitad entre 31-45 ml/minuto) o en descompensaciones agudas de la función renal. Otro efecto adverso es la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, por lo que se deben vigilar sus niveles. La dosis máxima de *metformina* es de 1 g VO BID, preferiblemente con las comidas; se recomienda titular la dosis al iniciar la terapia, ya que puede presentar flatulencias, diarrea y molestias abdominales.

**SULFONILUREAS DE SEGUNDA GENERACIÓN.** Las sulfonilureas (SU) mejoran el control de la DM a través de su efecto insulínico y disminuye la HbA1c entre un 1-1,5%. La secreción de insulina por los islotes es estimulada al aumentar la sensibilidad de las células  $\beta$  a la glucosa; este efecto es mediado por un receptor que se encuentra en la superficie de las células  $\beta$  y su actividad parece correlacionarse con la capacidad de unión a estos receptores. Este receptor está unido a un canal de potasio ATP-dependiente, el cual es cerrado por las SU lo que lleva a la despolarización de la membrana; esto conduce a la apertura de un canal de calcio dependiente de voltaje y al consiguiente influjo de calcio hacia el interior de la célula. El aumento del calcio citosólico estimula la liberación de insulina.

El tratamiento con sulfonilureas no previene la progresión de la resistencia a la insulina, no son efectivas en pacientes diabéticos tipo 1 y en enfermos pancreatocetomizados. Los *efectos adversos* se presentan alrededor de un 3% de los pacientes y se han observado fundamentalmente en las sulfonilureas de primera generación y glibenclámda. En líneas generales, los más frecuentes son interacción farmacológica, aumento de peso, intolerancia gastrointestinal e hipoglucemia, a veces, de curso fatal. Se deben usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, pues disminuyen el precondicionamiento isquémico y producen un aumento del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), el cual se ha asociado al desarrollo de enfermedad coronaria. Son infrecuentes la hepatitis colestásica, agranulocitosis y la anemia aplásica o hemolítica.

Las sulfonilureas más utilizadas son glibenclamida, gliclazida, glimepirida y glipizida. Las de primera generación (clorpropamida y tolazamida), muy populares en el pasado, han sido reemplazadas por las nuevas generaciones de hipoglucemiantes orales, de fácil manejo y menos efectos colaterales.

*Glibenclamida.* Tiene una acción de 10 a 24 horas. La dosis es de 2.5 a 5 mg VO diarios en una sola toma; puede darse una dosis máxima de 20 mg al día dividida en dos o tres tomas antes de las comidas. No se recomienda en pacientes ancianos o con filtración glomerular menor a 50 ml/min

*Gliclazida MR.* Se puede iniciar con dosis de 30-60 mg OD, dosis máxima 120 mg

*Glimepirida.* Tiene una vida media más prolongada, hasta de 24 horas, y puede combinarse con la insulina. Posee pocos efectos colaterales. La dosis es de 1 a 8 mg VO diarios, antes del desayuno.

*Glipizida.* Tiene una duración de 12 a 24 horas y la dosis puede iniciarse con 2,5-5 mg VO diarios antes del desayuno. Se recomienda disminuir la dosis a la mitad en pacientes con filtración glomerular menor a 50 ml/min.

**MEGLITINIDAS.** Estimulan la secreción de insulina al interactuar con los canales de potasio de la célula  $\beta$ . El perfil de la secreción de insulina es corto y rápido, por lo que usan fundamentalmente para corregir la hiperglucemia postprandial.

*Repaglinida.* Es un estimulante de la secreción de insulina no sulfonilurea derivado del ácido benzoico, que bloquea los canales de potasio sensible a ATP. Es útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2, tiene una vida media muy corta y puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, pero no con insuficiencia hepática. La dosis para pacientes nuevos es de 0.5 mg VO antes de cada comida y para los ya tratados con otros hipoglucemiantes, 1 a 2 mg.

*Nateglinida.* Es un derivado de la fenilalanina de acción rápida y de corta duración. Se indica a la dosis de 90-180 mg VO día antes de las comidas.

**TIAZOLIDINEDIONAS.** Son compuestos que reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear PPAR- $\gamma$ ; su acción se ejerce en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. Se pueden combinar con la insulina en la diabetes mellitus tipo 2 que no responde a más de 30 U diarias. Las tiazolidinedionas disminuyen las concentraciones plasmáticas de la terfenadina y los anticonceptivos orales y no se deben usar en pacientes que reciben colestiramina, pues esta reduce su absorción en un 70%. La rosiglitazona y la pioglitazona son

actualmente de uso limitado por ciertos efectos adversos como retención hídrica con edema, aumento de peso a expensas de retención hídrica e incremento del tejido graso subcutáneo y osteoporosis complicadas con fracturas. La pioglitazona se puede combinar con las sulfonilureas, la metformina e insulina. Se deben evitar en pacientes con enfermedad hepática, elevación de las aminotransferasas y hepatocarcinoma, por lo que se deben controlar periódicamente las pruebas hepáticas. La dosis de pioglitazona es de 15 a 30 mg/día VO; máximo 45 mg/día y la rosiglitazona.

**Acarbosa.** Inhibe la  $\alpha$  glucosidasa en el intestino delgado para que los carbohidratos complejos no se conviertan en monosacáridos y sean absorbidos. Es útil en hiperglucemias a predominio postprandial y ancianos; contraindicado en pacientes con cirrosis o niveles de creatinina mayores de 2 mg/dl. Puede producir flatulencia, diarrea y dolor abdominal. La dosis es de 50 a 100 mg VO TID antes de las comidas.

**ANÁLOGOS DE LAS INCRETINAS E INHIBIDORES DE DPP-4.** Actualmente se conoce un nuevo mecanismo en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, que es el déficit en la producción o acción de las incretinas, hormonas de origen intestinal que estimulan la secreción de insulina endógena con la ingesta oral de nutrientes (no observada con la administración de glucosa endovenosa o parenteral); además, promueven la captación de glucosa por los tejidos y estimulan el crecimiento, diferenciación y regeneración de los islotes pancreáticos.

El efecto incretina ayuda a regular los niveles postprandiales de glucosa y es responsable del 50-70% de la secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa oral. Las principales incretinas son el GLP-1 (*glucagon like peptide*) y el GIP (*polipéptido insulínico dependiente de la glucosa*); estas ejercen su acción insulínica a través de receptores acoplados a la proteína G, los cuales se encuentran altamente expresados en las células  $\beta$  del páncreas y otras células no insulares; ambas hormonas tienen efectos tróficos y antiapoptóticos sobre las células  $\beta$  del páncreas. El GLP-1 funciona en el llamado sistema de “ruptura ileal” cuando los nutrientes alcanzan el intestino delgado; desde allí inhibe la motilidad gastrointestinal superior, reduce la velocidad del vaciamiento gástrico y las secreciones intestinales, además de disminuir el apetito (inducen saciedad), e inhibe la secreción endógena de glucagón. El GLP-1 parece ser el mediador mayor del efecto incretina, se produce en las células enteroendocrinas localizadas en el intestino delgado y grueso, en donde se procesa el proglucagón por efecto de una prohormona convertasa de tipo 1 (PC1); el GLP-1 también se genera en las células  $\alpha$  del páncreas y en el SNC, particularmente en el tallo cerebral, desde donde es transportado para desarrollar acciones metabólicas,

cardiovasculares y neuroprotectoras. Ambas incretinas son inactivadas en pocos minutos mediante clivaje N-terminal por la enzima *dipeptidil peptidasa*

Existen dos estrategias para obtener el efecto de las incretinas; la primera consiste en análogos de GLP-1 parenterales, los cuales se unen al receptor de GLP-1 ejerciendo el mismo efecto de la hormona pero por un tiempo más prolongado; la segunda clase mediante la inhibición de la enzima DPP-4 por vía oral (Tabla 70).

TABLA 70. COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS ANÁLOGOS DE GLP-1 E INHIBIDORES DE DPP-4

<b>Característica</b>	<b>Análogos de GLP-1</b>	<b>Inhibidores de DPP-4</b>
Disponibles	Exenatida, liraglutida	Sita, vilda, saxa y linagliptina
Presentación	parenteral	oral
Disminución HBA1c	1- 1.5%	0.5- 0.9%
Hipoglucemia	Muy bajo riesgo	Muy bajo riesgo
Peso	Reducción	Neutro
Efectos adversos	Náuseas (30-50%) y pancreatitis	Infrecuentes infecciones respiratorias
<b>Análogos de GLP-1</b>		<b>Dosis</b>
Exenatide	5 µg SC BID, 1 hora antes de las comidas Después de 1 mes: 10 µg SC dos veces al día Liraglutide Iniciar con 0.6 mg SC OD; a la semana aumentar a 1.2 mg SC/día. Puede aumentarse a 1.8 mg según respuesta	
<b>Inhibidores de DPP-4</b>		
Sitagliptina	50 mg BID (sola o combinada con metformina)	
Vildagliptina	50 mg BID (sola o combinada con metformina)	
Saxagliptina	2.5- 5 mg OD (sola o combinada con metformina)	
Linagliptina	5 mg OD (sola o combinada con metformina)	
Alogliptina	25 mg OD	

*Exenatida*. Análogo de la *GLP-1* que disminuye la hemoglobina glicosilada hasta 1.5%. Está contraindicada en pacientes con filtración glomerular menor a 30 ml/min y puede usarse en combinación con metformina, sulfonilureas y/o tiazolidinedionas. La dosis es de 5-10  $\mu\text{g}$  SC BID, en cualquier momento dentro de un período de 60 minutos previos al desayuno y cena; está disponible en dispositivos precargados.

*Sitagliptina*, *vildagliptina*, *saxagliptina*. Son inhibidores de la *dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)*, razón por la que aumentan la actividad del sistema incretina al bloquear o interferir la degradación de *GLP-1* por esta *endopeptidasa*. La mayor ventaja de los inhibidores de *DPP-4* sobre los análogos de la *GLP-1*, es que pueden administrarse por vía oral, tienen una eficacia similar a los hipoglucemiantes orales, aumentan la secreción de insulina pero son más costosos. Actualmente se hacen estudios a largo plazo para garantizar su seguridad con los años de uso. Se han relacionado con tres efectos indeseables: infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, pancreatitis agudas, cáncer de páncreas e hiperplasia de las células parafoliculares (C) de la glándula tiroidea, que puede generar carcinoma medular. Esto ha sido un tema de debate en congresos sin que hasta ahora se haya podido establecer esta relación de manera definitiva.

La dosis de sitagliptina es de 100 mg VO OD (al combinarse con metformina es de 50 mg VO BID); la vildagliptina, 50-100 mg VO BID; se recomienda ajuste de dosis a 50 mg/día en aquellos pacientes con filtración glomerular entre 49 y 30 ml/min y 30 mg/día con filtración glomerular menor a 30 ml/min. La dosis de saxagliptina es de 5 mg VO OD, y para pacientes nefrópatas existe una presentación de 2,5 mg. Actualmente se encuentran disponibles solas o combinadas con metformina.

**INSULINAS.** Las insulinas se indican de entrada en el diabético tipo 1 y, en el tipo 2 cuando fallan los cambios de estilo de vida y los hipoglucemiantes orales por posible agotamiento de las células  $\beta$  del páncreas; a estos últimos pacientes no se les llama “insulinodependientes” sino “insulinorrequirientes”. Seguidamente se enumeran las indicaciones de la terapia insulínica en la diabetes tipo 2.

### **Indicaciones de la terapia insulínica en la diabetes tipo 2**

1. Hiperglucemia severa en el momento del diagnóstico
2. Hiperglucemia a pesar de la dosis máxima de hipoglucemiantes orales

3. Descompensación aguda debido a situaciones intercurrentes: infecciones importantes, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, diarreas agudas, politraumatismos, quemaduras, cirugía mayor electiva, tratamientos con esteroides, inmunosupresores, antineoplásicos, tendencia a la cetoacidosis y coma hiperosmolar
4. Pérdida de peso incontrolable
5. Combatir rigurosamente la glucotoxicidad
6. Perioperatorio
7. Diabetes gestacional y embarazadas diabéticas
8. Reacción alérgica severa a hipoglucemiantes orales.

En líneas generales, las insulinas son de tres tipos: puras cromatográficamente de origen bovino, monocomponentes de origen porcino y humanas (obtenidas por ingeniería genética). Las insulinas utilizadas actualmente son las humanas elaboradas por recombinación genética obtenidas por ADN recombinante (la ingeniería genética manipula algunos aminoácidos de la molécula original para mejorar su acción y perfil farmacocinético). Por la duración de su efecto pueden ser de acción rápida, intermedia y larga (Tabla 71).

TABLA 71. FARMACOCINÉTICA DE LAS INSULINAS Y SUS ANÁLOGOS

CLASE	NOMBRE	MARCA	INICIO DE ACCIÓN
Acción rápida	lispro	Humalog	5 – 15 min
	aspart	Novolog	5 – 15 min
	glulisina	Apidra	5 – 15 min
Acción corta	humana regular	Humulin R	30 – 60 min
		Novolin R	30 – 60 min
Acción intermedia	humana NPH	Humulin N	2 – 4 h
		Novolin N	2 – 4 h
Larga duración (basal)	glargina	Lantus	1 h
	detemir	Levemir	1 – 2 h
insulina premezclada	humana NPH/regular	Humulin 70/30	30 – 60 min
		Novolin 70/30	30 – 60 min
	lispro protamina / lispro	Humalog	5 – 15 min
		75/25	
	aspart protamina / aspart	Novolog	5 – 15 min
		70/30	

**INSULINAS DE ACCIÓN RÁPIDA.** Tienen un comienzo de acción muy rápido y se utilizan para disminuir el pico hiperglucémico postprandial; incluyen los análogos (lispro, aspart, glulisina) y la insulina regular.

**Insulinas análogas de acción rápida.** También se llaman ultrarrápidas porque su acción comienza en minutos, por lo que no es necesario esperar entre su aplicación y la comida, incluso se pueden administrar antes o inmediatamente después de comer. Se asocian con menor incidencia de eventos hipoglucémicos, especialmente durante la noche, ya que se metabolizan más rápido.

**Lispro.** La insulina humana está formada por dos cadenas de aminoácidos unidas por dos puentes disulfuros. En la cadena  $\beta$ , en las posiciones 28 y 29 se encuentran respectivamente los aminoácidos prolina y lisina, que al intercambiarse a lisina y prolina, tecnológicamente producen un análogo de la insulina (lisina y prolina) que se denomina *lispro*. Al quedar el aminoácido lisina en la posición 28 y el aminoácido prolina en la posición 29 le confiere la capacidad de pasar como monómero directo a la sangre al ser inyectada por vía subcutánea, sin aglutinarse ni precipitarse, se absorbe mejor, comienza a actuar más rápido y su duración es menor que la insulina regular. Puede ser administrada entre 0 y 15 minutos antes de la comida, controla mejor la glucemia de 1 a 2 horas después de comer, reduce la frecuencia de hipoglucemias postprandiales o nocturnas y tiene un pico de acción más corto que la insulina regular.

**Aspart.** Se diferencia de la insulina humana por el cambio del aminoácido aspártico por prolina en la posición 28 de la cadena  $\beta$  ( $\beta$  28).

**Glulisina.** Se sustituye la lisina por asparagina en la posición  $\beta$ 3 y el ácido glutámico por lisina en la posición  $\beta$  29.

**Insulina regular.** También llamada insulina cristalina, surge de la unión de insulina humana recombinante más zinc en forma de cristales. Al inyectarse por vía subcutánea se deposita como hexámeros y se va disociando en dímeros y monómeros, que son los que pasan el endotelio y luego a la circulación. Se espera alrededor de media hora entre su aplicación y la ingesta de la comida principal para un mejor efecto. Es la única insulina que se pueden emplear por vía EV, su acción es inmediata y se prolonga por dos horas; sin embargo, cuando se administra por vía SC, el efecto es menos rápido, su pico de acción ocurre entre las 2 y 4 horas y su duración se prolonga por 5 a 7 horas. La insulina regular se usa cada 4 a 6 horas y se emplea en situaciones agudas como estupor y coma cetoacidótico. También se puede mezclar con insulina

de acción intermedia antes de las comidas principales en pacientes diabéticos que presentan hiperglucemias postprandiales, infectados, infarto del miocardio y cuando van a ser sometidos a cirugía.

**Insulinas de acción intermedia (NPH).** La NPH se presenta en una suspensión de insulina regular unida a protamina y zinc, lo que le confiere una acción prolongada, con un comienzo de acción de 1 a 3 horas, el pico de mayor acción ocurre entre las 6 y 12 horas y dura hasta 20 horas. Se usa en combinación con insulinas análogas rápidas o insulina regular y solo se aplica por vía subcutánea. La terapia con insulina NPH se debe modificar según muchos factores (ver adelante). La inyección SC se hace en la capa profunda del tejido celular subcutáneo, por el propio paciente o un familiar cercano; las agujas, jeringas y la asepsia deben ser rigurosamente estériles; los sitios de inyección son los brazos, muslos, abdomen y nalgas, siempre en forma alterna, y no deben causar dolor, irritación o formar bultos.

**Insulinas análogas de larga duración o lentas (glargina y detemir).** Para obtener la *glargina*, el aminoácido asparagina se sustituye por glicina en la posición 21 de la cadena  $\alpha$  ( $\alpha$  21) de la insulina recombinante y dos argininas se agregan en la terminación carboxilo de la cadena  $\beta$ . Al inyectarse el pH tisular la hace precipitarse y de ahí su larga duración, sin picos importantes y con una acción mantenida y regular durante 24 horas; es más estable que la NPH y produce menos hipoglucemias severas. Se puede combinar con hipoglucemiantes orales, especialmente con metformina o inhibidores de DPP-4 y con la insulina lispro (pero no se puede mezclar con otras insulinas). Se describe un 10% de pacientes que requieren dosis BID sobre todo cuando los requerimientos de insulina son mayores de 20 unidades día. Para producir el *detemir* se elimina la treonina en la posición  $\beta$  30 y un ácido graso se añade al aminoácido en la posición  $\beta$  29 (ácido mirístico), el cual confiere unión reversible a la albúmina, ya que esta insulina es soluble tanto en el vial como en tejido subcutáneo. La necesidad de aplicar dos dosis al día es mayor con detemir. Un paciente que recibe insulina puede presentar cualquiera de las siguientes respuestas bioquímicas.

**Fenómeno del alba.** Consiste en una elevación de la glucemia entre 5 y 9 de la mañana; se debe al aumento fisiológico de las hormonas contrarreguladoras, especialmente hormona del crecimiento y cortisol a estas horas, que lleva a liberar glucosa hepática. Si la insulina es insuficiente o incapaz de contrarrestar estas hormonas, el efecto neto será hiperglucemia matutina.

**Efecto Somogyi.** Se caracteriza por un aumento matutino de la glucemia en ayunas, pero precedido por una hipoglucemia en la madrugada, caracterizada por cefalea, palpitaciones y sudoración; se explica por la liberación de hormonas contrarreguladoras de la glucemia en respuesta a la hipoglucemia. Hay que mantenerse alerta ante una glucemia en ayunas creciente porque lo sensato es reducir la dosis de insulina y no aumentarla.

**Alergia a la insulina.** Puede ser local (eritema o pápula) en el sitio de la inyección o generalizada (anafilaxia, edema de glotis y púrpura) por la producción de autoanticuerpos; de mayor incidencia en el pasado por el uso de insulinas de origen bovino, porcino o humana, actualmente en mínima proporción por las nuevas insulinas. Se recomienda la desensibilización con dosis centesimales crecientes de insulina. Las reacciones locales se controlan con antihistamínicos, y las generalizadas, como el *shock* anafiláctico, con adrenalina, corticoesteroides y oxígeno.

**Diabetes frágil.** Se denomina así a la diabetes inestable de los pacientes insulino dependientes y se describe en apenas 1-2% de los pacientes con diabetes tipo 1; su control es tan lábil que frecuentemente oscila entre una marcada hipoglucemia y la cetoacidosis. Existen formas de diabetes frágil idiopáticas o primarias sin causa reconocida, y las secundarias, que incluyen insulinoterapia inadecuada, dieta inapropiada, infecciones bacterianas o tuberculosis y trastornos endocrinos como hipertiroidismo, hipopituitarismo y la enfermedad de Addison. En los pacientes con diabetes frágil debe hacerse una cuidadosa evaluación de la insulinoterapia (tipo de insulina, dosis, forma y hora de administrarla), la dieta (comer a la hora y cálculo adecuado de los alimentos y sus equivalentes), y finalmente, la detección de posibles enfermedades intercurrentes.

**REGÍMENES INSULÍNICOS.** Muchos algoritmos se han creado con la finalidad de ajustar la dosis de insulina, sean de larga duración, intermedia o acción rápida. Estos algoritmos incluyen un automonitoreo con glucemias capilares frecuentes precomidas y hora sueño para poder detectar en donde se encuentran los picos de hiperglucemia y así decidir cuál dosis aumentar o en caso contrario, detectar hipoglucemias para disminuir las dosis correspondientes. Lo más importante es manejar bien el conocimiento de la farmacocinética de las insulinas y saber cuál dosis es la responsable de tal respuesta y hacer el ajuste correcto. Es así como para el caso de las insulinas de acción intermedia o de larga duración, se recomiendan ajustes del 10 al 20% de la dosis y un seguimiento de 48 horas para ver la estabilización de la respuesta ante este cambio.

En general se recomienda que los pacientes diabéticos tipo 1 inicien esquemas de insulina calculados a partir de 0,8 U/Kg/día, mientras que con los de tipo 2, el inicio debe ser más gradual, con cálculos de 0,5 U/Kg/día e incluso menores, ya que en algunas ocasiones pueden combinarse con hipoglucemiantes orales. En este capítulo se revisan los tres regímenes clásicos (tradicional, basal con bolos e infusión), con la salvedad de que el tratamiento de cada paciente se debe individualizar y, obviamente, tiene muchas variantes.

**1. Esquema tradicional.** Si la insulina NPH sola y combinada con hipoglucemiantes orales no logra controlar la diabetes, se debe iniciar el esquema tradicional de mezclas. Este utiliza insulina NPH e insulina regular. La insulina NPH se mezcla con la regular en el predesayuno y la precena, esta última cubre las hiperglucemias postprandiales del desayuno y cena, mientras que la insulina NPH con solo 2 inyecciones diarias se espera que controle la hiperglucemia postprandial del almuerzo, más los requerimientos basales de insulina, considerando el pico de concentración en sangre que hace a las 6 horas de su administración que suele coincidir con la hora del almuerzo. La dosis total calculada se divide en tres tercios de manera que dos tercios se administran en el predesayuno y un tercio en la precena. A su vez, los dos tercios de la mañana se dividen entre tres, de los cuales dos son la dosis predesayuno de NPH y el otro la dosis predesayuno de la insulina regular; para la dosis de la precena se divide igual, en tres tercios, dos para la NPH y otro para la regular. La dosis de la precena se puede separar, se deja la insulina regular en la precena desplazando la insulina NPH para la hora sueño.

Ejemplo: paciente de 70 Kg que inicia esquema de insulina a 0,5 U/Kg/día.

$$\text{Dosis total} = 0,5 \text{ U} \times 70 \text{ Kg} = 35 \text{ U/día}$$

$$35 \div 3 = 12 \text{ (se redondea la cifra al número par mayor)}$$

$$\text{Predesayuno} = 24 \text{ U de insulina} \div 3 = 8.$$

$$\text{Predesayuno} = 16 \text{ U de NPH} + 8 \text{ U de cristalina}$$

$$\text{Precena} = 12 \text{ U de insulina} \div 3 = 4$$

$$\text{Precena} = 8 \text{ U de NPH} + 4 \text{ U de cristalina}$$

***Empleo de la insulina 70 NPH/30 regular dos veces al día.*** Esta es una premezcla que viene en vial combinada, es más fácil para el paciente porque no tiene que mezclar insulinas ni hacer más cálculos, simplemente se aplica la dosis descrita vía subcutánea dos veces al día, predesayuno y precena.

Dosis total inicial: 0.5 U/kg de peso, distribuidas así:  
2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 de la dosis antes de la cena

Ejemplo: Persona diabética con 50 kg de peso. Dosis total, 25 U (50 x 0.5)  
 $25 \div 3 = 8$   
16 U antes del desayuno y 8 U antes de la cena

**2. Esquema basal bolos.** Actualmente es el más recomendado por su similitud con el ritmo fisiológico de la secreción de insulina, aunque para el paciente implica cuatro inyecciones diarias, una de insulina de larga duración (glargina, detemir) a la hora sueño y tres de insulinas análogas de acción rápida precomidas. Para el cálculo de la dosis se divide 50% para la insulina de larga duración y 50% para la de acción rápida, y luego se divide ese 50% entre las tres comidas principales.

Ejemplo: paciente 70 Kg que inicia esquema de insulina a 0,5 U/Kg/día  
Dosis total = 0,5 U x 70 Kg = 35 U de insulina  $\div 2 = 18$   
Precomidas = 18 U de insulina  $\div 3 = 6$   
Predesayuno, pre almuerzo y precena = 6 U de insulina rápida  
Hora sueño = 18 U de insulina de larga duración (glargina, detemir)

**3. Bomba de infusión.** Ideado para pacientes diabéticos tipo 1, consiste en una preparación de insulina de acción rápida que se administra de manera continua a través de un catéter. El dispositivo permite una infusión basal (usualmente 1 U/h) con posibilidad para administrar bolos extras precomidas o para corregir cambios glucémicos durante el día. Los dispositivos tienen incorporado un sensor de glucemia tisular continuo que mejora el control glucémico y alerta incrementos y descensos en la glucemia, lo que permite un monitoreo más eficaz y evita eventos de hipoglucemia inadvertida.

En el contexto de un paciente bien controlado, sin enfermedades intercurrentes, que presente un pico hiperglucémico que se desee corregir, el ajuste de la dosis de insulina rápida o regular antes de las comidas puede hacerse de la manera siguiente:

**Calcular el factor de sensibilidad insulínico.** Se define como la cantidad de mg de glucemia que es capaz de disminuir o metabolizar 1 U de insulina de acción rápida o regular. Se establece un cociente cuyo numerador es un número fijo (1.800 en el caso de insulinas de acción rápida y 1.500 en insulina regular) y el denominador es el cálculo total de insulina/día que el paciente requiere. Este valor se usa luego en la fórmula correctora siguiente para determinar la cantidad

de insulina de acción rápida o regular necesaria para alcanzar una glucemia meta:  $\text{glucemia actual} - \text{glucemia meta} / \text{factor de sensibilidad insulínica}$ . Este método de cálculo de corrección es utilizado con frecuencia en diabéticos tipo 1.

Ejemplo. Paciente que con una dosis total de 60 U utiliza insulina rápida (glulisina) precomidas, logra mantener habitualmente la glucemia por debajo de 120 mg/dl, su factor de sensibilidad insulínica es de 1.800/60, es decir, 30 (1 U de insulina rápida baja la glucemia en 30 mg/dl), de manera que ante una glucemia por ejemplo de 300 mg/dl antes del almuerzo, el suplemento o dosis de insulina rápida sería  $(300-120) / 30 = 6$  U, es decir, corresponden al paciente antes del almuerzo 6 U de insulina rápida. Si la insulina usada es regular, el numerador para el cálculo del factor de sensibilidad insulínica es 1.500 en lugar de 1.800, y todo lo demás es igual.

**Modalidades de insulinización.** La insulina se emplea como monoterapia o combinada con hipoglucemiantes orales (*terapia combinada*); es preferible mezclar la insulina con agentes insulinosensibilizantes (metformina o glitazonas), pero existe también experiencia con secretagogos de insulina o la combinación de estos con sensibilizantes más insulina. La administración de insulina suele iniciarse con una dosis de glargina o de acción intermedia en la noche antes de acostarse, a dosis variable, entre 8 y 12 U, y se va graduando según los resultados. Recordemos siempre el cálculo de las unidades de insulina por Kg/día, ya que es un buen indicador de ajuste diario de insulina. Si el paciente está recibiendo hipoglucemiantes orales, el cambio a insulina se debe hacer gradualmente hasta suspender la medicación oral.

**Tratamiento personalizado.** Constituye actualmente el paradigma en el abordaje terapéutico de la DM tipo 2. Exige tomar en cuenta las características particulares de la enfermedad, comorbilidades, preferencias del paciente y disponibilidad de recursos. Existen numerosas guías de tratamiento personalizado basadas en los valores iniciales de la HbA1c y la situación clínica del paciente (edad, duración de la diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica) que ayudan a seleccionar la opción más adecuada en cada caso. Dependiendo de las cifras de la HbA1c se debe variar el tratamiento si el valor es menor de 8%, si está entre 8-10% o si es mayor de 10%.

**HbA1c <7.5%.** Se inicia con modificaciones del estilo de vida por 3 meses; si no se logra la meta adecuada se agrega la monoterapia con hipoglucemiantes orales. La metformina es el medicamento ideal a no ser que haya intolerancia;

como alternativa, cualquiera de las siguientes: sulfonilureas, un análogo de los receptores de GLP-1, un inhibidor de DPP-4, tiazolidindionas o acarbosa. Si con la monoterapia no se consigue el objetivo en un lapso de tres meses y la HbA1c se mantiene por encima de 6,5%, se pasa a terapia dual.

**HbA1c  $\geq$ 7.5%.** Se inicia una combinación de fármacos, llamada *terapia dual*, tales como metformina más inhibidores de DPP-4 (en una sola tableta), sulfonilureas o un análogo de GLP-1. Si el paciente está muy sintomático se debe iniciar con metformina más insulina basal, a menos que este realmente cumpla con los cambios estrictos y drásticos de su dieta. Los hipoglucemiantes aún combinados no suelen bajar la HbA1c más de 3-4%, por lo que en un lapso de 3 meses de no conseguirse la meta glucémica se aumenta a la terapia triple o se intensifica la terapia con insulina. En la *terapia triple* podemos combinar metformina con inhibidores de DPP-4 y sulfonilureas, o metformina con agonistas de los receptores de GLP-1 e insulina

**HbA1c  $>$ 9%.** En pacientes oligosintomáticos se puede iniciar con terapia dual o triple. Si el paciente está muy sintomático y con marcada pérdida de peso, es preferible comenzar con una insulina basal asociada a metformina. Si no se logran las metas de control se debe pasar a la terapia basal-bolos.

**Educación del paciente y la familia.** El apoyo psicológico es importante para el diabético y su familia. Se debe aceptar la realidad de una enfermedad incurable y crónica, pero que puede ser controlada con la constante cooperación del paciente y su grupo familiar. Siempre se debe valorar la capacidad intelectual y la situación laboral del enfermo; restringir las funciones de aviadores, conductores profesionales de vehículos pesados, albañiles, electricistas, bomberos, cocineros, panaderos y mineros. El paciente diabético debe dedicar una atención especial al aseo personal, cuidar su dentadura y visitar al dentista por lo menos dos veces al año. Es fundamental el cuidado de los pies debido a la gran facilidad de presentar abrasiones, heridas, ampollas y micosis superficiales que pueden conducir a la infección y la gangrena, complicaciones que en un gran número de pacientes llevan a la amputación de los miembros. El lavado de los pies debe ser hacerse diariamente con agua tibia y un jabón suave no irritante; el secado debe ser cuidadoso, con una toalla suave, especialmente entre los dedos (revisarlos minuciosa y continuamente en busca de lesiones); frotarlos suavemente con cremas lubricantes a base de lanolina o de metil y propilparabeno; usar talco en caso de transpiración para evitar la humedad. Se deben evitar las sustancias irritantes como tintura de yodo o timerosal. Las uñas de los pies se deben limar y recortar con mucha delicadeza,

en forma recta, sin cortar las esquinas ni herir la piel; nunca más cortas que los tejidos blandos vecinos. Los pacientes con trastornos de la visión no deben cortarse por sí mismos las uñas o los callos. En caso de uñas encarnadas o grandes callosidades se debe buscar la ayuda de un podólogo. Usar medias sin elástica, de lana o algodón que no tengan costuras o remiendos, y zapatos de cuero suave, punta ancha, tacones anchos y bajos, que se adapten cómodamente al arco del pie y a los talones (siempre inspeccionar que no tengan cuerpos extraños como clavos o piedrecillas). Nunca andar descalzo, deben evitarse pantuflas, zuecos y chancletas que dejen al descubierto gran parte del pie.

## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Se analizará el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas más frecuentemente observadas en el diabético: metabólicas agudas (cetoacidosis, coma hiperosmolar y coma hipoglucémico), la neuropatía, el pie diabético, la nefropatía, la retinopatía, la diabetes y el embarazo y las enfermedades cardiovasculares.

**Cetoacidosis diabética.** Una vez diagnosticada la cetoacidosis diabética deben hacerse exámenes de laboratorio en forma seriada para la administración racional de los medicamentos.

1. Glucemia horaria
2. Electrolitos (sodio, potasio, cloro) y gases arteriales cada 2-4 horas
3. Hematología, urea y creatinina
5. Cultivos de líquidos, orina, secreciones y hemocultivos; sobre todo si hay signos de infección
6. Calcular la osmolaridad efectiva:  $2(\text{Na sérico} + \text{glucemia})$ . Suele ser variable pero en general no sobrepasa los 320 mOsm/Kg, cifra que permite diferenciar la cetoacidosis del coma hiperosmolar. La base del tratamiento del coma diabético consiste en ofrecer hidratación, insulina cristalina, potasio y bicarbonato.

*Hidratación.* Se inicia con solución salina al 0.9%, 500 a 1000 ml en las primeras dos horas (a menos que el paciente presente evidencias de insuficiencia cardíaca). Dependiendo del estado de hidratación del enfermo y de su estado hemodinámico, podría utilizarse solución salina, 0.45% monitoreando la tensión arterial, la diuresis y la PVC (es preferible manejar estos pacientes con una

vía central). Muchas veces es necesario usar hasta 7 L en 24 horas debido al déficit de agua que presentan, razón por la que debe calcularse individualmente cada enfermo. Una vez que la glucemia sea igual o menor de 250 mg/dl se puede administrar solución 0.45% con glucosa al 5%, 150-200 ml/hora. La determinación del sodio plasmático orienta el tipo de solución a usar.

*Insulina.* Debe emplearse siempre la insulina regular por vía EV, ya que en la deshidratación severa la absorción subcutánea está disminuida. Se administra un bolo de 0,1 U/kg de peso y de mantenimiento 0,1 U/kg/hora. Recordemos que la insulina estimula la entrada de potasio a la célula, y si existe inicialmente una hipokalemia acentuada puede producirse un trastorno de la conducción aurículoventricular y paro cardíaco, de manera que en estas condiciones, antes de iniciar la insulino terapia es recomendable el uso de KCL, bolo de expansión adicional y control estricto de la diuresis y el potasio sérico. Si durante el seguimiento, la glucemia no disminuye entre 50-70 mg en la primera hora, la dosis se puede duplicar. Una vez obtenidos niveles de glucemia entre 250-300 mg/dl, la insulina puede reducirse a la mitad. No se debe disminuir la glucemia por debajo de 150 mg/dl hasta alcanzar los criterios de resolución (ver más adelante). Cuando el paciente ingiera alimentos se inicia la insulina NPH, a las 8 am y 5 pm, según los niveles de glucemia, o los análogos de insulina de acción prolongada una vez al día.

*Potasio.* El objetivo es mantenerlo entre 3,5-5,0 mEq/L. Con un potasio sérico menor de 3,5 mEq/L, no se debe administrar insulina e indicar 40 mEq de potasio por litro de sol 0,9% hasta llevarlo a 3.5. En pacientes con potasio sérico mayor de 5 mEq/L, insuficiencia renal crónica u oligoanuria no se debe administrar potasio y solicitarlo cada 2 horas. Potasio sérico >3,5 y <5 mEq/L, administrar 20 mEq/litro de KCL (2-4 mEq/kg/día).

*Bicarbonato.* No es recomendable su uso rutinario en la cetoacidosis diabética, ya que la acidemia tiende a corregirse con la hidratación y la terapia insulínica. Se debe administrar cuando el pH arterial sea < 6,9, posterior a la expansión de líquidos inicial, para lo cual se diluyen 5 g de bicarbonato de sodio en 200 a 400 ml de agua estéril y se administra a razón de 100ml/ hora; se recomienda la corrección en un lapso mayor de 4 horas. La cantidad total de bicarbonato a pasar en 24 horas se puede calcular en miligramos según la fórmula siguiente: bicarbonato de sodio =  $\text{HCO}_3^-$  ideal (24) -  $\text{HCO}_3^-$  real x (0.4 x Kg peso).

*Fosfatos.* Se justifica si la fosfatemia es menor de 2 mg/dl 6 horas después del tratamiento de la cetoacidosis y si la calcemia es normal. Suelen administrarse

20-30 mEq de fosfato potásico en el curso de varias horas. Los pacientes alcohólicos y los desnutridos pueden necesitar dosis mayor.

*Otros medicamentos.* Complejo B, 2 ml en cada frasco, sobre todo en las primeras etapas de la hidratación; gluconato de calcio al 10% 10 ml y sulfato de magnesio al 20% 10 ml después de los dos primeros litros de solución.

La recuperación de la cetoacidosis se establece por lo general antes de las 12 horas, la alimentación debe iniciarse cuando el paciente cumpla con los criterios de resolución: pH mayor a 7,3, bicarbonato mayor a 18 mEq y glucemia menor a 250 mg/dl.

**Síndrome hiperglucémico, hiperosmolar no cetósico.** Se define un cuadro clínico dado por una osmolaridad sérica mayor de 320 mOsmol/Kg. Durante el tratamiento se debe tener cuidado con el edema cerebral y la hemólisis. La hidratación inicial expansora y puede estar entre 1 a 1,5 litros de solución 0,9% en una hora, y luego, a partir de la segunda hora, según las condiciones hemodinámicas del paciente se continúa con una hidratación de 500 ml/hora de sol 0,9%. En el caso de mantener niveles de sodio mayores a 145 mEq/L, tras la expansión del volumen se deben administrar soluciones hipotónicas a una velocidad de infusión de 200-300 ml/h. La administración de insulina regular debe hacerse por vía EV (goteo) en vez de SC o IM; se comienza con un bolo de 0.1 U/kg y luego infusión continua a una velocidad de 0,1 U/Kg/h, con lo que se espera un descenso de la glucemia de 10%/h. Los pacientes con este tipo de coma pueden ser muy sensibles a la insulina, si no tienen una infección intercurrente. Al igual que en la cetoacidosis antes de insulina se intenta reponer los niveles de potasio para una meta de 3,5-5,0 mEq/L y seguir su monitoreo durante la infusión para evitar la hipokalemia.

**Coma hipoglucémico.** Se habla de hipoglucemia en el adulto diabético cuando esta desciende por debajo de 70 mg/dl con o sin síntomas. Cuando el paciente está consciente se indican tabletas de glucosa de 20 g, expresamente elaboradas con esta finalidad, o bebidas azucaradas por vía oral: jugos de frutas, caramelos, agua con azúcar o solución glucosada al 30%. En caso de estupor o coma se administra un bolo de 25 g de dextrosa al 5 o 10% (equivalente a 500 o 250 ml respectivamente); luego, se sigue con una infusión continua de solución glucosada al 10% que se inicia a 2 mg/Kg/min o 10 g/h; a cada frasco se le debe agregar 20 mEq de KCL. Como alternativa en casos agudos se puede administrar glucagon 1 mg IM o SC. La solución glucosada se debe mantener hasta estar seguro de la estabilidad de la

glucemia, medir la glucemia capilar al comienzo cada 30 a 60 min, y al estabilizar la infusión se puede espaciar cada 2-4 horas. Los pacientes que reciben clorpropamida pueden tener hipoglucemias rebeldes y remitentes en días. En caso de resistencia a las soluciones glucosadas se debe indicar hidrocortisona 200 mg EV STAT. La dieta y el régimen farmacológico se establecen progresivamente según la recuperación del paciente y la etiología del evento hipoglucémico.

**Pie diabético.** Las heridas deben limpiarse con agua y jabones detergentes, aplicar un antiséptico (deben evitarse la tintura de yodo y las cintas adhesivas fuertes sobre la piel). Controlar oportunamente las micosis superficiales como el “pie de atleta” y la onicomiosis. En caso de infecciones importantes del pie, deben tratarse enérgicamente con antibióticos parenterales, preferiblemente con el paciente hospitalizado (previo cultivo y antibiograma), recordemos que las infecciones del pie diabético suelen ser polimicrobianas con patógenos multirresistentes, por lo que el uso de antibióticos de amplio espectro es frecuente. Las radiografías son útiles para determinar el compromiso óseo (osteomielitis), aunque en la actualidad se prefiere la RM para el diagnóstico más temprano de osteomielitis. En caso de una infección importante con necrosis y gangrena establecida debe hacerse una limpieza quirúrgica rigurosa y necrectomía con extirpación de sequestró oses. Si estas lesiones avanzan en un tiempo prudencialmente corto debe plantearse la amputación del miembro, si es posible por debajo de la rodilla, para la mejor rehabilitación y adaptación de una prótesis. La arteriografía, en otras arteriopatías obstructivas es útil para determinar el sitio y la naturaleza de la obstrucción y, por tanto, el nivel de una eventual amputación, pero en el diabético es de escaso valor debido a que el nivel de amputación depende de la magnitud y severidad de la gangrena, de la presencia de pulsos arteriales, de la severidad de la infección y del sangramiento en el punto elegido para la amputación. Sin embargo, el uso del ecodoppler de miembros inferiores ofrece mucha información sobre el estado de las arterias y la presencia de obstrucciones a lo largo del trayecto arterial y venoso, información de gran valor para decidir la conducta en cada paciente. En general, la tendencia es a evitar amputaciones mayores y tratar de hacer la intervención quirúrgica más localizada posible, ya que así se aminora el impacto sobre la morbimortalidad del paciente preservando en mayor medida su calidad de vida.

En la actualidad se están desarrollando muchos agentes que actúan en el ámbito molecular, tales como factores de crecimiento tópicos que están involucrados en la patogénesis de las lesiones del pie diabético y que al ser

aplicados de forma local muestran mejoría en la cicatrización y curación de las lesiones neurovasculares propias de esta entidad.

**Retinopatía diabética.** La retinopatía diabética puede ser no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP). En la RDNP se ven microaneurismas y/o microhemorragias, lesiones venosas y exudados duros y blandos. En la RDP, frecuente en los diabéticos tipo 1, suelen verse neoformaciones vasculares, hemorragia del vítreo, proliferación fibrosa secundaria y desprendimiento de retina. Para la RDP, la fotocoagulación panretinal ha demostrado una efectividad del 80% para evitar pérdida de visión, por lo que es de primera línea en pacientes con alto riesgo de RDP e incluso en diabéticos tipo 2 con RDNP con hemorragias, exudados confluentes, neovascularización y cuando hay aumento de la permeabilidad vascular demostrada con la fluoresceína.

También se describe entre los procedimientos de segunda línea la vitrectomía en pacientes con enfermedad de retina severa que no califican para fotocoagulación o no responden de forma satisfactoria. La vitrectomía está indicada en las hemorragias del vítreo no reabsorbibles o cuando está conservada la función de la retina. En el caso del edema macular se utiliza la fotocoagulación localizada, las lesiones de la macula son identificadas por angiografía con fluoresceína, y básicamente con este estudio se evidencian los microaneurismas con solución de continuidad. Para tratar el edema macular diabético se han utilizado con éxito los fármacos antiangiogénicos como el bevacizumab.

El seguimiento de estos pacientes después de estas intervenciones debe ser a los primeros 3 meses. En el caso de observar progresión, hoy día se usan inyecciones intravítreas de agentes antifactor de crecimiento (VEGF), el cual media la neovascularización en la enfermedad proliferativa y el incremento de la permeabilidad observado en el edema macular. Inyecciones repetidas, tanto de pegatanib como del anticuerpo ranibizumab (ambas aprobadas por la FDA), han demostrado resultados notablemente alentadores. Las inyecciones con esteroides también se han usado como tratamiento adyuvante en combinación con láser.

**Nefropatía diabética.** La progresión o el inicio de la nefropatía pueden ser demorados por intervenciones que provean un control estricto de la presión arterial (<130/80 mmHg) y la glucemia. Se prefiere la dilatación selectiva de la arteriola eferente mediante el bloqueo específico del sistema renina-angiotensina con el uso de IECAs o BRA. La segunda intervención es un control meticuloso

de la glucemia, sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad, y restringir la ingestión de proteínas a 0,75 g/kg/día (alrededor del 10% del total de las calorías diarias). En aquellos pacientes con enfermedad renal avanzada, la corrección de la anemia con hierro y eritropoyetina es importante, pues si bien no detiene la progresión de la enfermedad, incide en el funcionamiento cardíaco y, por tanto, disminuye indirectamente la morbilidad de estos pacientes.

Dada la importancia de la detección temprana de la microalbuminuria, esta debe hacerse anualmente en todos los pacientes diabéticos. Al evaluar la microalbuminuria se deben evitar los falsos positivos presentes en enfermedad febril, ejercicios forzados o extenuantes, infección urinaria, hematuria o glucosuria significativa. Además de un excelente marcador de nefropatía diabética, la microalbuminuria se asocia a un aumento de 4-8 veces de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Se debe evitar el uso de agentes nefrotóxicos y contrastes (yodo y gadolinio). Las infecciones urinarias deben ser detectadas a tiempo y tratadas intensamente. El tratamiento de las dislipidemias tiene efectos beneficiosos en la macro y microangiopatía, las estatinas inhiben la proliferación mesangial. En los pacientes con nefropatía en estadios III y IV se deben usar cuidadosamente los hipoglucemiantes orales por su eliminación renal, y la insulina, emplearse con mucha prudencia. La diálisis crónica es necesaria en algunos pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y, eventualmente, el trasplante renal.

**Neuropatía diabética.** Con respecto a la neuropatía periférica han surgido muchos medicamentos que intentan bloquear la generación de productos de glicación avanzada para mejorar la conducción nerviosa, tales como inhibidores de la *aldosa reductasa*, derivados del ácido octanoide como el ácido alfa lipoico (efectivo tanto en neuropatía somática como autonómica), el ácido gamma linolénico, inhibidores de la *proteína kinasa C-beta* y aminoguanidinas. La terapia con inmunoglobulina humana intravenosa, immuran y etanercept, parece ser apropiada en ciertas formas de neuropatía en que se ha evidenciado un componente de autoinmunidad neuronal.

El dolor neuropático en la neuropatía periférica depende de la fibra nerviosa afectada, por lo que los medicamentos muestran mayor o menor eficacia dependiendo de ellos. Se han usado diferentes medicamentos como *antidepresivos tricíclicos*: amitriptilina, 10 a 25 mg VO en las noches; imipramina a la misma dosis y clomipramina, 25 a 50 mg VO en las tardes; *antidepresivos no tricíclicos*, mianserina,

30 a 90 mg VO, fluoxetina y paroxetina; *neurolépticos*: flufenazina, 1 a 6 mg VO diarios. También se han empleado con menos eficacia los *anticonvulsivantes*: carbamazepina, 200 mg VO TID por seis meses; difenilhidantoína, 100 mg VO TID por 6 meses y la difenhidramina, 50 mg VO cada 12 horas. Actualmente se usa el gabapentin, 300 mg VO BID o TID hasta una cantidad máxima de 3.600 mg VO OD, en dosis divididas; pregabalina, 150 mg hasta 600 mg VO OD en dosis divididas BID, y duloxetina, 60 a 120 mg VO/día. *Otros medicamentos*: mexiletina, lidocaina y capsaicina tópica (anestésicos locales). En la neuritis simple se usa la estimulación transcutánea eléctrica del nervio afectado.

Con respecto a la neuropatía autonómica, la hipotensión postural puede ser tratada, aunque con resultados poco satisfactorios, con fludrocortisona, y como alternativas metoclopramida (pacientes con exceso dopaminérgico), yohimbina o inhibidor  $\alpha 2$  adrenérgico (pacientes con exceso adrenérgico), propranolol (pacientes con exceso  $\beta$ -adrenérgico). Para la gastropatía se recomienda una dieta baja en grasas, comidas pequeñas pero frecuentes, metoclopramida (10 mg media hora VO antes de cada comida), domperidona (10 mg VO 15 minutos antes de cada comida) y eritromicina (125-250 mg VO cada 6-8 h). Para la enteropatía, caracterizada por constipación crónica, diarreas e incontinencia fecal, se usan antibióticos orales como tetraciclinas, trimetoprin-sulfametoxazol y metronidazol por períodos de hasta 3 semanas consecutivas (para evitar el sobrecrecimiento bacteriano), la colestiramina, 4 mg VO TID (evita la irritación del ácido biliar en el colon), difenoxilato y atropina ayudan en casos de diarrea y, por último, se recomiendan dietas libres de gluten para ayudar a un tránsito intestinal más expedito.

La disfunción eréctil puede ser tratada con inhibidores de la *fosfodiesterasa 5* (sildenafil, vardenafil y tadalafil); previamente se debe hacer una evaluación cardiovascular y el paciente no debe estar recibiendo vasodilatadores del grupo nitratos. Como respuesta al estímulo sexual, los nervios cavernosos y las células endoteliales liberan óxido nítrico, el cual estimula la formación del guanosin monofosfato cíclico (GMP cíclico), necesario para la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos, llenado sanguíneo y consecuente erección. Estos fármacos son potentes inhibidores de la *fosfodiesterasa 5*, enzima que metaboliza el GMP cíclico. Los efectos colaterales del sildenafil y del vardenafil son vómitos, cefalea, enrojecimiento facial, malestar abdominal y alteraciones de la percepción visual (color y brillo); tadalafil son dispepsia, dolor de cabeza y dolor de espalda. La dosis de sildenafil es de 50 a 100 mg VO en 24 horas una hora antes del estímulo sexual; vardenafil, 5, 10 y 20 mg VO en 24 horas,

una hora antes del estímulo sexual, y tadalafil, 5 mg VO OD, o 20 mg VO tres veces a la semana, o 20 mg VO a demanda.

Para la *vejiga neurogénica* se han empleado parasimpaticomiméticos como la urecholina (5 a 10 mg VO TID) y el carbachol (250 a 750 mg SC o 1 a 4 mg VO). Igualmente la micción cada 4 horas, con leve compresión manual para lograr un buen vaciamiento (maniobra de Credé). Si persiste la retención o la incontinencia urinaria puede plantearse la resección del cuello vesical.

**DIABETES Y EMBARAZO.** El embarazo tiende a descompensar la paciente diabética, pues los requerimientos de insulina se elevan y a veces es necesario usar grandes dosis, inclusive en pacientes que antes no la ameritaban. Aumenta la posibilidad de acidosis y de toxemia del embarazo (edema, hipertensión y albuminuria). La mortalidad fetal oscila entre el 10 y el 15%, son frecuentes los abortos espontáneos, el polihidramnios, los partos prematuros, la ruptura prematura de membranas, los fetos gigantes (macrosomía) y las malformaciones congénitas (10 veces más frecuentes que un embarazo normal) como anencefalia, meningocele, regresión caudal, espina bífida, transposición de grandes vasos, comunicación interventricular o interauricular, coartación de la aorta, duplicación ureteral, agenesia renal y anorrectal. Por otra parte, al acentuarse los trastornos metabólicos empeoran la microangiopatía, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, por lo que es importante un buen control preconcepcional, especialmente con la HbA1c. La paciente diabética debe recibir ácido fólico para prevenir malformaciones del tubo neural. Con respecto a la nutrición se sugieren 30 Kilocal/kg de peso (peso actual) en caso de normopeso, 25 Kilocal/kg con sobrepeso y 20 Kilocal/kg para las obesas; el objeto de la dieta en la diabética embarazada es que no gane demasiado peso y se pueda mantener euglucémica.

La insulina NPH constituye el medicamento de primera línea, la dosis total se debe basar en la semana gestacional y en el peso de la paciente; así, en el primer trimestre se recomienda 0.7 U/kg/día, en el segundo 0.8 U/kg/día, y para el tercero de 0.9 a 1 U/kg/día. El esquema basal bolos se describe como el más efectivo en estas pacientes. Es conveniente destacar que el tratamiento de la embarazada diabética debe hacerse óptimamente en centros dotados de un equipo multidisciplinario.

Los requerimientos de insulina caen después del parto, por lo que se debe mantener vigilancia de la madre con glucemias capilares preprandiales y ajustar

los requerimientos de ser necesario. La alimentación se debe establecer lo más pronto posible. El recién nacido debe ser evaluado de forma precoz por un pediatra-endocrinólogo o neonatólogo para evaluar posibles complicaciones como hipoglucemia del recién nacido, hipocalcemia transitoria, poliglobulia, inmadurez hepática e hipomagnesemia. Por estas razones se recomienda iniciar la lactancia precozmente para prevenir la hipoglucemia neonatal y, ocasionalmente, insuficiencia respiratoria, ictericia e hipocalcemia. La madre diabética gestacional debe ser reevaluada a las 6 semanas postparto con nuevos exámenes de laboratorio (glucemia basal y 2 horas postcarga 75 g de glucosa); por el contrario, a las madres diabéticas pregestacionales se les ajusta la dosis de insulina o se vuelve a esquemas con hipoglucemiantes orales según sus requerimientos diarios, siempre tomando en cuenta la lactancia materna como contraindicación para ciertos hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas. El recién nacido, a las 24 horas de observación sin complicaciones puede ser dado de alta.

**DIABETES Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.** El 75% de los pacientes diabéticos muere por causas cardiovasculares y la tasa de mortalidad es dos veces mayor en hombres; estos, a su vez, presentan una mortalidad cuatro veces mayor que los no diabéticos. La aterosclerosis precoz en los diabéticos tipo 2 aumenta la incidencia de la morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares, en especial la enfermedad coronaria, los ictus cerebrovasculares, la glomeruloesclerosis con enfermedad renal crónica y la retinopatía. Estas complicaciones aumentan con la edad, la duración y la falta de control de la enfermedad, y se agravan al asociarse la hipertensión arterial, dislipidemias, cigarrillo y obesidad.

**Enfermedad coronaria.** La DM se considera hoy día un *equivalente* de cardiopatía isquémica, es decir, una persona diabética sin infarto previo tiene el mismo riesgo de padecer un infarto del miocardio en 7 años que otra no diabética que haya tenido previamente un infarto. La insuficiencia coronaria, con sus diferentes formas de angina de pecho, se observa en el diabético antes y después de un infarto, así como grados variables de insuficiencia cardíaca crónica. El infarto del miocardio es la causa más frecuente de muerte en los pacientes diabéticos tipo 2; puede ocurrir sin dolor por la neuropatía y ser la primera manifestación de una diabetes no diagnosticada. Son frecuentes complicaciones graves como arritmias, bloqueos, insuficiencia cardíaca crónica, tromboembolismo pulmonar, *shock*, hiperglucemias severas, cetoacidosis,

acidosis láctica e insuficiencia renal por nefropatía previa. Además de la hiperglucemia como factor de riesgo coronario, los diabéticos tipo 2 presentan los factores tradicionales asociados a mortalidad cardiovascular (hipertensión arterial, obesidad visceral, hipertrigliceridemia, HDL colesterol bajo, aumento del LDL colesterol y tabaquismo), los cuales son altamente aterogénicos. El tratamiento no farmacológico y farmacológico de estos factores es de importancia capital en la prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria en el diabético.

La hiperglucemia para el momento de un infarto del miocardio se asocia a mayor mortalidad, sea o no el paciente diabético. Los pacientes previamente tratados con dieta e hipoglucemiantes orales, por lo general no requieren insulina, a no ser que la hiperglucemia se haga incontrolable o aparezca cetoacidosis debida al uso de metformina; en tal caso se debe emplear insulina durante este período. Aunque los requerimientos de insulina aumentan en un paciente infartado, hay que tener extrema precaución por el riesgo de una hipoglucemia violenta con liberación de catecolaminas y arritmias severas, por lo que es preferible mantener cifras de hiperglucemia moderada entre 120 y 180 mg/dl con una media de 160 mg/dl.

En las primeras horas de un infarto, si el paciente se encuentra en dieta absoluta se vigila la glucemia y se corrige cada 6 horas utilizando insulina regular o rápida según esquema móvil o deslizante de insulina. Pasadas 24 horas, dependiendo de la evolución clínica del paciente y el inicio de la vía oral, se pueden calcular los requerimientos de insulina e iniciar un esquema fijo con dosis de insulina basal y mantener el control de las glucemias precomidas; luego, ir ajustando según la tolerancia al alimento y el curso de la enfermedad, con un esquema tradicional o basal de bolos.

Hay que tener cuidado cuando se usan los betabloqueadores porque pueden enmascarar hipoglucemias severas. Los controles de glucemia, glucosuria, cuerpos cetónicos y electrolitos deben ser vigilados estrictamente en la misma forma que en la cetoacidosis diabética, sobre todo en la primera semana. La alimentación oral debe iniciarse al pasar la fase aguda del infarto, preferiblemente blanda, con las mismas recomendaciones nutricionales que en el diabético no descompensado.

**Hipertensión arterial.** Aproximadamente un 40-50% de los pacientes diabéticos, especialmente de tipo 2, es hipertenso; los límites de tensión arterial deseables deben ser < 130/80 mmHg. En la diabetes tipo 1 puede estar asociada a la nefropatía, y en la tipo 2 puede ser esencial o hipertensión

sistólica por aterosclerosis, asociada o no a una nefropatía. El control de la hipertensión arterial en el diabético debe ser estricto y periódico debido al riesgo incrementado de su condición metabólica. Como en todo hipertenso, la reducción de la presión arterial debe ser gradual y progresiva para evitar los efectos colaterales e indeseables de los hipotensores. Recordemos que los diuréticos causan hipokalemia, que inhiben la liberación de insulina en pacientes tratados con dieta e hipoglucemiantes orales, con la consecuente elevación de la glucemia, y no olvidemos que los hipotensores inhibidores simpáticos como  $\alpha$ -metildopa, clonidina y guanetidina ocasionan hipotensión ortostática e impotencia sexual, que agravan estas condiciones del diabético, y que los vasodilatadores como la hidralazina y el bloqueador  $\alpha_1$  como el prazosin, pueden desencadenar insuficiencia coronaria por la taquicardia refleja.

El control de la tensión arterial disminuye la enfermedad macrovascular y la microangiopatía, especialmente la retinopatía y la neuropatía. La dieta hiposódica, baja en grasa saturadas, normo o hipocalórica dependiendo del peso, junto con el ejercicio moderado, constituyen las modificaciones de estilo de vida más trascendentales para el hipertenso diabético. Los fármacos de primera línea para el control de la presión arterial son los IECA y los BRA (selectivos para disminuir la microalbuminuria), también pueden usarse los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos, teniendo en cuenta que estos fármacos, en especial las tiazidas, pueden empeorar la tolerancia a la glucosa y causar hipokalemia; esto ocurre mínimamente con indapamida, 1.5 mg VO OD y clortalidona, 12.5-25 mg VO OD.

## REFERENCIAS

- ADA 2015. *Diabetes Care*. 38 suppl 1, Jan. 2015
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):S14-S80.
- ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética. NEURALAD 2010. [www.alad-latinoamericana.org](http://www.alad-latinoamericana.org).
- MATTHEWS DR, ET AL. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología*. 1985;28(7): 412-419.

- GRUPO DE ENDOCRINOLOGÍA MÉRIDA ENDOMER. Manejo de la Diabetes Gestacional: Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes. *Rev Ven Endocrinol Metab.* 2012; 10(2):88-93.
- ENDOCRINE SOCIETY. Diabetes and Pregnancy: Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4227-4249.
- GRUPO DE ENDOCRINOLOGÍA MÉRIDA ENDOMER. Cetoacidosis Diabética en Adultos y Estado Hiperglucémico Hiperosmolar. Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Ven Endocrinol Metab.* 2012;10(3):170-175.
- BROWN L, AND OTHERS. Complications of Diabetes Mellitus Chapter 33. *Williams Textbook of Endocrinology.* Elsevier. 12<sup>th</sup> edition. 2012; pp:1462-1551.
- ALFARO MARTÍNEZ J, y col. Complicaciones Hiperglucémicas Agudas de la Diabetes Mellitus: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. *Medicine.* 2012; 11(18):1061-1067.
- JOSLIN DIABETES CENTER. Clinical Nutrition Guideline. 2011.
- WHEELER ML, EL AL. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012; 35(2):434-445.
- BUSE J, AND OTHERS. Type 2 Diabetes Mellitus Chapter 31. *Williams Textbook of Endocrinology.* Elsevier. 12<sup>th</sup> edition. 2012; pp: 1371-1435.
- EISENBARTH G ET AL. Type 1 Diabetes Mellitus Chapter 32. *Williams Textbook of Endocrinology.* Elsevier. 12<sup>th</sup> edition. 2012; pp:1436-1461.
- BRUHN-OLSZEWSKA B, ET AL. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochimica Polonica.* 2012; 59(4):507-513.
- SALVIA M, Y COL. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Hijo de Madre Diabética. 2008;15:134-138.
- GRUPO DE ENDOCRINOLOGÍA MÉRIDA ENDOMER. Evaluación y Enfoque Diagnóstico del Paciente no Diabético con Hipoglucemia. *Rev Ven Endocrinol Metab.* 2011;9(2):41-53.
- GRUPO DE ENDOCRINOLOGÍA MÉRIDA ENDOMER. Evaluación y Tratamiento del Pie Diabético. *Rev Ven Endocrinol Metab.* 2012;10(3):176-187.

LIMA M. Glucagón ¿un simple espectador o un jugador clave en la fisiopatología de la diabetes? *Av Diabetol.* 2011; 27(5): 160-167.

GRANELL R. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med.* 2006; 6(7A): S581-S585.

# AMENORREAS E HIRSUTISMO

*Jesús Alfonso Osuna C.*

## INTRODUCCIÓN

La amenorrea, o ausencia de las menstruaciones espontáneas, expresa una alteración en uno de los niveles del eje funcional hipotálamo-adenohipófisis-ovarios-útero, es por tanto un síntoma y no una enfermedad, de manera que sus causas deben investigarse cuidadosamente. La menstruación se debe a varios mecanismos de un sistema de autorregulación que envuelve a nivel central el hipotálamo e hipófisis y, en la periferia, los ovarios y el útero (endometrio). La duración del ciclo menstrual abarca de 25 a 35 días; se inicia con el primer día de la menstruación y concluye con la aparición de la próxima regla. Variaciones en la duración del ciclo menstrual ocurren al comienzo y al final de la vida reproductiva. Durante el ciclo menstrual se da una serie de cambios hormonales en los cuales están involucradas la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), las gonadotropinas hipofisarias, el estradiol y la progesterona.

Las amenorreas se dividen en fisiológicas y patológicas; estas últimas pueden ser *primarias* cuando nunca ha habido menstruación (ausencia de la menarquia), y *secundarias* cuando cesan los períodos menstruales previamente establecidos. La amenorrea fisiológica se observa durante el embarazo, lactancia y después de la menopausia. Períodos variables de amenorrea pueden ocurrir en los dos primeros años siguientes a la menarquia y en mujeres adultas sin que eso constituya una anomalía. La menarquia ocurre entre los 9 y 16 años de edad (promedio 12.5 años). Después de esta, los ciclos en la adolescencia temprana pueden ser muy variables, pero tienden a regularizarse en los 2 o 3 años siguientes. En el primer año tras la menarquia, la mayoría de los ciclos varían entre 21 y 45 días. La telarquia (inicio del desarrollo de las mamas) y la pubarquia (aparición del vello pubiano) aparecen uno a dos

años antes de la menarquia. El cese de la menstruación por la menopausia ocurre entre los 47 y 52 años. El comienzo de las menstruaciones y el cese de estas puede ocurrir normalmente antes o después de estas edades y son consideradas como fisiológicas.

### AMENORREAS PRIMARIAS

Se refiere a la ausencia de menarquia pasados los 16 años. La investigación de una amenorrea primaria debe hacerse en una adolescente que a los 15 o 16 años no ha tenido su primera menstruación, o que no haya desarrollado sus caracteres sexuales secundarios, o si a los 18 años, estos se han desarrollado normalmente sin que haya ocurrido la primera menstruación. En la primera condición puede tratarse de un hipogonadismo y en el segundo caso es posible una ausencia de útero o que su endometrio no responda normalmente al estímulo hormonal. Para establecer el diagnóstico etiológico de las amenorreas primarias es necesario investigar acuciosamente la historia menstrual de la madre y las hermanas de la paciente, así como los antecedentes prenatales de la madre y su ingesta de medicamentos durante el embarazo. Hay que investigar en la paciente el desarrollo cronológico de los cambios puberales, la exposición a sustancias químicas, medicamentos, radiaciones y enfermedades infectocontagiosas (meningitis o encefalitis). Es indispensable hacer un examen físico completo que incluya cambios en la apariencia corporal, peso, talla y la brazada (distancia que abarcan los dos brazos extendidos).

Es muy orientador ver los signos de actividad de los esteroides sexuales, como el desarrollo mamario, el vello pubiano y el axilar. El examen ginecológico debe ser cuidadoso, delicado y completo para verificar la normalidad del desarrollo de los caracteres sexuales (genitales externos): vestibulo vaginal, himen, canal vaginal, presencia del útero e hirsutismo (vello excesivo en cara, tórax y abdomen); además, para el estudio funcional hormonal es importante la citología vaginal y el moco cervical. En el examen neurológico se debe hacer hincapié en el II par craneal para descartar alteraciones de los campos visuales demostrada por campimetría, y en el I par, investigar la percepción de olores para descubrir anosmia o hiposmia. Las causas más frecuentes de amenorrea primaria son las anormalidades del desarrollo gonadal por alteraciones cromosómicas, junto con las anormalidades extragonadales (patologías de las glándulas adrenales) y enfermedades sistémicas.

## ANORMALIDADES DEL DESARROLLO GONADAL POR ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Representan aproximadamente el 60% de las amenorreas primarias y se deben a fallas en la diferenciación de las gónadas o una alteración de ellas con funcionamiento inadecuado durante la vida fetal temprana o en la etapa neonatal. En algunos casos puede presentarse alteración en el desarrollo de los genitales externos o bien estos no corresponden al sexo genético de la paciente. Se estima que un 60% de las pacientes con amenorrea primaria tiene como causa una disgenesia gonadal o un defecto gonadal primitivo con fenotipo femenino, pero con un patrón cromosómico 45,XO (monosomía X o ausencia de un cromosoma sexual X), estados de mosaicismo XO/XY o XOOX, cariotipo XX con translocación de material del cromosoma Y a uno de los brazos del cromosoma X, cariotipo XY con ausencia del gen Sry y cariotipo XY correspondiente al síndrome de insensibilidad a los andrógenos (defecto del receptor androgénico) o defecto de la enzima *5 $\alpha$ -reductasa* que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, lo cual impide la masculinización del tubérculo genital. El uso oportuno de estrógenos en estas pacientes promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previniendo la enfermedad coronaria y la aparición de osteoporosis temprana. Los sangrados periódicos se inducen con mezclas de estrógenos y progestágenos en forma cíclica. Circunstancialmente, en la disgenesia gonadal pueden también emplearse la hormona de crecimiento y esteroides anabolizantes como la oxandrolona para promover el crecimiento lineal en jóvenes de talla baja. A algunas pacientes con amenorrea primaria y agenesia del útero o disgenesia gonadal, lamentablemente no se les puede ofrecer tratamiento y después de ser evaluadas podrán considerarse estériles, explicarles con claridad su problema y solicitar la evaluación del psiquiatra por las posibles consecuencias psicosomáticas. A continuación se describen algunas causas de amenorreas primarias de este tipo.

**Disgenesia gonadal por monosomía X (45, XO) o síndrome de Turner.** Se caracteriza por talla baja, cuello palmeado (*pterygium coli*), cubitus valgus, tórax en escudo e infantilismo sexual. Es el clásico ejemplo de hipogonadismo hipergonadotrópico. Existen variaciones desde el punto de vista genotípico y fenotípico, como el mosaicismo XO/XY o XO/XX.

**Disgenesia gonadal con patrón cromosómico XX.** Es consecuencia de anomalías estructurales del cromosoma X: deleciones, translocaciones e inversiones. Usualmente las pacientes son cromatina sexual positiva con fenotipo femenino y presentan amenorrea primaria u oligoamenorrea.

**Cariotipo 46, XY con ausencia del gen Sry.** Son pacientes con fenotipo femenino y amenorrea primaria. Las bandeletas gonadales en estas pacientes son susceptibles de malignizarse, por lo que deben extirparse. La corrección quirúrgica de los genitales externos, cuando estos no estén claramente diferenciados (ambiguos), debe hacerse en edades tempranas de la vida.

**Síndrome de insensibilidad a los andrógenos, usualmente llamado feminización testicular (varones genéticos feminizados).** Son pacientes genéticamente masculinos (46, XY), con feminización somática y genital, cuya conducta psicosexual es femenina y la impregnación estrogénica es buena porque los andrógenos se aromatizan periféricamente y producen estrógenos, lo cual explica el buen desarrollo de las mamas en estas pacientes. Hay una tendencia familiar por un patrón de herencia ligado al sexo, con un cariotipo 46, XY. Los pacientes presentan testículos, usualmente localizados en el abdomen, en el conducto inguinal o cerca de los labios mayores. Los testículos producen cantidades normales de testosterona, pero hay una insensibilidad congénita de los efectores periféricos por defecto en el receptor androgénico a la acción de la hormona masculina. El cuadro clínico se caracteriza por ser una mujer normalmente conformada, con amenorrea primaria, escaso vello axilar y pubiano, con normal desarrollo de sus glándulas mamarias, vagina corta que termina en fondo ciego (permite las relaciones sexuales), infertilidad y esterilidad. No existe útero (porque los testículos producen hormona antimülleriana) pero en algunas pacientes se puede encontrar esbozo de útero, trompas, epidídimo y conductos deferentes. Se recomienda extirpar los testículos ectópicos después de la pubertad por su alta probabilidad de malignizarse (22%). La administración de estrógenos mantiene posteriormente la feminidad y evita los efectos de su carencia.

**Síndrome del “ovario resistente”.** Se caracteriza porque los receptores hormonales ováricos no responden al estímulo gonadotrópico normal. Son pacientes con fenotipos femeninos, ovarios pequeños e hipoplásicos y disminución del número de folículos primordiales. Los niveles de las gonadotropinas pueden estar elevados o normales. Es conveniente determinar anticuerpos contra las glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenales y ovarios) por la posibilidad de existir un síndrome autoinmune pluriglandular. En estas pacientes se pueden administrar ciclos de estrógenos conjugados (0.625 a 1.25 mg VO diarios) por un lapso de 21 días, asociados a medroxiprogesterona, desde el día 14° por 10 días para provocar sangrados uterinos periódicos. Es posible lograr embarazos a través de óvulos fecundados y mediante técnicas de reproducción asistida con donante de óvulos.

## ANORMALIDADES EXTRAGONADALES

Estas afecciones no comprometen las gónadas; representan casi el 40% de las amenorreas primarias. Comprenden la aplasia o displasia de los conductos müllerianos, la hiperplasia adrenal congénita, los tumores virilizantes de las suprarrenales y ovarios, el síndrome de Kallmann, los tumores hipofisarios (craneofaringioma y prolactinomas) y otras causas.

**Aplasia o displasia de los conductos müllerianos.** En esta entidad se incluye el *síndrome de Rokitansky*, en el cual ocurre ausencia congénita del útero y vagina con función ovárica normal. La pubarquia y telarquía aparecen normalmente alrededor de los 12 años. Las deformaciones tipo *Klippel-Feil* comprenden aplasia, hipoplasia o atrofia útero-vaginal, un septum vaginal transverso y, atresia del cervix, vagina e himen. Las pacientes pueden presentar acumulación del sangrado menstrual en el útero y las trompas de Falopio. En líneas generales, en estos tipos de pacientes existe una función ovárica conservada con niveles de gonadotropinas hipofisarias normales. En este grupo se incluye una causa rara adquirida, la atrofia endometrial por tuberculosis en la infancia.

**Hiperplasia adrenal congénita.** Se trata de pacientes con genitales externos ambiguos debido a una deficiencia enzimática de los esteroides corticosuprarrenales. El defecto enzimático puede alterar la esteroidogénesis, tanto del ovario como del testículo. Al estar bloqueada la producción de cortisol, la hipófisis estimula la secreción de ACTH de manera sostenida, lo cual ocasiona hiperplasia de las suprarrenales; esto condiciona la producción de cortisol cuando el déficit enzimático es parcial o la sobreproducción de compuestos precursores hormonales previos al sitio del bloqueo. Han sido descritos cinco tipos de estos errores enzimáticos, de los cuales los más conocidos son la deficiencia congénita de la *21- $\alpha$ -hidroxilasa* (la más común), deficiencia de la *11- $\beta$ -hidroxilasa* y de la *17- $\alpha$ -hidroxilasa*.

En las pacientes con déficit de la *21- $\alpha$ -hidroxilasa* ocurren alteraciones de la diferenciación sexual: hipertrofia del clítoris, estados intersexuales o masculinización completa de los genitales externos por la producción de andrógenos y pérdida de sodio debido a la ausencia de síntesis de mineralocorticoides y cortisol (variedad perdedora de sal). En los casos del déficit de la *11- $\beta$ -hidroxilasa*, además de la carencia de cortisol y el aumento de andrógenos también se acumula desoxicorticosterona, y como consecuencia, a la ambigüedad sexual se añade hipertensión arterial y alcalosis hipokalémica. Cuando existe un déficit de la *17- $\alpha$ -hidroxilasa* hay carencia de la

secreción de cortisol, descenso en la producción de andrógenos y estrógenos y un aumento de la producción de desoxicorticosterona (DOC), razón por la que se presenta hipogonadismo (infantilismo sexual y amenorrea), hipertensión arterial, hipokalemia y niveles de gonadotropinas hipofisarias elevados. El diagnóstico de estos procesos congénitos suprarrenales se debe hacer en la infancia con la demostración de niveles plasmáticos elevados de testosterona, dehidroepiandrosterona y 17-hidroxiprogesterona, así como 17-cetosteroides y pregnantriol urinario. La supresión de estos con la administración de una dosis suficiente de dexametasona apoya el diagnóstico. Cuando el síndrome hace su aparición tardía en la etapa postpuberal, las pacientes mejoran con la administración de dexametasona a la dosis de 0.5 mg VO en la mañana y 0.25 mg en la tarde, o de prednisona, 5 mg VO en la mañana y 2.5 mg en la tarde por tiempo indefinido. La cirugía plástica corrige la ambigüedad de los genitales externos.

**Tumores virilizantes de las glándulas suprarrenales y ovarios.** Estos se desarrollan antes de la menarquia y pueden ocasionar amenorrea primaria con hipertrofia del clítoris y eventual ambigüedad genital. El tratamiento es la cirugía para remover el tumor virilizante y las alteraciones genitales.

**Síndrome de Kallmann.** Se debe a una deficiencia selectiva de gonadotropinas hipofisarias que ocasiona hipogonadismo acompañado de anosmia o hiposmia, ceguera para los colores, sordera, anomalías renales, labio leporino y paladar hendido. Es de naturaleza congénita y carácter familiar. El hipogonadismo es consecuencia de la disminución o falta absoluta en la producción de GnRH. El desarrollo de los derivados müllerianos y el patrón cromosómico son normales, así como los niveles plasmáticos de las hormonas hipofisarias, salvo las gonadotropinas LH y FSH, que están disminuidas. El tratamiento para mejorar el hipoestrogenismo y los caracteres sexuales secundarios se hace con una mezcla de estrógenos conjugados y progestágenos, cíclicamente, por 21 días cada mes. Para la deficiencia de gonadotropinas, en caso de que la paciente desee el embarazo, se administra GnRH en bolus, 5 mg EV cada 60 a 90 minutos por varios días o el tratamiento más usado, que es la administración de gonadotropinas humanas (LH y FSH) obtenidas mediante tecnología recombinante del ADN. Esta modalidad terapéutica para inducir la ovulación es similar a la usada para el hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipofisario, con la advertencia de posibles embarazos múltiples (20%).

**Craneofaringioma.** Es frecuente en preadolescentes y el más común de los tumores intra y supraselares. Puede expresarse por un panhipopituitarismo con baja estatura, ausencia de caracteres sexuales secundarios y amenorrea, que comúnmente van antecedidos de la aparición de manifestaciones neurológicas: hipertensión endocraneana y hemianopsia heterónima.

**Otras causas de anormalidades extragonadales.** Se incluyen las amenorreas ocasionadas por retardo del desarrollo de origen diencefálico con pubertad tardía, enfermedades consuntivas, psicósomáticas, hipotiroidismo primario, deficiencias nutricionales severas, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Cushing y la rara lesión del endometrio por esquistosomiasis. El tratamiento de estas amenorreas va dirigido a la causa etiológica.

**DIAGNÓSTICO DE LAS AMENORREAS PRIMARIAS.** Para establecer el diagnóstico de las amenorreas primarias se debe hacer una serie de pruebas que permitan identificar el nivel de la lesión en el eje funcional que comprende los centros cerebrales, hipotálamo, hipófisis, las gónadas y el endometrio.

*Frotis vaginal (citología funcional) y niveles plasmáticos de gonadotropinas (FHS y LH).* Un frotis vaginal atrófico (ausencia de células superficiales) que, obviamente, revela falta de estrógenos y gonadotropinas bajas es indicativo de una lesión hipotalámica o hipofisaria. Un frotis vaginal normal con gonadotropinas normales se observa en lesiones del endometrio por legrado uterino, tuberculosis o ausencia del útero (síndrome de Rokitansky). Un frotis vaginal atrófico con gonadotropinas elevadas ocurre en pacientes con lesiones del ovario (hipogonadismo hipergonadotrópico).

*Prueba progestacional.* Explora la indemnidad del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio. Se indica la medroxiprogesterona 10 mg VO diarios o progesterona micronizada 100 mg VO durante 5 días. Cinco a diez días después de administrado el progestágeno ocurre un sangrado genital que expresa una adecuada estimulación estrogénica del endometrio sano, con función normal del hipotálamo, la hipófisis y el ovario. La prueba progestacional en pacientes con amenorrea primaria solamente se hace cuando hay signos de actividad estrogénica. Por ejemplo, una paciente con síndrome de ovario poliquístico se puede presentar con amenorrea primaria, que no es lo más frecuente. En otros casos de amenorrea primaria con hipoestrogenismo no está indicada la prueba progestacional. Los niveles anormalmente elevados de gonadotropinas hipofisarias junto con el examen físico, constituyen la mejor orientación diagnóstica. Por tanto, antes de hacer la prueba con el progestágeno es

conveniente un frotis vaginal y determinar los niveles plasmáticos de gonadotropinas hipofisarias y prolactina, así como TSH y T<sub>4</sub>L, para evaluar la función tiroidea.

*Cromatina sexual.* El estudio citogenético permite el análisis cromosómico (cariotipo). En los pacientes con genitales ambiguos se debe hacer la investigación del cromosoma y, mediante técnicas especiales, el frotis de la mucosa bucal para investigar la cromatina sexual si no hay a mano recursos para hacer el cariotipo.

*Radiografía de la silla turca y RM.* Estos estudios se indican después de la evaluación clínica y cuando hay la sospecha diagnóstica de un tumor de la hipófisis o del área paraselar. La RM con contraste (gadolinio) ofrece mayor precisión de los tumores de esa región.

*Laparoscopia ginecológica.* Se emplea para observar el contenido pelviano y practicar la biopsia para el estudio anatomopatológico y citogenético de la gónada o de los rudimentos gonadales.

*Ultrasonido abdominopélvico.* Se emplea en caso de sospecharse ovarios poliquísticos o tumores de los ovarios, y tomografía computarizada (TC) o RM cuando se sospeche la existencia de tumoraciones suprarrenales.

## AMENORREAS SECUNDARIAS

Por lo general es el punto final de una sucesión de hechos fisiopatológicos que se instalan paulatina y progresivamente con retrasos u oligoamenorrea (retrasos de más de 45 días o hasta de 3 meses) o adelantos de la menstruación para terminar con el cese de las reglas. La amenorrea secundaria debe ser investigada pasados 3 meses de su aparición. Estas incluyen las amenorreas secundarias con función ovárica normal o con función ovárica disminuida (con niveles altos, normales o bajos de gonadotropinas) y las amenorreas asociadas a enfermedades endocrinas extragonadales, como ocurre en la diabetes mellitus (hasta en un 50%), la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing, el síndrome adrenogenital congénito de aparición postpuberal, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo.

## AMENORREAS SECUNDARIAS CON FUNCIÓN OVÁRICA NORMAL

**Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman).** Esta amenorrea se debe a la presencia de adherencias intrauterinas que obliteran parcial o totalmente la cavidad del útero. Se origina por curetajes postparto después de abortos inducidos y complicados con endometritis. En estas pacientes, la función ovárica y los valores

de los esteroides gonadales son normales. El diagnóstico se comprueba con la histerosalpingografía y/o la histeroscopia. El tratamiento consiste en la liberación de las adherencias por dilatación y curetaje, seguida de ciclos con estrógenos/progestágenos y la instalación de un dispositivo intrauterino para evitar una nueva sinequia. El índice de embarazos después del tratamiento es de alrededor de un 35%.

**Dstrucción endometrial.** Se debe a una lesión infecciosa del endometrio, generalmente por tuberculosis, y raras veces por esquistosomiasis. El tratamiento debe ser específico contra el agente causal.

## AMENORREAS SECUNDARIAS CON FUNCIÓN OVÁRICA DISMINUIDA

**Con niveles altos de gonadotropinas (involución prematura del ovario).** Es una enfermedad infrecuente que ocurre en mujeres relativamente jóvenes. Se desconoce su etiología aunque se presume que se debe a un mecanismo autoinmune. La castración por cirugía o radiaciones remedia esta variedad de amenorrea. El tratamiento es similar al síndrome del “ovario resistente”.

**Con niveles bajos o normales de gonadotropinas.** Estas constituyen casi el 80% de las amenorreas secundarias. En este grupo se incluyen la mayoría de las pacientes con alteraciones funcionales y orgánicas del hipotálamo e hipófisis.

*Alteraciones funcionales del hipotálamo.* Se engloban aquí trastornos psicógenos reactivos, depresión, amenorrea psicósomática (cambios de ambiente, por ej., jovencitas en internados para cursar estudios), anorexia nerviosa con notable pérdida de peso o, por el contrario, amenorrea por aumento desmedido de peso corporal. La pseudociosis (falso embarazo) es una entidad particular de amenorrea psicógena con síntomas de embarazo, niveles altos de LH y prolactina, pero con FSH normal. En líneas generales, la curación espontánea de este grupo de pacientes es posible; sin embargo requieren la evaluación por parte del psicólogo o del psiquiatra, sí como combatir el sobrepeso e indicar ciclos combinados de estrógenos y progestágenos o inductores de la ovulación cuando exista interés en embarazo.

*Lesiones orgánicas y tumores del hipotálamo e hipófisis.* Los tumores pueden ser hipofisarios o parahipofisarios. Causas menos frecuentes son necrosis adenohipofisaria postparto (síndrome de Sheehan), gomas sifilíticas, tuberculomas, micosis, aneurismas e infartos de la hipófisis. La interferencia del normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónada altera el ciclo de secreción de gonadotropinas con su consiguiente amenorrea; además, en las hipotalámicas

existe inhibición del factor que impide la secreción de prolactina con la consiguiente aparición de galactorrea. La determinación de niveles altos de prolactina puede revelar precozmente tumores hipofisarios secretantes (prolactinomas), que deben ser tratados con bromocriptina o sus análogos y a veces con cirugía; al normalizar los niveles de prolactina se regularizan los ciclos ovulatorios. El tratamiento del síndrome de Sheehan debe ser plurihormonal sustitutivo: prednisona para la insuficiencia corticosuprarrenal, levotiroxina para el hipotiroidismo y una combinación de estrógenos naturales conjugados y medroxiprogesterona para la insuficiencia ovárica. Las lesiones neoplásicas y traumáticas del hipotálamo y los centros corticales pueden ocasionalmente producir amenorrea y galactorrea, pero, por lo general, los síntomas neurológicos preceden al cese de la menstruación. En estos casos, el tratamiento es neuroquirúrgico porque estas patologías ponen en riesgo la vida de la paciente.

### AMENORREAS SECUNDARIAS POR OTRAS CAUSAS

*Amenorrea postpíldora.* Ocurre en 1% de las mujeres que reciben anticonceptivos hormonales por largo tiempo y se debe a la supresión prolongada del eje hipotálamo-hipofisario por los estrógenos. En algunas pacientes, la amenorrea puede persistir por meses o años y solo un 15% se recupera espontáneamente; el resto se corrige al inducir la ovulación.

*Amenorreas por medicamentos.* Estos fármacos afectan el hipotálamo y causan amenorrea a veces asociada a galactorrea; los más frecuentes son fenotiazina, reserpina, metoclopramida, metildopa, cimetidina, sulpiride, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores ganglionares y medroxiprogesterona de depósito, usada como anticonceptivo. El tratamiento consiste en suspender los medicamentos causales y observar la recuperación espontánea de la menstruación.

*Enfermedades crónicas.* Frecuentemente, las enfermedades crónicas producen amenorrea, por ej., la TBC pulmonar causa amenorrea en un 50%. En la cirrosis hepática, la amenorrea se debe a trastornos de la conjugación de estrógenos y progesterona por el hígado. También se observan amenorreas en la enfermedad renal crónica (glomerulonefritis crónica), tumores malignos avanzados, cardiopatías crónicas, leucemias, anemia, desnutrición, alcoholismo y drogadicción.

*Tumores ováricos productores de estrógenos.* Los tumores de células de la teca y de la granulosa en la mujer en etapa reproductiva pueden causar irregularidades menstruales y períodos de amenorrea, aunque en las mujeres

menopáusicas, por el contrario, se observa la reaparición de hemorragias uterinas periódicas y, curiosamente, un “rejuvenecimiento general” en el aspecto somático.

*Tumores ováricos masculinizantes.* Los tumores productores de andrógenos, como el arrenoblastoma, de las células del hilio ovárico y los gonadoblastomas, aunque extremadamente raros, ocasionan amenorrea, desfeminización, hirsutismo y virilización.

*Ovario poliquístico o síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).* Las pacientes con este trastorno pueden presentar tempranamente una amenorrea primaria, aunque es más frecuente la oligoamenorrea, que finalmente termina en una amenorrea secundaria acompañada de obesidad, hirsutismo e infertilidad. Estas pacientes producen estrógenos continuamente, por lo general tienen ciclos oligo o anovulatorios y sus trastornos menstruales son referidos desde la adolescencia. El exceso de testosterona y androstenediona producidos por los ovarios, así como los relativamente altos niveles plasmáticos de la hormona LH con valores normales o bajos de la FSH, son hallazgos indicativos del SOPQ. En estas pacientes, además, hay hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento del riesgo cardiovascular (configurando un síndrome metabólico). El ultrasonido de los ovarios es muy importante para el diagnóstico mostrando la imagen propia del OPQ, en “sarta de perlas”.

Para inducir reglas periódicas en estas pacientes se usan progestágenos como la medroxiprogesterona a razón de 10 mg VO diarios durante cinco o 10 días al mes. Con este tratamiento se previenen los efectos de la estimulación crónica y sostenida de los estrógenos sobre órganos efectores como el endometrio y las mamas. Si aparecen las menstruaciones debe suspenderse temporalmente la medicación. Como este tratamiento puede inducir la ovulación, el embarazo es posible, de tal manera que a las mujeres con vida sexual activa que no deseen el embarazo se les debe advertir de esta posibilidad y, si es necesario, ponerles un dispositivo intrauterino. Otra modalidad terapéutica es mediante anticonceptivos orales cuyo uso prolongado puede acentuar el hiperinsulinismo. Se puede usar la mezcla de estrógenos con antiandrógenos para tratar los trastornos menstruales y el hirsutismo.

*Hiperprolactinemia.* Alrededor de un 27% de las mujeres sanas tiene microadenomas hipofisarios asintomáticos y un 20 a 30% de las pacientes con amenorrea secundaria tiene niveles altos de prolactina. Los síntomas precoces

y principales son la amenorrea y la galactorrea; sin embargo, pueden cursar además con hirsutismo, acné, osteopenia y deficiencia estrogénica. La prolactina elevada no solo se observa en los prolactinomas, sino en otras entidades como el hipotiroidismo y con el uso prolongado de medicamentos estimulantes de su secreción (ver medicamentos que producen amenorreas). Niveles de prolactina por encima de 50 ng/ml deben investigarse, y si están sobre 100 ng/ml es muy probable que se trate de un prolactinoma. La RM de la hipófisis confirma el diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO DE LAS AMENORREAS SECUNDARIAS

En una amenorrea secundaria, el diagnóstico diferencial entre falla ovárica primaria y alteración hipotalámica o hipofisaria es de notable importancia pronóstica, puesto que en el primer caso, la situación es irreversible, mientras que en el segundo pueden observarse recuperaciones espontáneas o tratamientos con éxito. Es necesario investigar si los ovarios producen cantidades normales de estrógenos y progesterona o exageradas de andrógenos. Estas respuestas, generalmente se obtienen con una serie de medidas como citología vaginal, examen del moco cervical, biopsia del endometrio, laparoscopia ginecológica, histerosalpingografía, ginecografía, biopsia gonadal, ultrasonido abdominopélvico, determinación de hormonas (LH, FSH, PRL y andrógenos) y pruebas hormonales (progestacional o con mezcla de estrógenos mas progestágeno).

En la práctica, una vez descartado el embarazo se hace una prueba con un progestágeno (medroxiprogesterona, 10 mg VO diarios por cinco días), y si se presenta la menstruación a los 5 o 10 días de terminado el tratamiento, la amenorrea es debida a un trastorno funcional hipotalámico. Si no hay respuesta se debe hacer una segunda prueba con el progestágeno. Si aun así no se produce la menstruación debe efectuarse una nueva prueba farmacológica empleando bifásicamente estrógenos y progesterona para inducir proliferación endometrial y sangrado por supresión (estrógenos conjugados naturales, 1.25 mg VO diarios por 21 días, y se añade medroxiprogesterona, 10 mg VO diarios los últimos cinco días); si ocurre sangramiento significa que el útero está normal y la alteración se debe buscar en el hipotálamo, la hipófisis o el ovario. Si no ocurre sangrado genital debe practicarse una histerosalpingografía o una histeroscopia para descartar alteración endometrial (sinequia intrauterina). Si ocurre sangrado debe determinarse el nivel plasmático de la FSH; niveles altos de esta se pueden observar en la menopausia o en la insuficiencia ovárica prematura. Si los niveles de FSH son normales se solicitan las concentraciones

de la LH, testosterona, androstenediona y la dehidroepiandrosterona-sulfato. Estas determinaciones hormonales elevadas sugieren la presencia de ovario poliquístico u otras patologías con producción anormal de andrógenos; si solo están elevados los niveles de la dehidroepiandrosterona-sulfato se debe pensar o descartar una hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío. Si los valores de la LH, FSH, prolactina, testosterona y esteroides corticoadrenales son normales, orientan hacia una disfunción o enfermedad hipotalámica. Una prueba con citrato de clomifeno puede ser de utilidad para diferenciar un trastorno funcional del hipotálamo de una lesión orgánica de este. La estimulación con GnRH es necesaria para descartar la alteración hipofisaria.

**TRATAMIENTO DE LAS AMENORREAS.** La manera más práctica de tratar las amenorreas es clasificarlas según los niveles de gonadotropinas hipofisarias (niveles de la lesión en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero), de manera que pueden ser normogonadotrópicas, hipergonadotrópicas o hipogonadotrópicas.

**Amenorreas normogonadotrópicas.** Estas pacientes cursan con amenorrea, hirsutismo, acné y usualmente con infertilidad. Se observa en las amenorreas hipotalámicas: mujeres atletas, anorexia nerviosa, estrés y enfermedades crónicas. Los niveles de las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH) se hallan dentro de límites normales, disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y los andrógenos libres altos. El tratamiento consiste en el control de las enfermedades de base, y cuando se desee el embarazo, inducir la ovulación con cualquiera de las siguientes alternativas: citrato de clomifeno, gonadotropinas LH y FSH recombinantes más gonadotropina coriónica humana (GCh). El resultado no siempre es positivo. Los medicamentos de menos costo son el citrato de clomifeno o el tamoxifeno. El antiestrógeno clomifeno se usa a la dosis de 50 mg VO por 5 días al comenzar una menstruación espontánea o inducida. De no producirse la ovulación se puede aumentar progresivamente 50 mg en cada ciclo hasta llegar a 250 mg VO diarios por 5 días. Recordemos que estas modalidades terapéuticas aumentan la probabilidad de embarazos múltiples y abortos frecuentes, así que son del dominio del ginecólogo y del especialista en medicina de la reproducción.

**Amenorreas hipergonadotrópicas.** En estas pacientes, las gonadotropinas hipofisarias están elevadas como consecuencia de una *lesión ovárica permanente*. El tratamiento es solo sustitutivo, o de reemplazo con estrógenos, para mantener los caracteres sexuales secundarios y evitar los efectos de su carencia (osteoporosis y riesgo temprano de enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

Las dosis recomendadas de estrógenos conjugados es de 0.625 a 1.25 mg VO diarios por un lapso de 21 días, asociados a la medroxiprogesterona desde el duodécimo día por 10 días. Se deben hacer controles periódicos para verificar el efecto de los estrógenos sobre mamas y útero. Las pacientes que tengan alguna alteración específica deben ser tratadas con algunas de las siguientes modalidades terapéuticas:

1. Pacientes que presenten gónadas con cromosomas Y. Se les debe practicar extirpación quirúrgica de estas gónadas por la tendencia a la transformación maligna. Si hay interés en el embarazo se debe seleccionar y estudiar cada paciente para aplicarle técnicas de fertilización asistida.
2. Pacientes con falla ovárica precoz y patrón cromosómico 46 XX. Pueden cursar con problemas autoinmunes pluriglandulares, por lo que se deben solicitar anticuerpos contra algunas glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenal y ovarios).
3. Pacientes que han recibido quimioterapia. Cuando la paciente ha recibido citotáticos y es joven, la menstruación reaparece espontáneamente al suspenderlos porque las células foliculares se regeneran, pero no en pacientes mayores de 30 años, ya que, lamentablemente, su falla ovárica puede ser permanente.

**Amenorreas hipogonadotrópicas.** Son debidas a múltiples causas que afectan la región hipotálamo-hipofisaria, como craneofaringiomas, tumores hipotalámicos e hipofisarios (funcionantes o no funcionantes), necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan), disfunción hipotalámica, hiperprolactinemia y síndrome de Kallmann. Estas pacientes cursan con bajos niveles séricos de gonadotropinas y estradiol, además de resultar con una prueba negativa de inducción de sangrado con la progesterona. El tratamiento consiste en la extirpación de los tumores del área diencefalo-hipofisaria. Para mejorar el hipoestrogenismo y los caracteres sexuales secundarios, mezcla de estrógenos conjugados con progestágenos cíclicamente, por 21 días cada mes. En casos de disfunción hipotalámica y de que la paciente desee el embarazo, se administran gonadotropinas recombinantes LH y FSH combinadas con GCh. El tratamiento es similar para las alteraciones de la hipófisis, después de descartar lesiones tumorales como los adenomas funcionantes.

**Tratamiento de la hiperprolactinemia.** Las medidas terapéuticas, en orden secuencial, son las siguientes: suspender todo tipo de medicamento que pueda

provocar hiperprolactinemia, corregir el hipotiroidismo, usar medicamentos específicos (bromocriptina o análogos como la cabergolina); radioterapia en casos seleccionados y cirugía transesfenoidal para remover los microadenomas, con preservación de la función hipofisaria. Los grandes prolactinomas con extensión suprasellar deben ser removidos con cirugía amplia. Se deben evaluar periódicamente la prolactina y las dimensiones del tumor para decidir conductas ulteriores.

La bromocriptina normaliza la prolactina sérica en el 80% de los casos, particularmente en microadenomas, con restauración de la función ovárica hasta en un 85%, y cuando son macroadenomas se logra reducir el tamaño del tumor hasta en un 70%. Los efectos secundarios de la bromocriptina o análogos son náuseas, cefalea y vértigo; la dosis es de 2.5 mg VO BID o TID. La vía vaginal es una alternativa, se reabsorbe lentamente y la vida media es más prolongada; además, se requiere menos dosis. La cabergolina es mejor tolerada; la dosis es de 0.5 hasta 1 mg VO diarios, dos veces a la semana, y se puede aumentar hasta 2 mg cada dosis observando la respuesta y los efectos.

Si la ovulación no se presenta a pesar de los niveles normales de prolactina, se combina la bromocriptina con estrógenos o se recurre a las gonadotropinas recombinantes. Muchas pacientes retornan a la hiperprolactinemia al suspender la bromocriptina o análogos. Si la paciente no está interesada en el embarazo, se pueden usar ciclos de medroxiprogesterona, 10 mg VO por 7 a 10 días, con 4 a 8 semanas de intervalo. Para tratar anomalías del ciclo menstrual y síntomas de hipoestrogenismo se usa el tratamiento hormonal de reemplazo con estrógenos conjugados 0.625 mg VO diarios por 21 a 25 días, más medroxiprogesterona, 10 mg VO en los últimos 10 días, sin discontinuar la bromocriptina o análogo. Si el microadenoma no es removido, estos tratamientos deben controlarse estrictamente con vigilancia del tumor mediante la clínica y la RM anual.

**Tratamiento del ovario poliquístico.** Se basa en corregir la obesidad, la amenorrea, los ciclos anovulatorios, la infertilidad, la hiperplasia endometrial, la resistencia a la insulina y el hirsutismo, por lo que deben emplearse dietas hipocalóricas, anticonceptivos orales, agentes antiandrogénicos, tratamientos para inducir la ovulación (si está interesada la paciente), corticoesteroides (si la causa es a nivel adrenal), sensibilizantes de la insulina, depilatorios y evitar el cigarrillo.

*Anticonceptivos orales.* Usar aquellos con progestágenos como el norgestrel o el desogestrel, por varios meses; suspenderlos periódicamente y observar la respuesta de la paciente.

*Antiandrógenos.* Se puede usar el finasteride, 5 mg VO diarios. La flutamida, un antiandrógeno no esteroide asociado a un anticonceptivo, puede ser una alternativa para pacientes con acné severo e hirsutismo, a la dosis de 250 mg VO diarios más el anticonceptivo. El acetato de ciproterona, 50 mg VO diarios, del 5° al 14° día del ciclo, o la ciproterona más un anticonceptivo (5° al 25° día) para evitar el embarazo, con una semana de descanso. No se debe tomar la ciproterona aislada porque en caso de que se produzca embarazo, el neonato varón nace feminizado debido a que la ciproterona compete con la dihidrotestosterona en el receptor androgénico, además de que la ciproterona a dosis altas provoca hepatotoxicidad. Otros fármacos con acción antiandrógenos son espironolactona, 50 a 100 mg VO BID, ketakonazol y cimetidina. En líneas generales, mientras se estén usando los antiandrógenos se debe evitar el embarazo.

*Tratamiento de la infertilidad.* Se ha usado la supresión corticoadrenal con dexametasona, 0.25 mg VO en las noches, una vez comprobada la causa suprarrenal. También el citrato de clomifeno y los inductores de la ovulación con gonadotropinas recombinantes.

*Tratamiento del acné.* Se usan preparaciones tópicas como peróxido de benzoilo, clindamicina y tretinoína.

*Medicamentos que disminuyan la resistencia a la insulina y la producción ovárica de andrógenos.* Se usa la metformina para reducir la producción hepática de glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina, a la dosis de 500 mg VO con las comidas. Las pacientes premenopáusicas anovulatorias tratadas con este medicamento pueden volver a ovular y tener embarazos no deseados.

## HIRSUTISMO

Es el crecimiento de pelos terminales en las mujeres en sitios donde normalmente se considera que deben exhibir carácter sexual masculino, como cara, tórax, dorso, abdomen y cara interna de los muslos. Se debe distinguir de la hipertrichosis, que es un crecimiento excesivo de vello fino corporal, que aparece en regiones no sexuales, usualmente de carácter familiar y no dependiente de andrógenos. Un discreto hirsutismo puede observarse en jovencitas de etnias mediterráneas y ocasionalmente puede ser producido por la ingestión de medicamentos como el valproato, difenilhidantoína, andrógenos, anabolizantes, esteroides, minoxidil, corticoesteroides, danazol y ciclosporina. El hirsutismo puede ser debido a un aumento de la producción de andrógenos, a una especial sensibilidad de los folículos pilosebáceos a los derivados androgénicos o a

un aumento de la actividad de la *5- $\alpha$ -reductasa* en la piel. En ciertos casos, un hirsutismo exagerado se acompaña de virilización, como en los tumores ováricos y suprarrenales. Otras causas de hirsutismo son síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita no clásica de aparición tardía. Se pueden observar en trastornos tiroideos y la anorexia nerviosa.

Hay pacientes con acné, hirsutismo y obesidad, en quienes no se pueden demostrar ovarios poliquísticos y hay mujeres con secreción alta de andrógenos y poca secreción de progesterona por disfunción ovulatoria. La androstenediona de origen ovárico (células de la teca) es convertida a testosterona y esta, a su vez, a dihidrotestosterona; el exceso de andrógenos, por efecto de su aromatización y conversión a estrógenos, ocasiona hiperplasia endometrial y trastornos menstruales. A continuación se describen algunas causas de hirsutismo:

- *Pacientes con amenorrea normogonadotrópica, FSH normal, LH normal o alta, SHBG disminuida, andrógenos libres altos, acné, hirsutismo e infertilidad.* La globulina transportadora de hormonas sexuales disminuida se acompaña de altos niveles de testosterona libre circulante, así que a menos SBHG disponible, más testosterona libre circulante. Estas pacientes deben diferenciarse de aquellas con hiperandrogenismo por tumores de ovario o suprarrenales y de la hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío.

- *Pacientes obesas con hirsutismo.* Estas mujeres cursan con hiperinsulinismo en ayunas o comprobada mediante la prueba de tolerancia a la glucosa con respuesta de insulina. La insulina estimula la síntesis de andrógenos en los ovarios, tal como ocurre en el SOPQ. En estas pacientes se observan las otras manifestaciones del síndrome metabólico.

**Tratamiento del hirsutismo idiopático.** Las pacientes obesas con hirsutismo cursan generalmente con hiperinsulinismo en ayunas; la insulina estimula la síntesis androgénica en los ovarios. Si los andrógenos adrenales están altos, expresados por el aumento de la dehidroepiandrosterona, es conveniente añadir al tratamiento la dexametasona. Las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo mejoran al bajar de peso, bloquear el mecanismo ovulatorio con un anticonceptivo oral, más la ciproterona, la cual tiene efectos antiandrogénicos periféricos a la dosis de 2 a 50 mg VO diarios, del 5° al 14° días del ciclo. En otros casos como el ovario poliquístico son finasterida, flutamida y cimetidina (300 mg VO TID por varios meses). Son útiles las cremas, lociones depilatorias y depilación electrolítica. Solo el tratamiento persistente controla el problema de las mujeres con hirsutismo.

## REFERENCIAS

- AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Hiperandrogenic disorders task force. *Endocrine Practice*. 2001;7:2.
- AZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY E, DIAMANTI-KANDARAKIS E, ESCOBAR-MONRREALE HF ET AL. The Androgen Excess and PSOS Society criteria for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the complete task force report 2009. *Fertil Steril*. 2009;91:456-88.
- CHALBAUD- ZERPA C. Las gónadas. *Endocrinología básica*. Tomo II. Talleres Gráficos Universitarios. Mérida-Venezuela. 1981.
- EHRMANN DA, BARNES RB Y DEVROEY P. Hyperandrogenism, Hirsutism, and Polycystic Ovary Síndrome. En De Groot LJ., y Jameson JL (eds) *Endocrinology*. Vol. 3 Fith edition, 2006. Elsevier-Saunders, Philadelphia. PA.USA. pp 2963-2982.
- GOLDEN .N.H., AND CARLSON JL., The Patophysiology of amenorrhea in adolescenys. *Annals of The New York Academy of Sciences*. 2008;1135:163-178.
- GORDON CM: Clinical practice: Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010; 33: 365.
- GORDON C. Functional Hipothalamic Amenorrhea. *N Eng J Med*. 2012; 363:365-371.
- ILLINGWORTH P. AMENORREA, ANOVULATION, AND DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING. En De Groot LJ., y Jameson JL (eds) *Endocrinology*. Vol. 3. Fith edition, 2006. Elsevier-Saunders, Philadelphia, PA. USA. pp 2923-2939.
- NELSON LM: Clinical practice: Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360: 606.
- HE PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008; 90:S219-25.
- WITTENBERGER M., AND AMSTRONG A.: Amenorrhea. En: Lewis V., *Reproductive Endocrinology and Infertility*. Chapter 3. Landes Bioscience. Austin, Texas, U.S.A., 200.pp 23-34.

## SÍNDROME CLIMATÉRICO Y MENOPAUSIA

*Jesús Alfonso Osuna Ceballos*

### INTRODUCCIÓN

La menopausia se refiere a la suspensión definitiva de las menstruaciones como consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos primordiales, por tanto, la pérdida de la función ovárica se expresa con la disminución de la síntesis de estrógenos. La menopausia ocurre alrededor de los 50 años de edad, y debido al aumento de la esperanza de vida de la mujer, que puede llegar hasta 75 o más años, la condición *postmenopáusica* puede abarcar más de una tercera parte de su ciclo vital. Debe transcurrir un año de amenorrea espontánea (fisiológica) desde el comienzo de la última menstruación para considerar que la mujer entró en la menopausia. El inicio en los cambios del patrón menstrual (irregularidades del ciclo menstrual), junto con el aumento selectivo de la hormona folículo-estimulante (FSH), se ha denominado *transición de la menopausia*, la cual termina con la última menstruación. La *perimenopausia*, que literalmente significa alrededor de la menopausia, comienza al mismo tiempo que la transición de la menopausia y termina un año después de la última menstruación. El *síndrome climatérico* es el conjunto de manifestaciones clínicas ocasionadas por la disminución de los niveles de estrógenos, y la *postmenopausia* son los años que siguen a la menopausia.

La pérdida acelerada de folículos primordiales a partir de los 38 años coincide con un incremento selectivo de la hormona folículo estimulante (FSH) y la disminución de la  $\beta$ -inhibina. Tanto la FSH como la  $\beta$ -inhibina son marcadores bioquímicos en los estadios tempranos de la declinación de la función ovárica, pero lo más importante de todo este proceso es que a medida que la mujer avanza en edad, junto al agotamiento de su reserva folicular se produce una disminución progresiva de los niveles séricos de estradiol.

La disminución de la síntesis de estrógenos se establece de manera progresiva en la premenopausia, y como la mayoría de los ciclos no son ovulatorios, también disminuye la producción de progesterona. Es así como en esta etapa de la vida reproductiva de la mujer ocurren trastornos menstruales diversos como sangrados uterinos irregulares (hemorragia uterina disfuncional y/o metrorragias). Por otra parte, la acción sostenida de los estrógenos sobre el endometrio, sin oposición de la progesterona, provoca su maduración irregular, lo que puede llevar a la hiperplasia glánduloquística endometrial. Conjuntamente, en la postmenopausia ocurre un aumento en la producción de andrógenos, en particular la androstenediona, la cual se aromatiza en los tejidos periféricos (músculo estriado y tejido adiposo) para generar la estrona, el estrógeno más abundante en la postmenopausia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La carencia de estrógenos se pone de manifiesto por alteraciones endocrino-metabólicas que afectan casi todos los tejidos del organismo. La severidad de estos síntomas depende de la riqueza de esos tejidos en receptores estrogénicos, los cuales abundan en el endometrio, la mucosa vaginal, las mamas, el tejido óseo y el SNC. Seguidamente se resumen las manifestaciones más notables de este síndrome.

*Alteraciones mentales y neuroendocrinas.* Son las primeras en aparecer: disminución de la actividad cognitiva y habilidad para la concentración, depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio, depresión, pérdida de la memoria y de la libido; parece existir asociación entre la carencia de estrógenos y la enfermedad de Alzheimer. La inestabilidad vasomotora (fogaje, sofocos o “vaporones”) es una de las manifestaciones más frecuentes del climaterio, ocurre entre 50% y 85% de las mujeres y se debe a la alteración del centro termorregulador hipotalámico.

*Manifestaciones genitourinarias.* Sequedad vaginal que causa dispareunia y sangrado genital; prurito vulvar, atrofia urogenital, cistitis, urgencia urinaria e incontinencia vesical; prolapso uterino por disminución en el tono de los músculos del diafragma pelviano y atrofia de la glándula mamaria.

*Piel.* Sequedad y pérdida de la tersura de la piel, caída del cabello y en algunas mujeres discreto hirsutismo

*Huesos:* osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas óseas

*Dislipidemias.* Que aumentan el riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la menopausia es fundamentalmente clínico. Sin embargo, en algunos casos se debe recurrir al laboratorio y pruebas especiales.

*Hormona folículoestimulante (FSH) elevada y el estradiol sérico disminuido.* Se solicitan solo en mujeres premenopáusicas que aún presentan menstruaciones esporádicas (oligomenorrea) y síntomas del climaterio.

*Prueba progestacional.* Informa si el endometrio aún responde a la acción de los estrógenos endógenos; es útil en mujeres postmenopáusicas con suspensión de las menstruaciones, pero sin síntomas del climaterio. Para esta prueba se emplea el acetato de medroxiprogesterona, 10 mg VO diarios por 5 a 10 días; o progesterona micronizada 100 mg diarios VO por 5 a 10 días; si ocurre sangrado uterino de 5 a 10 días, después de suspender el medicamento, eso indica que aún existe un endometrio normal que ha sido estimulado por los estrógenos endógenos.

## TRATAMIENTO

La terapia hormonal sustitutiva (THS) o terapia hormonal en la menopausia (THM) es la intervención más efectiva para el manejo de los síntomas que acompañan a la menopausia y sus beneficios son superiores a los riesgos en mujeres sintomáticas menores de 60 años de edad o hasta 10 años después de la menopausia, según establece el último consenso sobre esta modalidad terapéutica. La THS mejora la calidad de vida de la mujer al aliviar los diversos síntomas del climaterio y contribuir a la prevención de enfermedades degenerativas propias de esta etapa de la vida. El objetivo de la THS, definida como la terapia con estrógeno solo o una combinación de estrógeno más progesterona, es aliviar los síntomas de la perimenopausia y de la menopausia.

La Declaración General de Consenso sobre la Terapia Hormonal en la Menopausia (Sociedad Internacional de Menopausia) estableció la THS en las siguientes condiciones:

Controlar los síntomas vasomotores asociados a la menopausia

Prevenir fracturas relacionadas con osteoporosis en mujeres de alto riesgo, antes de los 60 años o hasta 10 años después de la menopausia

Disminuir la enfermedad coronaria en mujeres menores de 60 años y hasta 10 años de postmenopausia (usar solo estrógenos)

Mejorar los síntomas debidos a la sequedad vaginal o dolor asociado al coito (dispareunia) con terapia local a dosis bajas de estrógenos

Usar el estrógeno aislado en mujeres con histerectomía y la adición de un progestágeno en presencia de útero.

Nota: El riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico aumenta con la THS oral, pero el riesgo absoluto es menor por debajo de los 60 años de edad y se puede reducir con la terapia transdérmica. El riesgo de cáncer de mama atribuible a THS es bajo y disminuye tras suspender el tratamiento. El aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años se asocia al añadir un progestágeno a los estrógenos y se relaciona con el tiempo de uso.

La FDA ha aprobado el uso de la THS en los siguientes casos:

- *Síntomas vasomotores (sofocos y sudores nocturnos)*. El uso de estrógenos es la terapia más efectiva para aliviar estos síntomas moderados a severos asociados con la menopausia. Los beneficios son superiores a los riesgos en mujeres sintomáticas menores de 60 años o hasta 10 años después de la menopausia.

- *Síntomas vulvares y atrofia vaginal*. Cuando los estrógenos son indicados para el tratamiento de estos síntomas se deben considerar las preparaciones tópicas vaginales a dosis bajas. Son útiles para la sequedad, dispareunia o dolor durante el coito, picazón y ardor vaginal, de moderados a severos, asociados con la menopausia.

- *Osteoporosis postmenopáusica*. La combinación de estrógeno más progesterona debe ser considerada solo cuando el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusica sea mayor que el riesgo potencial relacionado con estos fármacos.

La FDA contraindica el uso de la THS en las siguientes condiciones:

1. Cáncer de mama (actual, pasado o con sospecha) y antecedentes familiares
2. Conocimiento o sospecha de condiciones malignas estrógeno sensibles
3. Sangramiento genital de causa desconocida
4. Hiperplasia endometrial no tratada
5. Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar), actual o en el pasado
6. Enfermedad arterial tromboembólica (angina, infarto del miocardio) actual o en el pasado
7. Hipertensión arterial no tratada

8. Enfermedad hepática activa
9. Porfiria cutánea tarda (contraindicación absoluta)
10. Conocimiento de hipersensibilidad a las sustancias activas o a los excipientes de la THS

Al indicar THS se deben considerar ciertos aspectos relacionados con estos fármacos. La indicación de solo estrógenos debe hacerse en mujeres con histerectomía. En mujeres con útero intacto debe asociarse progestágeno más estrógeno para proteger el endometrio de desarrollar hiperplasia y cáncer endometrial por el uso de estrógeno sin oposición. Los progestágenos pueden ser administrados de forma continua o secuencial, y cuando son usados cíclicamente, el progestágeno debe ser indicado en una dosis adecuada por 10 a 14 días al mes.

Los estrógenos más comúnmente utilizados son estrogénos equinos conjugados o estrógenos conjugados sintetizados (0.3 a 0.625 mg); 17 $\beta$ -estradiol micronizado (0.5 a 1 mg) VO o parenteral; estradiol transdérmico (25 a 100  $\mu$ g); estradiol etinil (0.01 a 0.02 mg); estradiol tópico aplicado en emulsión, gel y *spray*, así como preparaciones vaginales con estrógenos.

Los progestágenos (vía oral) más usados son medroxiprogesterona acetato (2.5 mg/día o 5 mg por 10-12 días/mes); progesterona micronizada (100 mg/día o 200 mg por 10 a 12 días/mes); acetato de noretindrona (0.35 mg/día o 5 mg por 10 a 12 días/mes); drospirenona (3 mg/día) y levonorgestrel (0.075 mg/día).

Hoy día contamos con productos que combinan estradiol y progestágeno para la terapia combinada continua. Veamos:

- *Vía oral*: estradiol-drospirenona; CEE-MPA; etinil-estradiol-acetato de noretindrona y estradiol-norgestimato
- *Vía transdérmica*: estradiol-levonorgestrel y estradiol-acetato de noretindrona.

La THS debe ser usada a dosis bajas y por períodos cortos que permitan el control de los síntomas menopáusicos. La individualización es la clave en la decisión de utilizar o no THS, y debe ser incorporada en las prioridades de salud y calidad de vida de estas pacientes. Otros fármacos no hormonales como clonidina, antidepresivos (inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina) y gabapentin pueden ser considerados para el alivio de los síntomas menopáusicos en mujeres que no presenten contraindicaciones para su uso. Los fitoestrógenos,

incluyendo los isoflavonoides derivados de la soya, son inconsistentes en el alivio de los síntomas y la “terapia hormonal bio idéntica” no es recomendada actualmente. En mujeres con falla ovárica prematura se recomienda THS sistémica, por lo menos hasta la edad promedio de presentación de la menopausia natural. Las recomendaciones sobre la duración de la THS difieren dependiendo de si el tratamiento es de estrógenos combinados con progestágeno o si es solo con estrógenos. En el primer caso, la duración está limitada a 3-5 años por el aumento de riesgo de cáncer de mama y la mortalidad por esa causa. Para la terapia solo con estrógenos se ha observado un perfil más favorable en relación con ese riesgo para una media de 7 años de uso y 4 años de seguimiento.

No hay evidencias que permitan recomendar la THS para prevenir la diabetes mellitus tipo 2. Se debe insistir en una vida activa del paciente y combatir el sedentarismo sumando alimentación balanceada para evitar obesidad; estas son recomendaciones generales para evitar enfermedades degenerativas y asegurar el mayor bienestar con el paso de los años.

## REFERENCIAS

- AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGIST Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopause. *Endocrine Practice*. 2011;17(6).
- ESTROGEN AND PROGESTAGEN THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008; Suppl 3, S88-S102
- PRYOR JC.: Perimenopause: The Complex Endocrinology of the Menopausal Transition. *Endocrine Reviews* 1998; 19:(4):397- 428.
- THE MENOPAUSAL TRANSITION. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008; Suppl 3, S61-S65
- THE 2012 HORMONE THERAPY POSITION STATEMENT of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19(3):257-261.
- DE VILLIERS TJ, GASS MLS, HAINES CJ, HALL JE, LOBO RA, PIERROZ DD & REES M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *CLIMACTERIC*. 2013;16: 203-204.

# HIPOGONADISMO EN EL VARÓN

*Jesús Alfonso Osuna Ceballos*

## INTRODUCCIÓN

En la vida intrauterina, el testículo cumple un papel fundamental en la diferenciación sexual del individuo. La testosterona, la dihidrotestosterona (DHT) y la hormona antimülleriana confieren el fenotipo masculino definitivo al varón. A partir del segundo trimestre de la vida intrauterina, e inmediatamente después del nacimiento, las células de Leydig tienen una intensa actividad secretora de testosterona, la cual es importante para completar la diferenciación sexual masculina y el desarrollo del sistema nervioso central. Después de un período de relativa latencia durante la niñez, ocurre la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo para iniciar los eventos de la pubertad; a partir de este momento, la testosterona es esencial para que ocurra un normal desarrollo de la función reproductiva en el varón y para su mantenimiento durante la vida adulta.

La regulación de la función testicular es ejercida por las gonadotropinas adenohipofisarias: hormona luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH), las cuales son sintetizadas bajo el control hipotalámico por la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), que se secreta en forma de pulsos, para estimular la liberación de las gonadotropinas. La LH se une a receptores de las células de Leydig para estimular la esteroidogénesis y la producción de testosterona. La FSH se une a receptores en la célula de Sertoli, donde estimula la síntesis de diversos péptidos, entre ellos la globulina transportadora de andrógenos (ABP), que transporta la testosterona hacia el interior de los túbulos seminíferos. La testosterona es el producto de secreción más importante de las células de Leydig, junto con otros andrógenos como la androsterona y la androstenediona; la secreción de estas hormonas es regulada por la LH. En el adulto joven, los niveles séricos de testosterona total oscilan entre 270 y 1100 ng/dL (10-36 nmol/L).

Más del 95% de los andrógenos del varón proviene del testículo y los restantes son de origen adrenal. La conversión de la testosterona por la enzima *5  $\alpha$ -reductasa* en el tubérculo genital del embrión, la próstata y los tejidos periféricos, genera un andrógeno con extraordinaria actividad biológica, la *5  $\alpha$ -dihidrotestosterona*. Además, el testículo produce pequeñas cantidades de estradiol, y aunque la mayor producción de esta es extratesticular por aromatización de la testosterona en los tejidos periféricos, el estradiol es esencial para la formación y mantenimiento del tejido óseo.

En hombres sanos, solamente 2% de la testosterona circula en forma libre, mientras que 44% está unida a la globulina fijadora de hormona sexual (SHBG) y 54% a la albúmina. Los efectos biológicos de la testosterona son, por su acción propia como molécula libre, el promover el crecimiento de los tejidos muscular y óseo, estimular la espermatogénesis y mantener la función sexual. Los tejidos del sistema reproductor, como el tubérculo genital y la próstata, ricos en *5 $\alpha$ -reductasa*, son los mejores efectores de la DHT; así, el tubérculo genital se transforma definitivamente en el órgano genital masculino y la próstata sigue teniendo efecto receptor para la DHT. De igual manera, el crecimiento del vello corporal, la calvicie propia del varón y el acné, también son efectos de la DHT.

El hipogonadismo es la alteración de las funciones de la gónada, la cual se expresa en el varón por disminución o carencia de andrógenos en cualquier etapa de la vida; y en el adulto, además del hipoandrogenismo se altera el epitelio germinal, es decir, la producción de gametos. Los estados hipogonadales pueden ocurrir en las diferentes etapas de la vida. En la etapa antenatal o vida fetal, la deficiencia de andrógenos se expresa como trastornos de la diferenciación sexual. En la etapa prepuberal se manifiesta como un retraso en la virilización o atraso en los cambios de los caracteres sexuales secundarios. El hipogonadismo en el varón adulto puede ser primario, por lesión del testículo, o secundario (central) por alteración del eje hipotálamo-adenohipofisario.

En el *hipogonadismo primario* el daño de los testículos puede ser ocasionado por causas congénitas o adquiridas. La alteración puede ser exclusiva de uno de los dos compartimientos del testículo: del epitelio germinal, que altera la espermatogénesis, o de las células de Leydig, que provoca hipoandrogenismo. Las manifestaciones clínicas varían según su etiología y hay factores causales que pueden afectar a ambos compartimientos. En las lesiones primarias de los testículos, cuando está alterado el epitelio germinal se elevan los niveles de las gonadotropinas (LH y FSH), y cuando se alteran las células de Leydig

disminuyen los niveles séricos de testosterona. En los testículos mal descendidos o criptorquidia puede ocurrir alteración selectiva del epitelio germinal. En el grado extremo del varicocele (grado III) se pueden alterar tanto al epitelio germinal como las células de Leydig.

La orquitis causada por el virus de la parotiditis, que usualmente ocurre en la primera semana de la parotiditis, solo afecta el epitelio germinal (producción de gametos), es muy rara en la etapa prepuberal y puede ser uni o bilateral. Cuando la atrofia testicular es bilateral, la azoospermia ocurre en el 22% de hombres. Otras orquitis virales menos frecuentes son por el virus de la varicela y Cocksackie A. También pueden ocurrir orquitis por infección bacteriana ascendente de las vías urinarias (uretritis, cistitis o prostatitis) y otras raras por brucelosis, lepra, sífilis y tuberculosis, las cuales ocasionan alteración de ambos compartimientos del testículo.

El *síndrome de Klinefelter* es un ejemplo típico de hipogonadismo primario. Es una anomalía congénita con una prevalencia que varía entre 1.5 a 2.5 por cada 1000 recién nacidos varones. Se caracteriza porque el paciente presenta por lo general alta estatura, alguno está mal masculinizado, con hábito eunucoide, testículos pequeños y ginecomastia (desarrollo de mamas con tejido glandular). Los pacientes con forma clásica presentan un cariotipo con un complemento cromosómico característico: 47, XXY, y existen variedades de este síndrome en relación con la alteración cromosómica. Como los testículos tienen alterados sus dos compartimientos, epitelio germinal y las células de Leydig, los pacientes presentan niveles elevados de gonadotropinas adenohipofisarias, particularmente FSH, y bajos niveles séricos de testosterona. La castración es un ejemplo extremo de los estados hipogonadales primarios.

En el *hipogonadismo secundario*, usualmente se alteran los dos compartimientos del testículo por insuficiente estímulo gonadotrópico. Las causas pueden ser congénitas, como el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, con una prevalencia de 1 en 10.000, y han sido descritas variedades ligadas al cromosoma X y otras autosómicas. El defecto en el desarrollo de las neuronas productoras de GnRH y de los bulbos olfatorios, así como otras manifestaciones clínicas, son debidas fundamentalmente a mutaciones del gen KAL1.

Generalmente presentan criptorquidia bilateral, micropene, testículos pequeños con características prepuberales y muy bajos niveles séricos de testosterona. La escasa androgenización se logra en la etapa fetal por la acción

de la gonadotropina coriónica sobre las células de Leydig, las cuales no logran plena madurez. La forma más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico es el síndrome de Kallmann o hipogonadismo con anosmia, también denominado *displasia olfatogenital*, que señala la asociación entre la agenesia de los bulbos olfatorios y el hipogonadismo; se han descrito formas esporádicas y familiares. Es causado por la secreción insuficiente de GnRH, razón por la cual la adenohipófisis no produce LH ni FSH y por ende no hay producción de testosterona y la espermatogénesis tampoco es estimulada. La prevalencia mayor en varones que hembras sugiere un modo de herencia ligado al cromosoma X. También ocurren las formas con modos de herencia autosómica dominante o recesiva, con expresión fenotípica variable relacionada con la penetrancia; esto explica la variabilidad fenotípica (con anosmia, hiposmia o sin anosmia), así como los pacientes en quienes la deficiencia de GnRH está parcialmente alterada.

Hay otras formas de hipogonadismo hipogonadotrópico como las asociadas con otras malformaciones del SNC, de las cuales, las más conocidas son el síndrome de Prader- Willi, que se caracteriza por presentar hipotonía neonatal, obesidad, baja estatura, manos y pies pequeños, retraso mental e hipogonadismo, y el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, caracterizado por obesidad, distrofia retiniana pigmentaria, retraso mental, polidactilia, alteraciones renales, paraparesia espástica e hipogonadismo. Otra forma de hipogonadismo hipogonadotrópico es la asociada con deficiencias de otras hormonas adenohipofisarias, de las cuales, la más frecuente es la que presenta por deficiencia de la hormona del crecimiento. Los tumores de la adenohipófisis y de la región supraselar pueden ser causa de hipogonadismo, por ej., los tumores productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH), cuya expresión es la enfermedad de Cushing, y los tumores productores de prolactina o prolactinomas. Existe además la deficiencia aislada o selectiva de LH o de FSH.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estados hipogonadales pueden ocurrir en cualquier momento de la vida del varón. Los problemas más comunes son los que aparecen en la etapa postpuberal y se manifiestan por involución de los caracteres sexuales secundarios, tales como disminución del vello genital y corporal, reducción de la masa muscular, acúmulo adiposo abdominal, pérdida de la fuerza muscular, disminución o pérdida de la libido, disfunción sexual eréctil (impotencia), infertilidad, alteración de la memoria, disminución de la masa ósea y dislipidemia.

## DIAGNÓSTICO

La historia de la enfermedad y las manifestaciones clínicas orientan al diagnóstico del hipogonadismo; sin embargo, es necesario hacer pruebas especiales para comprobarlo.

1. Niveles séricos de las hormonas FSH, LH, prolactina y testosterona total
2. Prueba con GnRH (decapéptido sintético hipotalámico).
3. RM cerebral con contraste (Gadolinio) en relación con las manifestaciones clínicas
4. Evaluación oftalmológica. Campimetría y perimetría
5. Evaluación de otras reservas adenohipofisarias (TSH y ACTH) o de las hormonas producidas por las glándulas efectoras (cortisol, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> L) cuando hay evidencias de un tumor de la adenohipófisis.

Para la prueba con GnRH se toma muestra de sangre para medir LH y FSH (hora 0), se inyecta GnRH 100 µg EV y a los 30 y 60 minutos se miden los niveles de LH y FSH. En una respuesta normal se triplica el valor basal de la LH y se duplica la FSH. Si no ocurre respuesta al estímulo con GnRH, es muy probable que exista una lesión de la adenohipófisis, como ocurre en los tumores hipofisarios. Si la respuesta es normal, orienta a una lesión del hipotálamo. Cuando se sospecha una alteración de la adenohipófisis debe medirse la prolactina para descartar una hiperprolactinemia, característica del prolactinoma. En el adulto, el análisis del líquido seminal (espermograma) es un indicador muy sensible de las dos grandes funciones del testículo.

## TRATAMIENTO

Los principales beneficios de la terapia de reemplazo con testosterona en hombres hipogonadales son el aumento de la masa ósea y muscular y la mejoría de la sexualidad (aumentan la libido, las erecciones espontáneas y la habilidad verbal y espacial). Si el tratamiento es iniciado antes de la pubertad se logra aumentar tanto la densidad del hueso trabecular como cortical, y si el tratamiento es tardío solo aumenta la densidad del hueso cortical.

Los riesgos mayores del uso de andrógenos están orientados a la próstata y el aparato cardiovascular. A pesar de que los niveles de testosterona disminuyen con el envejecimiento, la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de la próstata

aumentan después de los 60 años. El desarrollo de estas dos patologías se ha relacionado con el uso de andrógenos, razón por lo que se debe tener prudencia en el hombre hipogonadal y en quienes buscan mejorar la libido y potencia sexual por “supuestas” pérdidas de las funciones andrógenodependientes.

La relación andrógenos-enfermedad cardiovascular se debe al descenso de la HDL y de los esteroides sexuales endógenos; también los andrógenos se han relacionado con el aumento de la actividad de la *lipasa hepática en el metabolismo de los triglicéridos*, la cual también interviene en el catabolismo de la HDL. El tipo de andrógeno cumple un papel importante en los cambios lipídicos; los ésteres de la testosterona, como el enantato, causan menos depresión de la HDL. Observaciones recientes sugieren que niveles bajos de andrógenos aumentan el riesgo para enfermedad cardiovascular. Los andrógenos administrados a sujetos hipogonadales aumentan el hematocrito, por lo que se ha generalizado su uso en algunos tipos de anemia como la hipoplasia medular y el síndrome mielodisplásico.

En muchos hombres sanos, después de los 65 años disminuye la producción de testosterona y se reduce su concentración en la vena espermática y en los tejidos. En la declinación de la función gonadal con la edad hay una doble participación, tanto central (hipotálamo) como gonadal. Hombres después de los 55 años con niveles séricos de testosterona por debajo del límite inferior normal, pueden ser tratados con andrógenos, tras una evaluación clínica integral, para beneficiar los tejidos óseo y muscular y las funciones psicosexuales.

**Indicaciones y métodos para la terapia con andrógenos.** La indicación clínica precisa para el tratamiento con andrógenos es como una terapia sustitutiva en el varón con hipogonadismo; además, existen otras entidades clínicas en las cuales los andrógenos tienen aplicación, como el retraso puberal y el envejecimiento. Así como no existe un fármaco ideal en la terapia hormonal de reemplazo para la mujer en la postmenopausia, tampoco lo hay para el hombre que sufre carencia androgénica. Se ha comprobado que los beneficios de la testosterona en pacientes hipogonadales no sobrepasan los riesgos que podrían generarse de ella. Hay diferentes alternativas para la terapia de reemplazo con andrógenos; existen los preparados para uso oral como el undecanoato de testosterona, la mesterolona y la testosterona incorporada a ciclodextrinas. Estos andrógenos no tienen efecto hepatotóxico y además tienen capacidad para su aromatización y conversión a estrógeno. La mesterolona es de uso limitado

porque son necesarias varias dosis durante el día. El undecanoato de testosterona se absorbe por vía linfática, hecho que evita el paso hepático inicial. Se considera que es ideal en pacientes que poseen capacidad residual para secretar testosterona, como en el síndrome de Klinefelter, a la dosis de 80-160 mg VO diarios. Entre los preparados parenterales están los ésteres de la testosterona de acción prolongada (enantato, cipionato y undecanoato de testosterona en solución oleosa). En nuestro medio, el de mayor uso y más bajo costo es el enantato de testosterona a la dosis de 250 mg cada 3 o 4 semanas según la severidad del estado hipogonadal. El undecanoato de testosterona, de liberación prolongada, se usa a la dosis de 1000 mg IM cada tres o cuatro meses. También existen los preparados de aplicación transescrotal y transdérmica propiamente dichas (parches y geles), estas últimas más generalizadas y de mayor aceptación por los pacientes. La elección del andrógeno para tratamiento sustitutivo depende de la experiencia del especialista y la preferencia del paciente; depende además de la disponibilidad del medicamento, costos, tolerancia y frecuencia de las inyecciones parenterales. Los preparados sintéticos 17- $\alpha$ -alquilados no se usan por su comprobada toxicidad hepática.

## REFERENCIAS

- ALLAN CA, McLACHLAN RI. Androgen Deficiency Disorders. En: DeGroot LJ y Jameson JL. *Endocrinology*. Vol 3. 2006. Fifth Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.USA. Chapter 170. pp 3159-3191.
- HALL PF. Testicular steroid synthesis: organization and regulation. En: Knobil E, Neil JD (Eds). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York 1994, pp 1334-1362.
- HANDELSMAN D.J. Androgen Action and Pharmacological Uses. En: DeGroot L.J., y Jameson J.L., *Endocrinology*. Vol 3. 2006. Fifth Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. USA. Chapter 168. pp 3121-3138.
- JOCKENHÖVEL F. Male hypogonadism. Verlag AG, Bremen, Germany: UNI-MED, 2004. International Medical. Publishers.
- KARGES B., NEULEN J., ROUX N., AND KARGES W. Review Article. Genetics of Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Role of GnRH Receptor and Other Genes. *International Journal of Endocrinology*. 2012:1-9.

WANG C., NIESCHLAG E., SWERDLOFF R., BEHRE H.M., HELLSTROM W.J., GOREN L.J., ET AL. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males; ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Journal of Andrology*. 2009; 30(1):1-9.

## 5 INFECTOLOGÍA

### FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA

*Agustín Caraballo*

#### INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido clásica (FOD) consiste en un cuadro febril mayor de 38.3° C, en una persona previamente sana, con una duración ambulatoria de una semana o tres días intrahospitalarios; donde la historia clínica y algunos exámenes de rutina; por ej., la fórmula diferencial, el examen de orina y la Rx del tórax, no orientan al diagnóstico de la enfermedad. Con esta definición se excluyen la mayoría de las enfermedades infecciosas virales agudas de curso autolimitado. Siendo la fiebre un signo capital, se debe diferenciar de la “fiebre prolongada”, en la que el cuadro clínico es relativamente obvio y el diagnóstico no se ha hecho por falta de una adecuada historia clínica y paraclínica, como ocurre en las infecciones urinarias, neumonías, septicemia. De igual manera, una fiebre moderada es común en la evolución de ciertas entidades clínicas de múltiples etiologías, como el infarto del miocardio, la tromboflebitis de miembros inferiores, el tromboembolismo pulmonar y los episodios hemolíticos.

Las causas de FOD son por lo general enfermedades comunes dentro de la patología médica, pero al presentarse en forma atípica, oligosintomática o incipiente, hacen difícil la orientación del problema. La frecuencia relativa de cada enfermedad varía en los diferentes grupos de población y resulta poco práctico investigar simultáneamente la posibilidad de todas y cada una de las causas de FOD. El mejor procedimiento diagnóstico es focalizar la atención de manera cuidadosa y organizada en las enfermedades más comunes desde el punto de vista epidemiológico (procedencia, edad, sexo, hábitos y profesión), así como la cronología de los síntomas y signos, el examen físico minucioso

y un conjunto de exámenes dirigidos en forma jerárquica según los hallazgos de la historia clínica.

En todo paciente con fiebre prolongada de causa no explicable, el examen físico debe repetirse a intervalos regulares debido a que nuevos hallazgos pueden aparecer en el curso de la hospitalización. Es necesario insistir en el examen del fondo de ojo, las conjuntivas, la piel, el lecho ungueal, los ganglios linfáticos (fundamentalmente en la regiones supraclavicular, laterocervical, axilar y epitroclear), soplos cardiacos, hepatoesplenomegalia, masas abdominales y, finalmente, lesiones genitorrectales. Es importante llevar una gráfica de la curva térmica cada 6 horas. La presencia de exámenes de laboratorio normales o negativos ante una fuerte sospecha clínica, obliga a repetirlos periódicamente; muchas veces aparecen alteraciones tardías que pueden ser claves para el diagnóstico.

La gran mayoría de los pacientes con FOD presenta síntomas inespecíficos y ambiguos que “no localizan la enfermedad”, y de curso insidioso, como debilidad, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración, cefalea, mialgias, palidez cutáneo-mucosa y deterioro progresivo del estado general. A continuación se mencionará una lista de enfermedades que se adapta a nuestras condiciones epidemiológicas.

## INFECCIONES

1. Infecciones granulomatosas: tuberculosis (TBC) y micosis profundas como la histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y la candidiasis
2. Infecciones piógenas: endocarditis bacteriana, absceso hepático piógeno, colangitis ascendente, abscesos intraabdominales, diverticulitis del colon, enfermedad pélvica inflamatoria, absceso perirrenal, infecciones por catéteres intravenosos, absceso esplénico, osteomielitis y sinusitis
3. Bacteremias sin foco primario evidente por coliformes o peritonitis espontánea en pacientes cirróticos, fiebre reumática, fiebre tifoidea, brucelosis, listeriosis y meningococemia
4. Infecciones por virus: mononucleosis infecciosa, hepatitis viral y citomegalovirus
5. Infecciones parasitarias: absceso hepático amibiano, paludismo e infecciones por *Pneumocystis jiroveci*
6. Infecciones por espiroquetas: sífilis y leptospirosis.

## NEOPLASIAS

1. Tumores sólidos (primarios o metastásicos): riñón, páncreas, hígado, intestino grueso, ovario y sarcomas ocultos
2. Neoplasias del sistema mononuclear fagocítico y hematopoyético: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfadenopatía inmunoblástica y leucemias.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (particularmente la enfermedad de Still), polimiositis-dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia mixta y poliarteritis nudosa.

## ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

Paniculitis supurativa, hepatitis granulomatosa, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, eritema nudoso, arteritis de células gigantes y granulomatosis de Wegener.

## CAUSAS DIVERSAS

Fiebre medicamentosa (antibióticos), tromboflebitis pelviana, tromboembolismo pulmonar, hematomas sépticos ocultos (abdomen y retroperitoneo), hipertiroidismo, pseudogota, meningitis aséptica, fiebre ficticia o simulada y mixoma auricular.

Más del 50% de los pacientes con FOD presenta procesos infecciosos, 30% algún tipo de neoplasia, 15% enfermedades del tejido conectivo y el resto causas diversas. En todo caso, la frecuencia de una entidad depende de los aspectos epidemiológicos de la región; aunque la tendencia actual es el incremento de neoplasias. Alrededor de un 10 a 15% de los pacientes egresa sin un diagnóstico definido, y un porcentaje alto de ellos mejora sin tratamiento específico.

## DIAGNÓSTICO

No existe una secuencia rígida en la solicitud de los estudios para pacientes con FOD. La selección de un examen, aunque pueda ser muy complejo, como una biopsia de médula ósea, muchas veces es necesaria al inicio para descartar una enfermedad en particular. Un aforismo práctico es “ir donde está el tesoro sin perder tiempo”. En líneas generales, una secuencia lógica, aunque no rígida, por etapas podría ser la siguiente:

### Etapa I

1. Exámenes de rutina: hematología básica (cuenta de leucocitos y diferencial, hemoglobina y hematocrito), análisis de orina, pruebas de la función hepática, ácido úrico, calcio sérico y radiografía del tórax.

Una orientación según la hematología básica es la siguiente:

- Leucopenia: LES, fiebre tifoidea, SIDA, citomegalovirus (CMV), EBV (mononucleosis infecciosa), TBC
  - Linfocitosis: leucemia linfocítica crónica, linfomas, toxoplasmosis, TBC, EBV, CMV
  - Linfopenia: arteritis temporal, paludismo, *Ehrlichiosis/anaplasmosis*, TBC, EBV, CMV, HIV, linfoma de Hodgkin
  - Linfocitos atípicos: fiebre por medicamentos, toxoplasmosis, brucelosis, CMV, CMV, paludismo, *ehrlichiosis/anaplasmosis*
  - Monocitosis: endocarditis bacteriana, TBC, brucelosis, ehrlichiosis, histoplasmosis, Kala-azar, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, linfoma de Hodgkin, neoplasias.
2. Exámenes complementarios: VSG, cultivos (sangre, orina, secreciones o médula ósea), proteínas séricas, pruebas inmunológicas (AAN, factor reumatoide o título de antiestreptolisinas).

### Etapa II

Ecografía abdominal, TC, RM de sitios sospechosos de patologías (tórax, columna o abdomen) y estudios isotópicos (huesos, pulmón e hígado), siempre orientados al sitio de la patología. CK, pruebas serológicas (Epstein-Barr, citomegalovirus, HIV), hongos, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia psittaci*, *Leptospira spp*, *Salmonella typhi*, *Yersinia enterocolitica* y protozoarios y, finalmente, pruebas intradérmicas.

### Etapa III

1. No invasivos: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), antígeno carcinoembrionario,  $\alpha$ -fetoproteína, ecocardiograma, gammagrafía corporal total con galio o indio y la tomografía por emisión de positrones (PET).
2. Invasivos: biopsia de ganglios, piel, músculos, arterias, pulmón, mucosa intestinal, médula ósea e hígado.

## Etapa IV

*Pruebas terapéuticas.* Es importante señalar la mal llamada “prueba o ensayo terapéutico”, usada cuando los exámenes en torno a un grupo de enfermedades no orientan a una patología definida y la vida del paciente se pone en peligro, particularmente en el grupo de las enfermedades infecciosas. No es raro el uso de drogas antituberculosas, corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos.

La descripción y terapéutica de las enfermedades descritas en este capítulo se analizan en las enfermedades correspondientes. Seguidamente se hace una descripción de los diferentes grupos causantes de FOD y se analizan brevemente algunas entidades clínicas por su importancia y frecuencia.

**INFECCIONES.** Por lo general es una infección bien definida que toma un patrón atípico por la respuesta del huésped a localizar la infección y muchas veces debido al uso indiscriminado de los antibióticos. A ello se suma la dificultad de aislar ciertos gérmenes (técnicas de cultivo inapropiadas o microorganismos de difícil crecimiento). Se debe obtener información sobre la ocupación, viajes recientes, hábitos alimenticios, contacto con animales domésticos o silvestres, aficiones, contactos sexuales, uso de medicamentos, intervenciones quirúrgicas recientes, patrón de la fiebre y, presencia de escalofríos que sugieren bacteremia. Se debe destacar que las infecciones en los pacientes ancianos se manifiestan muchas veces con deterioro de la conciencia (somnia, estupor y anorexia). Finalmente, se debe indagar sobre antecedentes patológicos personales y familiares (TBC, lepra, sífilis, hepatitis, alcoholismo y diabetes mellitus). Ante la sospecha de una infección, es prudente hacer en forma sistemática los siguientes exámenes:

1. Hematología. Generalmente se produce una leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda; los leucocitos presentan granulaciones tóxicas y vacuolas. Los recuentos leucocitarios mayores de  $50.000 \text{ mm}^3$  sugieren leucemia o una reacción leucemoide observada en las infecciones severas, TBC y abscesos. Los linfocitos atípicos se ven en la mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales. La velocidad de sedimentación, generalmente se encuentra acelerada.
2. Pruebas de “funcionalismo” hepático. Se produce una elevación de las enzimas hepáticas, fundamentalmente la fosfatasa alcalina.

3. Cultivos y coloraciones específicas. Es importante la identificación de los microorganismos en fluidos, exudados y tejidos antes de iniciar los antibióticos. Los especímenes más propicios para demostrar los agentes causales son la sangre, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, secreciones purulentas, orina, esputo y heces. Los hemocultivos deben ser tomados en forma seriada, en número de tres simultáneamente en diferentes sitios del cuerpo, con media hora de intervalo entre las dos muestras. La extracción de sangre debe hacerse una hora antes de la elevación térmica, cuando ocurre en forma regular. El volumen de sangre a tomar debe tener una relación de 1 a 10 con respecto al volumen del medio de cultivo, y debe hacerse para gérmenes aeróbicos y anaeróbicos. El período de observación del cultivo debe prolongarse hasta por tres semanas, con repiques adecuados.
4. Pruebas serológicas. Son útiles en algunas enfermedades como SIDA, enfermedades virales, fiebre tifoidea, toxoplasmosis, micosis profundas, leptospirosis y brucelosis. Estas pruebas tienen valor cuando se produce un aumento progresivo de los títulos.
5. Pruebas cutáneas. Las pruebas más útiles son aquellas basadas en la hipersensibilidad retardada. Los antígenos más empleados son los preparados con bacilo tuberculoso (PPD), hongos y virus. Usualmente aparecen positivas seis semanas después de haber iniciado la infección. Se negativizan ante enfermedades que cursan con anergia como linfoma de Hodgkin, carcinomatosis avanzada, septicemia tuberculosa y el uso de corticoesteroides. En líneas generales, estas pruebas descartan la enfermedad cuando son negativas, pero de ser positivas no siempre la confirman porque muchas enfermedades son endémicas en algunas regiones.
6. Gammagrafía con Galio 67/Indio111. Permite detectar procesos infecciosos en regiones poco definidas por el examen clínico.
7. Ecografía y TC. Son útiles para localizar abscesos, fundamentalmente en el abdomen, hígado, bazo, región retroperitoneal y cerebro.
8. Laparotomía exploradora. Mediante ella se logran tomar biopsias de hígado, ganglios y masas sólidas, muestras de abscesos y líquido ascítico. Puede ser definitiva hasta en un 25% de los pacientes con FOD.
9. Prueba terapéutica. Después de haber agotado todos los recursos y se han excluido ciertas enfermedades, muchas veces, la prueba terapéutica por unos días permite orientar el origen de la infección. Unos ejemplos de las

más usadas son la combinación de isoniazida y etambutol para la TBC; la penicilina y estreptomycinina para la endocarditis infecciosa; el metronidazol o tinidazol para el absceso hepático amibiano y las quinolonas para las salmonelosis. Se analizarán algunos procesos infecciosos según la frecuencia y complejidad en la presentación.

**Tuberculosis.** Un gran número de pacientes con FOD presenta una tuberculosis extrapulmonar, TBC miliar o una septicemia tuberculosa. Las manifestaciones clínicas dependen del órgano comprometido. Puede haber un afectación del SNC con signos de irritación meníngea y lesión de pares craneales. El compromiso peritoneo-pélvico e intestinal se manifiesta por un cuadro de dolor abdominal y ascitis. La invasión de la médula ósea puede producir reacciones leucemoides y monocitosis. El compromiso hepático cursa con hepatomegalia y alteraciones de la función del órgano, fundamentalmente con elevación de la fosfatasa alcalina y aminotransferasas. La afectación urogenital produce disuria, hematuria y dolor lumbar. La invasión del pericardio puede ocasionar una pericarditis constrictiva. La TBC pulmonar miliar produce tos seca y disnea, y algunos pacientes se comprometen con un SDRA; muchas veces faltan las manifestaciones pulmonares y la prueba cutánea con PPD (tuberculina) puede resultar negativa; a veces pasan varias semanas para aparecer los hallazgos radiológicos pulmonares, que consisten en nódulos mínimos de 2 mm “*miliares*”. La septicemia tuberculosa se refiere al compromiso simultáneo de diferentes órganos.

Para detectar una tuberculosis extrapulmonar es necesario agotar todos los recursos paraclínicos, especialmente la coloración de Ziehl-Neelsen y los cultivos de las secreciones, esputo, LCR, médula ósea, líquido de ascitis o derrame pleural y orina; biopsias de tejidos afectados como los ganglios, piel, hígado, médula ósea y peritoneo. La prueba cutánea (PPD) en la TBC extrapulmonar es de limitado valor diagnóstico porque la mayoría de las veces es negativa. En líneas generales, en muchos pacientes, las razones de la negatividad del PPD, aun en presencia de TBC, son debidas al empleo de un antígeno inadecuado, formas terminales o severas de la enfermedad, pacientes tratados con corticoesteroides, ancianos, enfermos de sarcoidosis o de linfomas. Una lectura de 5 a 9 mm suele indicar vacunación previa con BCG o infecciones antiguas por micobacterias atípicas; una prueba de 10 mm o más sugiere una infección activa o contacto con el bacilo en el pasado. Actualmente, la prueba de mayor especificidad es la PCR de los diferentes especímenes.

**Endocarditis bacteriana subaguda.** En la actualidad, la gran mayoría de pacientes se presenta con un cuadro poco florido debido quizá al uso indiscriminado de antibióticos o al tratamiento precoz. La presencia de fiebre, soplos cambiantes de aparición reciente, hemocultivos positivos y el hallazgo de vegetaciones con el ecocardiograma (transtorácico o transesofágico), son hallazgos concluyentes de endocarditis bacteriana y el tratamiento se impone. Manifestaciones poco frecuentes, pero que se pueden encontrar, constituyen los fenómenos de embolización periférica y vasculíticos, como las petequias, hemorragias subungueales en astilla, hematuria microscópica, lesiones de Janeway, manchas de Roth, esplenomegalia y glomerulonefritis.

El inconveniente más importante para establecer el diagnóstico de la endocarditis lo constituye básicamente la presencia de un hemocultivo negativo; esto se debe, entre otros factores, a la administración previa de antibióticos o presencia de bacterias anaeróbicas, *Streptococcus* dependientes de la vitamina B<sub>6</sub>, bacilos gramnegativos muy exigentes para el crecimiento (*Cardiobacterium hominis* o *Haemophilus parainfluenzae*), hongos, técnicas de cultivo deficientes y la endocarditis del lado derecho del corazón. Si no es muy grave el estado del paciente se deben suspender los antibióticos por tres días, practicar hemocultivos seriados e insistir en la búsqueda de aerobios, anaerobios y hongos. De no aislarse el germen, y si existe la sospecha diagnóstica se impone una prueba terapéutica con penicilina y estreptomycin. El tratamiento antiestafilocócico se emplea cuando el paciente tiene una prótesis valvular o es una endocarditis de la válvula aórtica previamente sana y de curso agudo y fulminante.

**Absceso hepático (amibiano y piógeno).** Este se caracteriza por fiebre séptica-remitente y hepatomegalia dolorosa. El examen abdominal puede ser negativo, aunque en muchos casos aparece sensibilidad en el hipocondrio derecho y un borde hepático palpable. La fluoroscopia revela elevación del hemidiafragma derecho con paresia de este y discreto derrame pleural derecho. El ecograma abdominal minucioso y repetido es extremadamente útil en pacientes oligosintomáticos; generalmente se observa una imagen única o doble cuando es de origen amibiano, y múltiple por bacterias (*E. coli*, *P. mirabilis* y *B. fragilis*). Las pruebas de laboratorio revelan aumento de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. En el absceso hepático amibiano, las pruebas serológicas como la de ELISA para amibas, revelan títulos por encima de 1:512.

**Absceso intraabdominal.** Suele ser una complicación de la cirugía abdominal reciente como una apendicectomía, heridas abdominales, úlcera

perforada, divertículos del colon perforados, carcinoma de colon perforado, pancreatitis aguda, colecistitis y piocolecisto. Se caracteriza por dolor en la zona donde se ubica el absceso, fiebre y leucocitosis. El diagnóstico se demuestra con el ecograma y la TC abdominal. Frecuentemente es necesaria la laparotomía exploradora para confirmar el diagnóstico, hacer drenajes e iniciar la antibiòticoterapia adecuada.

**Absceso perirrenal.** Se observa como consecuencia de una sepsis generalizada o una pielonefritis crónica. El síntoma más llamativo es dolor lumbar y estado tóxico. La Rx simple del abdomen revela aumento del volumen de la silueta renal, borramiento de la sombra del músculo psoas y discreta escoliosis de la columna lumbar de concavidad hacia el lado comprometido, como consecuencia de la contractura del músculo psoas. El ecograma y la urografía de eliminación son de gran ayuda para precisar el sitio de la lesión. El examen de orina puede mostrar piuria, y el cultivo, el microorganismo casual.

**Brucelosis.** Es un cuadro febril que cursa con mialgias, artralgias, deterioro del sensorio y linfadenopatías. A veces existe la historia ocupacional de matarife, ganadero, veterinario procesador de carnes. El diagnóstico suele ser serológico debido a la dificultad de cultivar el microorganismo por falta de medios especiales; una titulación ascendente (cuadruplicación) o simplemente títulos mayores de 1:100 en presencia de síntomas confirman el diagnóstico.

**Leptospirosis.** Existe el antecedente de contacto con la orina de ratas de cañerías, cloacas. Tiene una fase leptospirémica y otra de respuesta inmune. Afecta hígado y riñón.

**Fiebre tifoidea** Es una causa común de FOD porque inicialmente no tiene signos localizadores. Se deben investigar viajes recientes, ingesta de comidas ambulantes. Se sospecha por la presencia de cefalea, erupción cutánea, bradicardia, fiebre alta en la mañana, esplenomegalia, trombocitosis, leucopenia y eosinopenia.

**Mononucleosis infecciosa por el virus *Epstein-Barr* (EBV) y citomegalovirus (CMV).** Es una enfermedad frecuente del adulto joven inmunocompetente. Cursa con fiebre, astenia, dolor en el hipocondrio derecho y linfadenopatías.

Por EBV Es relevante la faringitis con odinofagia. Se sospecha por la presencia de leucopenia, trombocitopenia, linfocitos atípicos, elevación discreta de la ferritina y aminotransferasas. En la mononucleosis por EBV, lo más práctico

para el diagnóstico es la determinación de la PCR y anticuerpos contra el antígeno de la cápsida viral IgM e IgG, antígenos tempranos (componentes difuso y restringido) y antígenos nucleares (EBNA); se alcanzan elevaciones crecientes de títulos serológicos hasta de 4 veces por encima de las determinaciones basales en un tiempo relativamente corto.

**Toxoplasmosis.** Ocurre en cualquier edad e inclusive en personas inmunocompetentes. Puede confundirse con una mononucleosis infecciosa o linfoma. Se encuentran linfocitos atípicos.

**Triquinosis.** Se produce por la ingestión de carnes contaminadas con *Trichinella spp.* Se caracteriza por inyección conjuntival, mialgias, eosinofilia y VSG cerca de 0 mm/h.

**Criptosporidiosis.** Es causada por el protozoario *Cryptosporidium hominis*, que también produce infecciones en mamíferos y pájaros. La infección se adquiere por el agua o contacto con animales; período de incubación de 1 a 30 días. Ambos ciclos, el sexual (esporogonia) y el asexual (merogonia), se hacen en el mismo huésped. El microorganismo se ubica en las vellosidades epiteliales del intestino delgado distal y colon proximal y, generalmente no ocasiona síntomas. En el paciente inmunocomprometido se puede encontrar en todo el tracto digestivo, árbol biliar y respiratorio, así como causar diarrea crónica acuosa con moco, náuseas, vómitos y fiebre, que dura de 5 a 10 días, colecistitis acalculosa, colangitis esclerosante y pancreatitis. El diagnóstico se puede hacer por biopsia, examen de heces con microscopio de contraste de fases y coloración modificada de Ziehl-Neelsen. Otros métodos incluyen ELISA de las heces, PCR y coloración de inmunofluorescencia combinada con citometría de flujo.

**Enfermedad de Chagas.** El 30% de la infección humana es sintomática. Es causada por *Trypanosoma cruzi* y transmitida por el *Rhodnius spp* a través de sus heces infectadas, transfusiones de hemoderivados, vía placentaria, vía oral a través de alimentos contaminados con las heces del vector. En la fase aguda, el paciente refiere fiebre, malestar, edema facial y de las extremidades inferiores, lesiones induradas en la piel, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Una de las manifestaciones de la fase aguda de la infección, cuando la puerta de entrada es la conjuntiva, es el *signo de Romana*, caracterizado por un edema indoloro superior orbital unilateral. Las complicaciones crónicas son cardiomegalia, trombos, aneurisma apical del ventrículo izquierdo, megaesófago, dilatación y engrosamiento del colon (particularmente del colon sigmoide); aumento de

las glándulas parótidas. La muerte súbita está asociada a la denervación focal cardíaca, asinergia localizada, estímulos adrenérgicos compensatorios con miotoxicidad y arritmias malignas. Los pacientes con SIDA pueden presentar insuficiencia cardíaca aguda, lesiones cutáneas, peritonitis espontánea, manifestaciones gastroesofágicas agudas, meningoencefalitis y absceso cerebral.

**Eschistosomiosis.** Es una zoonosis adquirida por una cercaria que penetra la piel, en donde deposita los huevos que luego migran a los plexos venosos mesentéricos (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum*) o los plexos venosos vesicales (*Schistosoma haematobium*), en donde ocasionan, respectivamente, patología hepática, intestinal, renal, vesical, anemia y retardo del crecimiento en los niños. Esta enfermedad fomenta la progresión del SIDA.

**Larva migrans visceral (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*).** Es una enfermedad frecuente en los niños causada por la migración de larvas. Se caracteriza por fiebre, cefalea, fatiga, malestar, mialgias, tos, dolor abdominal, urticaria, sibilancias y hepatomegalia. La enfermedad muchas veces es autolimitada en meses. Se observa eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Se puede complicar con abscesos hepáticos, miocarditis, taponamiento cardíaco, neumonía, derrame pleural, vasculitis cerebral y trastornos oculares. Muchos pacientes presentan infección asintomática y se detectan con serología positiva. La biopsia de los tejidos afectados revela granulomas no específicos con infiltrados eosinofílicos. El diagnóstico se hace por ELISA. El tratamiento es a base de albendazol, mebendazol, dietilcarbamazina o ivermectin. La enfermedad ocular se trata con fotocoagulación por láser y terapia sistémica.

**Ehrliquiosis.** Es una infección producida por la *Ehrlichia chaffeensis*, bacteria gramnegativa relacionada con las *rickettsias*, intracelular obligado cuyo reservorio principal en nuestro medio son los perros y es transmitida por la garrapata. Se caracteriza por fiebre, cefalea, confusión, mialgias, tos, faringitis, erupción cutánea, ictericia, diarrea, dolor abdominal y linfadenopatías cervicales. Puede complicarse con neumonías, meningoencefalitis, insuficiencia respiratoria y falla renal aguda. Los exámenes revelan leucopenia, trombocitopenia, elevación de las aminotransferasas y bilirrubina. El diagnóstico definitivo se establece con la serología y la PCR, pero un examen práctico en nuestro medio es la coloración con Giemsa de un frotis de sangre periférica, que revela microcolonias de *Ehrlichia* (mórulas) dentro del citoplasma de los neutrófilos y monocitos.

**NEOPLASIAS.** Con frecuencia, los pacientes con neoplasias presentan fiebre en algún momento de su evolución. La causa, posiblemente se deba a necrosis intratumoral o a la elaboración de pirógenos por las células neoplásicas. Los tumores que más frecuentemente producen fiebre son el hepatocarcinoma, las metástasis hepáticas, el carcinoma renal, las leucemias, el linfoma angioinmunoblástico y el cáncer del páncreas, mama, estómago y testículo. A continuación se describirán someramente algunas neoplasias.

**Neoplasias hepáticas.** La fiebre está presente en el 23% de estos pacientes. Junto a los síntomas propios de los enfermos con cáncer, es llamativo el dolor intenso en la zona del hipocondrio derecho e ictericia. El examen físico revela una hepatomegalia gigante, nodular, pétreo y dolorosa. Se elevan las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y las  $\alpha$ -fetoproteínas. Los exámenes que permiten confirmar el diagnóstico son el ecograma y la TC. El diagnóstico histológico se logra mediante una laparoscopia y biopsia dirigida o una biopsia percutánea con la aguja de Menghini o de *tru-cut*.

**Carcinoma renal.** Se caracteriza básicamente por dolor lumbar, fiebre, hematuria, hidrocele izquierdo de reciente aparición, masa lumbar palpable y VSG acelerada. Por su gran sintomatología se le llama “el tumor del internista”. Para la demostración del tumor se requiere la positividad de los exámenes en el siguiente orden: citología de la orina, elevación de las gammaglutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina, urografía de eliminación, ultrasonografía y TC del área renal.

**Otras neoplasias.** El carcinoma de colon no cursa generalmente en sus inicios con síntomas gastrointestinales y se puede pasar por alto, aun con estudios endoscópicos. El cáncer del páncreas, inicialmente puede cursar con cambios mentales y distensión abdominal, por lo que es conveniente TC, RM rastreo corporal total con galio/indio. Otra causa son los tumores metastásicos del hipotálamo en el centro termorregulador.

**Linfomas.** Cuando los linfomas cursan con fiebre, diaforesis y pérdida de peso se asigna la letra B al estadio. La fiebre es intermitente, a intervalos regulares de semanas o meses (fiebre de Pel-Ebstein). Los casos que suelen presentar problemas diagnósticos, que son aquellos en los cuales no se observan linfadenopatías periféricas sino en regiones poco accesibles como mediastino, mesenterio, retroperitoneo o localizaciones extraganglionares como médula ósea, SNC, tubo digestivo o hueso. Para la demostración de ganglios en las zonas del tórax o abdomen se usan procedimientos como Rx del tórax o TC

toracoabdominal. La urografía de eliminación o la uroTC permite poner de manifiesto las desviaciones ureterales producidas por la compresión de los ganglios. Muchas veces, la laparotomía exploradora es la que pone de manifiesto la enfermedad mediante la toma de biopsia ganglionar y hepática. La biopsia de la médula ósea es importante para la localización extranodal del linfoma o una invasión de la enfermedad a este órgano. Otros cuadros que se han visto con frecuencia son el linfoma angioinmunoblástico y la leucemia mieloide aguda M7 (FAB), entidades estas que se parecen clínica e histológicamente a los linfomas clásicos.

**Leucemias.** Es frecuente que en un principio, la leucemia se confunda con una infección aguda. La ausencia de células blásticas en la sangre periférica, casi siempre retarda el diagnóstico y solo se confirman con el aspirado de médula ósea. Muchos pacientes con leucemia tienen infecciones agregadas por la leucopenia.

**ENFERMEDADES AUTOINMUNES.** Entre las causas más frecuentes se describen el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide juvenil, la poliarteritis, la vasculitis, las enfermedades granulomatosas y la arteritis de células gigantes.

**Lupus eritematoso sistémico.** En esta enfermedad, la fiebre por picos diarios está presente en el 85% de los casos, las artritis o artralgias en el 91%, y otras manifestaciones en porcentaje variable, como las renales, sistema nervioso, piel y serosas. Los exámenes que permiten identificar esta enfermedad son los siguientes:

1. Pruebas renales. El examen de orina puede revelar albuminuria, cilindros eritrocitarios y granulados y hematuria. La biopsia renal y otros tejidos como la piel, muestran bandas de inmunoglobulinas en la membrana basal del glomérulo y en la unión dermoepidérmica, que sugieren el compromiso antígeno-anticuerpo.
2. Pruebas inmunológicas. AAN y anti-dsDNA positivos, descenso del complemento hemolítico ( $CH_{50}$ ), C3 y C4.
3. Pruebas hematológicas. Trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune Coombs positivo (síndrome de Evans) y leucopenia.

**Artritis reumatoide juvenil.** Estos pacientes, en un principio pueden cursar con un cuadro sistémico sin artritis, pero con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y erupciones cutáneas.

**Enfermedad de Still del adulto (artritis reumatoide juvenil del adulto).**

La fiebre puede preceder por semanas o meses la artritis. Cursa con leucocitosis marcada más de 20.000 mm<sup>3</sup> en ausencia de infección.

**Vasculitis.** Se caracteriza por fiebre, mialgias, trastornos visuales, eosinofilia y VSG acelerada. La biopsias de piel, músculo o riñón pueden orientar al diagnóstico.

**Poliarteritis nudosa.** Es una afección que compromete más al hombre que a la mujer en la relación 3:1. Los hallazgos que orientan el diagnóstico son hipertensión arterial, nódulos en la piel o lesiones petequiales con evolución hacia la necrosis (vasculitis), neuropatía periférica del tipo de la mononeuritis múltiple, cardiopatía isquémica focal y nefropatía. Los exámenes revelan lesiones pulmonares múltiples y difusas de tipo redondeado, leucocitosis, eosinofilia, eritrocituria, cilindruria y albuminuria. La biopsia de los tejidos afectados muestra una arteritis necrotizante de los vasos de mediano calibre del hígado, mesenterio, nervio sural, riñones (glomerulonefritis) y arterias coronarias.

**Enfermedades granulomatosas.** Las más frecuentes son la sarcoidosis, la paniculitis no supurativa, la granulomatosis de Wegener y la hepatitis granulomatosa. La *sarcoidosis* puede cursar con un síndrome febril cuando se asocia a la fiebre veoparotídea (síndrome de Heerfordt), además de caracterizarse por nódulos subcutáneos, eritema nudoso, linfadenopatías hiliares, infiltrados pulmonares, meningitis basilar, granulomas hepáticos, uveítis, artritis y aumento de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Arteritis de células gigantes (arteritis temporal) y polimialgia reumática.**

Es una enfermedad de adultos mayores de 50 años que se presenta con fiebre, cefalea, tos, mialgias, artralgias y, rara vez, artritis. Orientan el diagnóstico claudicación de la mandíbula, úlceras y dolor de la lengua y sudoración nocturna. Ocasionalmente, las arterias temporales y occipitales son palpables y dolorosas. La biopsia de la arteria temporal y médula ósea orientan el diagnóstico. Esta enfermedad responde a los corticoesteroides.

**CAUSAS DIVERSAS**

**Fiebre de origen medicamentoso.** Ocurre al comenzar el uso de un medicamento, aunque es común por el empleo prolongado (meses o años) como reacción de hipersensibilidad. Entre los medicamentos más conocidos se describen

los antibióticos (betalactámicos, sulfas, isoniacida, ácido paraaminosalicílico),  $\alpha$ -metildopa, psicotrópicos, anticonvulsivantes, barbitúricos, narcóticos, antineoplásicos, alopurinol, procainamida, quinidina y medicamentos para el estreñimiento. El paciente aparenta buen estado general con bradicardia relativa, y a pesar de estar febril carece de malestar general, anorexia o erupción cutánea. La VSG y las aminotransferasas pueden estar elevadas, además de eosinofilia y linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica. El diagnóstico se confirma al suspender el medicamento, que normaliza la fiebre a las 72 horas.

**Tromboflebitis pelviana.** Ocurre fundamentalmente en mujeres en estado de puerperio o intervenciones quirúrgicas sobre la pelvis. Con el uso de la heparina a dosis anticoagulantes desaparece el cuadro febril.

**Hematomas sépticos.** Se debe a la acumulación de sangre en áreas cerradas, preferentemente en el espacio retroperitoneal, extremidades y tórax, sobre todo si hay antecedentes de traumatismos, pacientes tratados con anticoagulantes o hemofílicos. El cuadro se soluciona con la evacuación del hematoma, aunque los hemofílicos responden con los preparados de factor VIII o IX.

**Fiebre simulada.** Se sospecha en pacientes con personalidad psicopática o neurótica que frotran el termómetro hábilmente. La fiebre suele ser irregular, en ganchos, con diferencias bruscas y exageradas de temperatura, sin sudoración, afectación del estado general o taquicardia, y los exámenes de laboratorio están dentro de límites normales, particularmente la VSG y los leucocitos.

**Mixoma auricular.** Se presenta con soplos cardíacos cambiantes, embolias periféricas y dolor articular. Generalmente se confunde con la fiebre reumática y endocarditis bacteriana.

**Neutropenia cíclica.** Ocurre fiebre y neutropenia en forma cíclica (generalmente cada 21 días). En el período no neutropénico, el paciente es asintomático

## REFERENCIAS

- BLEEKER-ROVERS CP ET AL: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*. 2007; 86:26

- CLERI DJ, RICKETTI AJ, VERNALEO JR. Fever of Unknown Origin Due to Zoonoses. *Infec Dis Clin N Am.* 2007; (4): 21.
- CUNHA BA. Fever of Unknown Origin. *Infec Dis Clin N Am.* 2007; 21 (4).
- GOTO M ET AL: A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. *Intern Med.* 2007; 46:17.
- HIGH KP ET AL: IDSA guidelines: Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 3008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 169:149.
- HOT A ET AL: Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2009; 169:2018.
- O'GRADY NP ET AL: Guideline for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Med. 2008; 36:1330.
- SIMONS KS ET AL: F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 504.
- ZENONE T: Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38:632.

## INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

*Francia Moy*

### INTRODUCCIÓN

El neutrófilo es un componente clave en la respuesta inmune innata, y mediante su trans migración a los tejidos combate microorganismos invasores, de ahí que su alteración en número o función haga al individuo susceptible a infecciones. La neutropenia, referida como disminución absoluta del conteo de neutrófilos por debajo de  $1.5 \times 10^9/L$ , es una condición bastante común hoy día como consecuencia del tratamiento inmunosupresor y quimioterápico; además, como consecuencia de enfermedades malignas, aplasia medular, lupus eritematoso sistémico y efecto colateral de algunos medicamentos. El riesgo de infección es mayor según el grado de neutropenia: ligero con niveles de  $1$  a  $<1.5 \times 10^9/L$ , moderado  $0.5$  a  $<1 \times 10^9/L$ , severo de  $0.2$  a  $<0.5 \times 10^9/L$  y muy severo por debajo de  $0.2 \times 10^9/L$  (agranulocitosis). La severidad depende además del tiempo de duración de la neutropenia y de la enfermedad de base. Por ej., la posibilidad de infección sistémica grave es considerablemente mayor en casos de leucemia aguda; por el contrario, en la neutropenia crónica idiopática, el riesgo de infección es mínimo.

Las enfermedades malignas cursan con otras alteraciones en el sistema de defensa, tales como el deterioro de la quimiotaxis y fagocitosis, disminución de la actividad bactericida del suero, defecto de la inmunidad mediada por las células macrófago-monocitos, alteraciones de la inmunidad humoral y deterioro de la barrera física contra la infección (piel y, mucosa respiratoria y gastrointestinal). Finalmente, la quimioterapia, la radioterapia y la corticoterapia también contribuyen a la disfunción de los neutrófilos, de manera que no es sorprendente que las infecciones causen alrededor del 75% de las muertes en los pacientes adultos con leucemia o cáncer. Un porcentaje también considerable de mortalidad por causa infecciosa ocurre en pacientes sometidos a tratamiento con

inmunosupresores o radiaciones. La sepsis fulminante, CID y falla multiorgánica representan los cuadros clínicos terminales.

Las infecciones bacterianas en granulocitopénicos ocupan el 93%, hongos el 4% y virus y protozoarios el 3%. Las bacterias más frecuentemente aisladas son los gramnegativos aerobios (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter*, *Haemophilus parainfluenzae*) y el bacilo grampositivo *Corynebacterium spp*. Actualmente se ha visto un incremento de los grampositivos como *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*, *Streptococcus (pneumoniae, pyogenes, mitis y α-hemolyticus)* y los anaerobios como *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp* y *Fusobacterium spp*. Los gramnegativos, generalmente son consecuencia de la translocación bacteriana intestinal, mientras que los grampositivos se asocian más con el uso de catéteres endovenosos. La mayoría de las infecciones está asociada a la atención de salud, predominantemente en los hospitales, de ahí que un considerable número de los agentes causales tengan altos niveles de resistencia a los antimicrobianos.

Las infecciones fúngicas, aunque mucho menos importantes en frecuencia, se correlacionan con mayores tasas de mortalidad. Las vías de entrada más comunes son la respiratoria (*Aspergillus*, *Cryptococcus*), la endovenosa (a través de venoclisis) y la digestiva (*Candida*). En general predomina *C. albicans* seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* y *C. kruzei*, aunque cada vez se reportan más casos de *Candida* no albicans. Otros hongos aislados en pacientes neutropénicos febriles son *Pneumocystis jiroveci*, *Zygomycetos*, *Fusarium spp*, *Pseudoallescheria boydii*, hongos dermatiáceos (*Curvularia*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Alternaria*, *Exophiala*) y *Trichosporon beigeli*, y en áreas endémicas *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*.

Solo en un 30% de los pacientes se logra identificar el foco infeccioso en áreas como piel (sitios de venopunción), boca (infección periodontal), fosas nasales y senos paranasales, tracto urinario, aparato respiratorio y región perianal. Parece ser que el colon es la fuente principal de contaminación por gérmenes gramnegativos y anaerobios, razón por la cual el uso de antimicrobianos que alcancen gran concentración en este órgano son de gran utilidad.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dependiendo del grado de neutropenia, estos pacientes podrían no desarrollar una respuesta tisular inflamatoria (dolor, eritema y edema), por cuya razón, una

lesión aparentemente “insignificante” es suficiente para sospechar de un foco infeccioso. Por ej., puede haber una neumonía sin tos ni expectoración purulenta o sin crepitantes pulmonares, faringitis sin exudado purulento, infección urinaria sin disuria, infección de piel con dolor pero sin fluctuación y meningitis sin signos meníngeos, sobre todo cuando la neutropenia es inferior a  $0.1 \times 10^9/L$ . Uno de los signos más relevantes de infección es la fiebre mayor de  $38^\circ C$ , por eso debe considerarse como la primera posibilidad, aunque deben tenerse presente otras causas de síndrome febril como necrosis tumoral, transfusiones sanguíneas, efecto adverso a quimioterápicos y antibióticos.

Manifestaciones frecuentes incluyen dolor bucal, odinofagia, irritación perirrectal, síntomas respiratorios superiores e inferiores, abscesos cutáneos y, por supuesto, fiebre. Otros signos son palidez y petequias (aplasia medular), esplenomegalia y artritis (síndrome de Felty). La fiebre es, obviamente, de lo más relevante para considerar la complicación infecciosa, dentro de la cual se cuentan, desde el punto de vista bacteriano, la celulitis y el *ectima gangrenosum*; lesión eritematosa, redondeada con bula hemorrágica central que se hace necrótica, generalmente ocasionada por *P. aeruginosa* y localizada preferentemente en área anogenital, axilar y en extremidades.

En cuanto a infección por hongos, particularmente fungemia, se sospecha de esta si el paciente continúa febril por más de 5 días a pesar de recibir antibióticos adecuados, persistencia o aparición de nuevos infiltrados pulmonares o por el aislamiento de hongos en sangre o secreciones. El edema facial y orofaríngeo orienta a infecciones del tipo *Mucor* y *Aspergillus*. La infección urinaria demostrada por bacteriuria y urocultivo, infecciones respiratorias confirmadas por radiología y/o microbiología e infecciones del SNC evidenciadas por alteraciones en el LCR.

## DIAGNÓSTICO

*Exámenes generales.* Se debe solicitar estudio hematológico completo (hematólogo), TP, TPT, química sanguínea (creatinina, urea, ácido úrico, glicemia, aminotransferasas y fosfatasa alcalina), además de los exámenes pertinentes según la condición del paciente si el enfermo es considerado neutropénico febril (una sola temperatura oral de  $38.3^\circ C$  o varias de  $38^\circ C$ , sostenida por más de una hora).

*Estudios microbiológicos.* Se deben tomar muestras de sangre, orina, puntas de catéter (si hay venoclisis), así como de cualquier tejido (piel, orofaríngeo) o

líquido comprometido (secreción respiratoria, LCR, heces). Los hemocultivos deben ser tomados de una vena periférica y a través de una venoclisis. Se toman en 2 tiempos, separados por 10 a 15 minutos, dos muestras por cada momento (una para aerobios y otra para anaerobios) y se repiten una vez por semana si persiste la fiebre.

*Radiografía del tórax.* Es importante recordar que la infección pulmonar, muchas veces no revela infiltrados por la falta de la respuesta inflamatoria tisular, propia de estos pacientes. Pero si los hay, orientan hacia neumonía o bronconeumonía. La existencia de una neumonitis difusa intersticial orienta hacia una infección no bacteriana oportunista producida por hongos, incluyendo *Pneumocystis jiroveci*.

*Otros estudios.* La biopsia de tejidos (pulmonar y de piel) es necesaria a veces para descartar infecciones de diversa índole. Asimismo, la determinación de anticuerpos fluorescentes de lesiones primarias para identificar virus como *Herpes* o *Citomegalovirus*. También la investigación de *Clostridium difficile* en heces en aquellas instituciones que disponen de tal recurso.

## TRATAMIENTO

Los pacientes neutropénicos deben ser sometidos a un régimen de “aislamiento estricto”. Lamentablemente, la mayoría de nuestros hospitales carece de condiciones apropiadas, como cápsulas de aislamiento con flujo laminar, por lo cual se debe insistir en las medidas generales y el uso de antibioticoterapia.

## MEDIDAS GENERALES

1. Lavado estricto de las manos del personal médico, paramédico y acompañantes del enfermo
2. Colocación de bata y tapaboca para el personal que labora con el paciente
3. Baño diario con jabones germicidas haciendo énfasis en las regiones anogenitales
4. Higiene oral cuidadosa
5. No tomar temperatura en el recto
6. Uso de laxantes para evitar estreñimiento

7. Evitar el consumo de alimentos crudos (vegetales no cocidos, frutas o jugos crudos) y contacto con flores, ya que pueden albergar bacterias patógenas como *Pseudomonas*.

## ANTIBIOTICOTERAPIA

**Profiláctica.** Considerando la alta mortalidad asociada a infecciones con neutropenia severa ( $<0.1 \times 10^9/L$ ), sobre todo si se espera que dure más de 7 días, se recomienda tratamiento preventivo, es decir, sin que haya fiebre ni otro signo de infección. El plan consiste en una cobertura antibacteriana, generalmente una fluoroquinolona (moxifloxacina o ciprofloxacina VO combinada con amoxicilina-clavulánico o clindamicina) y profilaxis antifúngica, preferiblemente un triazólico (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol). El posaconazol ha resultado ser el más efectivo en reducir el riesgo de infecciones fúngicas invasivas (ver capítulo sobre micosis profundas). Ambos agentes, antibacterianos y antifúngicos, indicados por vía oral y de forma ambulatoria siempre y cuando se reúnan las siguientes condiciones: paciente clínicamente estable; domicilio a distancia accesible de la institución médica; acudir el enfermo prontamente en caso de algún cambio desfavorable y cumplir con rigurosidad el tratamiento indicado.

Otros tipos de profilaxis como la antiviral y la antipneumocystis están consideradas dependiendo de algunas condiciones particulares adicionales. Por ej., prevención de reactivación de *Herpes* o *Varicella zoster* (acyclovir) en individuos HIV-seropositivos con malignidades hematológicas; de hepatitis B (lamivudina), igual en pacientes serorreactivos; y trimetoprim-sulfametoxazol si el riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es elevado ( $>3,5\%$ ), como es el caso del uso de prednisona (o equivalente) a dosis  $\geq 20$  mg/día por  $\geq 1$  mes.

**Terapéutica.** La neutropenia febril debe considerarse como un estado infeccioso, a menos que se demuestre lo contrario. En consecuencia, se inicia una terapia empírica temprana (en la primera hora) inmediatamente después de tomar las muestras microbiológicas. La selección de los antibióticos debe basarse en la epidemiología propia de cada institución, particularmente en lo referente a los niveles de resistencia bacteriana y en el uso previo de ellos.

Se han establecido algunos índices que facilitan evaluar el riesgo de complicaciones infecciosas en neutropenia febril; como, por ej., el MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), el cual consiste

en evaluar un grupo de variables para determinar si el enfermo tiene un bajo riesgo de complicaciones severas. Una puntuación igual o mayor de 21 es muy favorable para el paciente en cuanto a mortalidad, ingreso a UCI, insuficiencia renal, falla respiratoria, hipotensión, hemorragia y otras complicaciones. En efecto, el bajo riesgo evaluado por el MASCC tiene una sensibilidad de 71%, una especificidad de 68% y un valor predictivo positivo de 91%. Se asigna un peso determinado a cada una de los parámetros considerados: adquisición de la fiebre en la comunidad: 3; edad < 60 años: 2; sin síntomas (o muy leves): 5; presión arterial sistólica > 90mm Hg: 5; no deshidratación: 3; no EBPOC activa: 4; y cáncer sólido y sin infección fúngica previa con malignidad hematológica: 4.

Los pacientes con alta puntuación podrían tratarse fuera del hospital y ser elegibles para discontinuación de antibióticos, lo que redundaría en beneficio en cuanto a reducción de riesgo de infecciones nosocomiales y reacciones adversas. Por el contrario, los de baja calificación (<15) tienen un pobre pronóstico y en consecuencia requerirían cuidado estrecho, debe procederse por tanto a su hospitalización y a utilizar antibióticos parenterales; la escogencia de un régimen, monoterápico o combinado con aminoglucósido (gentamicina, amikacina) está sujeto a la severidad de la infección y más tarde al tipo de germen aislado. Debido a la condición de inmunosupresión y al riesgo de infección por microorganismos resistentes, es necesario asegurar una óptima terapia bactericida, por tanto, es importante tomar en cuenta los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de los compuestos utilizados, dentro de los cuales hay que incluir agentes con actividad antipseudomonas como los mencionados a continuación: meropenem, imipenem-cilastatina, cefepima y piperacilina-tazobactam.

La indicación empírica de vancomicina da lugar cuando se sospecha infección relacionada a catéter y si hay evidencia de colonización por estafilococos meticilinarresistente, hipotensión, cocos grampositivos en hemocultivos y mucositis severa, sobre todo si ha recibido fluoroquinolona previamente.

Es necesario reevaluar el paciente a los 3 a 5 días para definir el paso siguiente, que depende de su estado, la persistencia o no de fiebre y la recuperación del recuento de neutrófilos. De acuerdo con estos elementos se presentan los siguientes escenarios:

**Desaparición de la fiebre y neutrófilos mayor de  $0.5 \times 10^9/L$**

- a) Ninguna fuente de infección demostrable. Se deben suspender los antibióticos después de cumplir 7 días

- b) Persistencia de un foco infeccioso conocido. Administrar un ciclo de antibióticos adecuado para esa infección específica

**Desaparición de la fiebre y neutrófilos menor de  $0.5 \times 10^9/L$**

- a) Si los neutrófilos están cercanos de  $0.5 \times 10^9/L$ , el paciente tiene buen aspecto y ha permanecido sin fiebre por 7 días, se considera de bajo riesgo y en consecuencia se le suspenden los antibióticos. Bajo riesgo define a pacientes neutropénicos de causa conocida cuya neutropenia se espera que dure menos de una semana, estabilidad hemodinámica y sin comorbilidades, náuseas, vómitos o mucositis.
- b) Si el paciente tiene neutropenia profunda, presencia de mucositis o muestra inestabilidad clínica, se deben continuar los antibióticos por al menos 14 días.

**Persistencia de la fiebre y neutrófilos mayor de  $0.5 \times 10^9/L$**

- a) Se mantienen los antibióticos por 3 a 5 días y se investiga la posibilidad de infección oculta por hongos. Además, hay que evaluar otras posibilidades: fiebre por fármacos, fiebre tumoral, infección por germen resistente.

**Persistencia de la fiebre y neutrófilos menor de  $0.5 \times 10^9/L$**

- a) Agregar vancomicina si reúne los criterios antes mencionados.
- b) Considerar terapia fúngica, particularmente si se trata de un paciente de alto riesgo. La infección por *Candida*, más a menudo ocurre durante la segunda semana de neutropenia, mientras que la aspergilosis tiende a aparecer después de la segunda semana. Otras como la zygomicosis son menos comunes y se presentan con periodos prolongados de neutropenia, y puede estar asociada a factores adicionales como sobrecarga de hierro (medicamentosa o en pacientes sometidos a múltiples transfusiones) y en los que reciben deferoxamina (agente quelante de hierro).

Los antimicóticos utilizados son anfoterina B, 1 mg/kg; complejo de anfotericina B liposomal, 3 mg/kg; voriconazol, 6 mg/kg VO c/12 h por 2 dosis, luego, 4 mg/kg; posaconazol, 200 mg VO c/6h por 7 días, luego, 400 mg c/12h; itraconazol, 200 mg EV c/12h por 2 días, luego, 200 mg VO c/24h por 7 días, luego, 400 mg c/24h; caspofungina, 70 mg EV por una dosis, luego, 50 mg c/12h; anidulafungina, 200 mg EV por una dosis, luego, 100 mg c/24h y micafungina, 100-150 mg EV c/24h.

**Otros tratamientos para neutropenia.** Dependen de la causa que origina la neutropenia, por ej., el uso de esteroides o inmunosupresores en casos de enfermedad inmunológica, vitaminas en los estados de deficiencia de estas y agentes quelantes en presencia de intoxicación por metales pesados.

Los *factores estimulantes de crecimiento* de la serie mieloide, específicamente de granulocitos (G-CSF) o de macrófagos y leucocitos (GM-CSF), utilizados como profilácticos, pueden acortar la duración de la neutropenia en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril. Tienen además indicación terapéutica en la neutropenia aguda febril y en casos de neutropenia crónica severa. La *transfusión de granulocitos*, quizás tenga alguna utilidad en sepsis neonatal, y podría emplearse como último recurso en situaciones desesperadas, aunque está en desuso.

## REFERENCIAS

- AHN S, LEE YS. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(4):376-80.
- CULLEN M, BAIJAL S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer.* 2009;101 Suppl 1:S11-4.
- FLOWERS CR, SEIDENFELD J, BOW EJ, ET AL. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):794-810.
- FREIFELD AG, BOW EJ, SEPKOWITZ KA, BOECKH MJ, ITO JI, MULLEN CA, 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):427-31.
- GOULENOK T, FANTIN B. Antimicrobial Treatment of Febrile Neutropenia: Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2013.
- KELLY S, WHEATLEY D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer.* 2009;101 Suppl 1:S6-10.

- 
- KERN WV, MARCHETTI O, DRGONA L, ET AL. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol.*2013;31(9):1149-56.
- MASSEY E, PAULUS U, DOREE C, STANWORTH S. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD005341.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloid Growth Factors v 1. 2011. Available at <http://www.nccn.org>.
- Pechlivanoglou P, Le HH, Daenen S, Snowden JA, Postma MJ. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (1):1-11.



## ESTADO DE CHOQUE (*SHOCK*)

Magaly Quiñones  
Yorly Guerrero

### INTRODUCCIÓN

El estado de choque (*choque*) es una condición fisiopatológica caracterizada por vasoconstricción de las *arteriolas pre-capilares* y de las *vénulas post-capilares* asociada a una pérdida de la capacidad cardiocirculatoria para entregar oxígeno y requerimientos metabólicos a los tejidos, elementos esenciales de la estructura y función celular. Esto genera la característica distintiva fundamental del estado de choque, la hipotensión arterial que no responde al rescate con líquidos. El resultado final es una perfusión inadecuada del tejido con hipoxia y acidosis tisular, que comprometen la vida del paciente. Dado que el *choque* es un cuadro clínico multifactorial y siempre secundario a una patología determinada, se ha establecido una clasificación clínico-etiológica, a saber, 1) choque hipovolémico, 2) cardiogénico, 3) séptico y 4) originado por otras causas.

*Hipovolémico.* Ocurre por deshidratación, hemorragias, quemaduras, diarreas severas, vómitos, obstrucción intestinal, fracturas múltiples, poliuria, fístulas digestivas, estado hiperosmolar y cetoacidosis diabética.

*Cardiogénico.* Se presenta en el infarto del miocardio, estenosis aórtica crítica, valvulopatías, miocardiopatías dilatadas, obstrucción del flujo sanguíneo (mixomas, trombos auriculares), insuficiencia cardíaca crónica avanzada, arritmias cardíacas, taponamiento cardíaco, embolismo pulmonar masivo, rupturas valvulares o del *septum* ventricular y postcirugía cardíaca.

*Séptico.* Se debe a las bacterias o sus endotoxinas, y generalmente es producido por gérmenes gramnegativos como *E. coli*, *Proteus*, *Acinetobacter*,

*Pseudomonas*, pero también puede ocurrir por grampositivos como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *C. welchii* y *Peptostreptococcus*.

*Otras causas.* En este grupo se incluye el *choque* de origen anafiláctico, neurogénico, distributivo, por insuficiencia suprarrenal, intoxicaciones, sección medular y medicamentos (nitroprusiato de sodio, barbitúricos y anestésicos).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas están condicionados generalmente a la patología desencadenante, la hipotensión arterial y la hipoperfusión de tejidos y órganos. Los signos son consecuencia del deterioro de la perfusión tisular:

1. Hipoperfusión de los tejidos periféricos: piel fría, pálida, húmeda y viscosa, llenado capilar lento, piloerección, moteado y cianosis
2. Hipoperfusión renal: oliguria con diuresis menor de 30 ml por hora
3. Hipoperfusión coronaria: arritmias y trastornos de la contractilidad del miocardio; elementos, que secundariamente pueden llevar a la insuficiencia cardíaca
4. Otros: hipotensión arterial (sistólica < de 90 mm Hg o disminución de 40 mm Hg de la sistólica previa), hipotermia, disminución de la presión venosa central e ictericia.

Es importante diferenciar la hipotensión arterial y los signos de bajo gasto cardíaco del estado de *choque* con los observados en la insuficiencia cardíaca estadio D. Obviamente, esta última se caracteriza por cardiomegalia, tercero o cuarto ruidos cardíacos, crepitantes pulmonares y edema de los miembros inferiores. Para complementar el diagnóstico del estado de choque se deben practicar los siguientes exámenes: recuento diferencial, Hb y Hto, gases arteriales, electrolitos séricos, enzimas (AST, ALT y CK), Rx y TC del tórax. En los cuadros sépticos, antes de iniciar los antibióticos, es importante tomar dos o tres hemocultivos (idealmente cuando el paciente presente escalofríos o fiebre, en sitios diferentes, con intervalos de media hora entre ellos), cultivos (orina, esputo, punta de catéteres, secreciones de heridas y de la vagina si existe la sospecha de infección pélvica). Usar la coloración de Gram en las muestras. A continuación se analizarán los diferentes tipos de choque haciendo en los aspectos terapéuticos

## CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Se presenta por disminución del volumen intravascular por pérdidas de sangre, plasma, líquidos y electrolitos o por la presencia de un tercer espacio, también llamado espacio intersticial (secuestro). Inicialmente hay una vasoconstricción compensadora que transitoriamente puede mantener la tensión arterial en valores aceptables. Pérdidas mayores del 15% del volumen circulante y de no ser adecuadamente reemplazadas resultan en hipotensión, incremento de la resistencia vascular periférica y, finalmente, colapso del lecho capilar y venoso. Esto lleva a la hipoxia tisular con daño severo de órganos vitales, en particular insuficiencia renal aguda. Es imprescindible reconocer si existe o no una hipovolemia importante. Una prueba útil si las condiciones del paciente lo permiten, es tomar el pulso y la tensión arterial en supino y luego en posición sentado; un aumento de la frecuencia del pulso de 10 a 20 pulsaciones por minuto y una disminución de la tensión arterial de 10 mm Hg confirman el diagnóstico. En estos pacientes hay igualmente una disminución de la PVC y de la PCAP.

## TRATAMIENTO

Para el inicio inmediato del tratamiento específico es indispensable, y de ello depende el pronóstico, confirmar el estado de choque y buscar rápidamente sus causas. Se debe iniciar la restauración rápida del volumen perdido con 1 a 2 litros de cristaloides (solución isotónica al 0.9% o Ringer lactato). La solución que se debe usar y la cantidad, en todo caso dependen de las pérdidas específicas del paciente: sangre en hemorragias (mantener el hematocrito por encima de 30%); solución salina en diarreas, vómitos y otras pérdidas hidrosalinas, y plasma en quemaduras (después de 24 horas del accidente). En caso de ser necesario se recomiendan los expansores del plasma o coloides como la albúmina y el dextrano para aumentar la presión oncótica intravascular. El objetivo es preservar la tensión arterial, las funciones mentales y el volumen urinario, siempre bajo el control de la PVC. Los vasopresores no se emplean ordinariamente a no ser que exista un estado de choque que no responda al reemplazo de la volemia.

## CHOQUE SÉPTICO

En la manipulación invasiva de pacientes hospitalizados (asistencia respiratoria mecánica, catéteres venosos centrales, catéteres arteriales, sondaje vesical, procedimientos quirúrgicos) tienen importancia los gérmenes intrahospitalarios

(*S. aureus*, *P. aureuginosa*, *Acinetobacter sp*, *Enterobacterias*, y *Enterococcus sp*). En la sepsis deben tenerse en cuenta factores de riesgo como la drogadicción intravenosa (*S. aureus*, *Candida sp*), la enfermedad por VIH (*M. tuberculosis*, *Salmonella sp*, *C. neoformans*, *S. stercoralis*, *H. capsulatum*) y la presencia de antecedentes de patología urinaria o biliar (*E. coli* y otras *enterobacterias*).

Las manifestaciones clínicas de la sepsis se deben a la respuesta sistémica excesiva de un proceso infeccioso en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan la cascada inflamatoria. El factor de virulencia más constante de los microorganismos gramnegativos es una endotoxina (lipopolisacárido) que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria y se libera al torrente sanguíneo en la lisis bacteriana; también se describen proteasas y polipéptidos. Por su parte, en las bacterias grampositivas, los factores de virulencia son el ácido teicoico, exotoxinas, enterotoxinas y hemolisinas peptidoglicanos. Durante el desarrollo de la enfermedad se ponen en juego la liberación de una serie de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral o TNF- $\alpha$ , e interleuquinas 1 y 8), citoquinas (interleuquinas 1 y 6), que amplifican la respuesta inflamatoria. El TNF- $\alpha$  e IL-1 actúan sinérgicamente para promover el factor activador de las plaquetas, coagulación intravascular, acumulación de polimorfonucleares, adhesión de leucocitos al endotelio, proteasas, leucotrienos y metabolitos araquidónicos. La IL-8 perpetúa la inflamación al promover la quimiotaxis de los neutrófilos. Por otro lado, las IL6 y 10 inhiben el TNF- $\alpha$  que aumenta la acción de las inmunoglobulinas y los reactantes de fase aguda, además de inhibir la acción de los linfocitos T y macrófagos.

Durante la sepsis, el consumo celular de oxígeno se incrementa inicialmente, este se compensa por un mayor aporte de oxígeno arterial y un aumento en la fracción de extracción de oxígeno desde el capilar hasta la célula. Sin embargo, a medida que el proceso infeccioso se perpetúa y progresa, el consumo celular de oxígeno depende directamente del mayor aporte; la caída de este aporte altera la fracción de extracción de oxígeno, que limita su aporte necesario para cubrir las demandas celulares. Eso se conoce como *dependencia patológica al transporte de oxígeno*, que se traduce en hipoxia tisular, metabolismo anaerobio, incremento en la concentración de lactato sérico y alteraciones en la concentración de la saturación venosa central de oxígeno. El óxido nítrico es liberado por todos estos mediadores y se le considera el mediador más poderoso en el choque séptico, generando vasodilatación e hipotensión arterial, depresión del miocardio y aumento de la permeabilidad intestinal. En etapas

más avanzadas del choque se liberan sustancias antiinflamatorias (cortisol, catecolaminas y prostaglandina E<sub>2</sub>) que modulan la respuesta inflamatoria. Si el proceso avanza, los mecanismos compensatorios se hacen insuficientes y aparece hipotensión arterial con hipoperfusión tisular, generación de ácido láctico por metabolismo anaerobio y falla orgánica. Esta última se manifiesta por oliguria, encefalopatía, alteraciones del perfil hepático y trastornos de coagulación. La suma de estas fallas individuales constituye el temido *síndrome de falla multiorgánica*.

En el hígado, como órgano de choque, se producen diferentes grados de daño hepático que pueden terminar en falla del órgano. Al inicio aumentan las aminotransaminasas y la fosfatasa alcalina, después hay caída de la albúmina y finalmente elevación progresiva de la bilirrubina a expensas de la directa por colestasis intrahepática. Los trastornos hematológicos consisten en leucocitosis con desviación a la izquierda, hemólisis intravascular, aumento del plasminógeno y trombocitosis reactiva. Posteriormente se produce trombocitopenia, prolongación de los tiempos de coagulación y de trombina. Son frecuentes fenómenos de coagulación intravascular diseminada (CID) con aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y del dímero D, así como caída de la antitrombina III. Estas alteraciones se constatan en el laboratorio y pueden manifestarse por la aparición de petequias, equimosis, sangrado en sitios de venopunción del tubo digestivo y, con menos frecuencia, hemorragia alveolar pulmonar, gingival y del SNC.

La hipoperfusión periférica (propia de la respuesta inflamatoria) y la utilización de medicamentos vasopresores pueden llevar a la insuficiencia renal aguda. Inicialmente aparece oliguria, que al principio responde bien a la administración de líquidos, dado que es consecuencia de la caída de presión de llenado ventricular izquierdo. Posteriormente aumenta la úrea y creatinina; se evidencia hiponatremia e hiperkalemia. A veces es necesaria la diálisis para corregir la azoemia, la hiperkalemia y la acidosis metabólica. En el paciente séptico, al avanzar la enfermedad aparece insuficiencia suprarrenal que contribuye a la hipotensión arterial y que obliga a la administración de corticosteroides.

El pulmón puede ser el origen de la sepsis o ser órgano secundario de choque con distintos grados de daño. Se puede originar el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con la subsecuente falla respiratoria y necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. Durante el cuadro séptico, el corazón pierde la capacidad de distensibilidad y se torna rígido, por lo que se dificulta el manejo

de los volúmenes vasculares; así, las enérgicas expansiones con líquidos y esta alteración del miocardio incrementan el riesgo de edema pulmonar cardiogénico, difícil de diferenciar del SDRA. El diagnóstico diferencial de sepsis debe incluir todas las causas de SIRS no infecciosas como grandes quemaduras, pancreatitis aguda, embolia pulmonar, SDRA del adulto de causa no infecciosa, síndrome hepatorenal y politraumatismos. Muchos de estos cuadros son clínicamente indistinguibles de sepsis, de ahí la importancia de la sospecha clínica temprana y su corroboración a través de cultivos adecuados.

Al principio, el paciente presenta taquicardia, taquipnea, hipertermia, buen llenado capilar, pulso saltón y presión diferencial amplia; se puede intensificar la presencia del foco infeccioso (pulmonar, renal, neurológico o intestinal). Al progresar se evidencia hipotensión sistólica con manifestaciones de choque (oliguria, llenado capilar lento y cianosis). Pueden aparecer trastornos de la consciencia (desorientación, excitación, estupor), sobre todo en los adultos mayores. Desde el punto de vista académico, el *choque* séptico se puede dividir en dos fases, hiperdinámica e hipodinámica.

*Primera fase (hiperdinámica).* Se caracteriza por fiebre, hipotensión, taquicardia, taquipnea, vasodilatación periférica y aumento del gasto cardíaco, además de confusión mental, estupor y coma.

*Segunda fase (hipodinámica).* Se caracteriza por hipotermia, piel fría, sudoración y estupor. Puede cursar con ictericia y coagulación intravascular diseminada. La American College of Chest Physician y la American Society for Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) clasifican el síndrome séptico así:

I. *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).* Es común a diferentes noxas (sepsis, isquemia, politraumatismos, pancreatitis aguda). Se caracteriza por dos o más de las siguientes manifestaciones: alteración del estado mental, temperatura > de 38 °C o < de 36 °C, frecuencia cardíaca > de 90 pm, frecuencia respiratoria > de 32 pm o PCO<sub>2</sub> < 32 mmHg, leucocitosis > de 12.000 mm<sup>3</sup> o < de 4.000 ó > de 10% de células inmaduras (cayados) en sangre periférica. Cuando el síndrome de respuesta inflamatoria es el resultado de un proceso infeccioso demostrado se utiliza el término *sepsis*.

II. *Sepsis.* Se caracteriza por la presencia de un estado de sepsis, disfunción orgánica y alteraciones de la perfusión tisular (acidosis láctica, oligoanuria, alteraciones del estado mental e hipotensión arterial). Esta condición responde por lo general a la administración adecuada de líquidos.

III. *Choque séptico*. Es considerado un subgrupo de la sepsis severa. Se define como un estado de sepsis que induce hipotensión persistente a pesar de la adecuada reposición de líquidos, presencia de hipoperfusión tisular sistémica y disfunción de órganos. En esta etapa se requiere el uso de drogas vasoactivas.

IV. *Síndrome de disfunción de múltiples órganos*. Alteración de la función de más de 2-3 órganos: hígado, riñón y corazón, en un paciente séptico grave en el que la homeostasia no puede ser mantenida sin intervención; además, puede afectar SNC y el pulmón (SDRA).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la valoración clínica del paciente mediante la anamnesis y el examen físico metódico y ordenado. Es importante detectar el foco de infección primario (piel, pulmón, aparato digestivo, sistema nervioso central) para sustentar el diagnóstico de sepsis, de lo contrario, solo se plantea un SRIS. Los estudios paraclínicos incluyen gases arteriales, electrolitos, recuento diferencial, conteo plaquetario, tiempos de coagulación, urea, creatinina, glicemia, funcionalismo hepático (aminotransferasas, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales y fraccionadas). Los marcadores de infección son útiles, como la VSAG, PCR y la procalcitonina (VN= <0.5 ng/ml) Estas pruebas contribuyen al diagnóstico y la respuesta al tratamiento instaurado. Para efectuar el diagnóstico microbiológico deben tomarse muestras para cultivo orientadas por la presunción clínica del foco infeccioso. Se deben hacer hemocultivos (por lo menos tres y un máximo de seis para gérmenes aerobios y anaerobios), esputo o material obtenido por fibrobroncoscopia, si se sospecha neumonía, urocultivo y cultivos de LCR en sospecha de meningitis, lesiones de piel y coprocultivo.

## TRATAMIENTO

A pesar de la elevada mortalidad del choque séptico, la evolución es más favorable con un diagnóstico precoz y tratamiento intensivo, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. El protocolo de tratamiento de sepsis incluye la resucitación con soluciones, el uso de medicamentos vasoactivos, el empleo racional de antibióticos y, de ser necesario, el tratamiento quirúrgico de los focos sépticos.

**Resucitación con soluciones.** El reemplazo de la volemia es una de las principales acciones, se debe ser “generoso” con la administración de líquidos a fin de mantener una perfusión adecuada y siempre evitar la sobrecarga de

volumen y el edema pulmonar. La reposición de la volemia se puede hacer con cristaloides y/o coloides, bajo el control de la presión venosa central  $> 8\text{cmH}_2\text{O}$  ( $> 12\text{cmH}_2\text{O}$  si está con ventilación mecánica), presión arterial media  $>65\text{mmHg}$ , flujo urinario  $>0,5\text{ml/Kg/h}$ . La transfusión sanguínea solo se utiliza cuando hay hemorragias con descenso del hematocrito y el plasma en quemaduras.

**Medicamentos vasoactivos.** Se recomienda su uso con la finalidad de mantener la presión arterial media  $>65\text{ mmHg}$ ; las drogas de elección son dopamina y norepinefrina a través de una vena central.

1. Dopamina. Es un precursor inmediato de la noradrenalina que aumenta la contractibilidad cardíaca con vasoconstricción periférica, pero con vasodilatación de las arterias renales y mesentéricas. Dosis:  $5\text{-}15\ \mu\text{g/kg/min}$ ; adrenalina  $1\text{-}10\ \mu\text{g/min}$ ; noradrenalina  $1\text{-}30\ \mu\text{g/min}$ ; fenilefrina  $40\text{-}180\ \mu\text{g/min}$  o vasopresina  $0,01\text{-}0,04\ \text{U/min}$ .
2. Norepinefrina: aumenta tanto la resistencia vascular periférica como el gasto cardíaco por un efecto inotrópico y cronotrópico positivo.
3. Dobutamina. Se usa en el caso de que el paciente tenga disfunción miocárdica; esta aumenta la contractibilidad y el gasto cardíaco y mejora el flujo sanguíneo esplácnico. La dosis es de  $2\text{-}20\ \mu\text{g/Kg/min}$  en infusión continua (tiene una vida media de dos minutos).

**Antibioticoterapia.** Debe ser indicada tan pronto como sea posible, previa toma de muestras para cultivos, todo dirigido al posible foco infeccioso que se esté planteando (SNC, respiratorio, digestivo, piel) y teniendo en cuenta los posibles gérmenes que puedan estar involucrados de manera que el tratamiento empírico inicial sea lo más racional posible. Se recomienda una terapia inicial de amplio espectro, ya que en la mayoría de los casos se encuentran involucrados microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios. En líneas generales, para los gramnegativos se usan los aminoglicósidos, las cefalosporinas de tercera (cefoperazona, ceftazidime) y de cuarta generación (aztreonam, carbapenemes, piperacilina y carbenicilina). Para los anaeróbicos, meropenem, metronidazol y clindamicina, y para los grampositivos (estafilococos, enterococos y estreptococos), vancomicina. Cuando se sospeche la presencia de *Pseudomonas* (pacientes neutropénicos) se deben asociar aminoglucósidos a los antipseudomónicos; de gérmenes anaerobios (procesos pélvicos, intraabdominales o abscesos pulmonares), combinar antibióticos con el metronidazol o clindamicina.

En el caso de antecedentes neuroquirúrgicos puede emplearse la vancomicina. No debemos olvidar que la limpieza y el drenaje quirúrgico de los abscesos debe hacerse lo más pronto posible, así como curas diarias.

**Otras medidas.** En la actualización del 2008 de las Guías Internacionales para el Manejo de la Sepsis Severa y el Choque Séptico se mencionan:

1. Corticosteroides. Se usan en caso de que exista una pobre respuesta a la resucitación con fluidos y la terapia vasopresora, (choque refractario); reducen su duración y la mortalidad. Se usa la hidrocortisona, 200 a 300 mg/día EV (no > 300 mg) por 7 días. Cuando los niveles de cortisol son menores de 9 mg/dL, después de una dosis de 1 µg/Kg de corticotropina se favorecen con terapia esteroidea por 7 días a las dosis ya referidas. Se sugiere deshabituarse escalonadamente los esteroides, cuando ya no se requieran vasopresores. Es pertinente la administración de fludrocortisona para el control de la insuficiencia adrenal secundaria a la sepsis.
2. Ventilación mecánica. Se usa en casos de SDRA, con sedación y relajación continua
3. Varios: control de glicemia, en muchas ocasiones es meritorio utilizar insulino terapia endovenosa con monitorización estricta de los niveles séricos de glicemia. En pacientes con falla renal se plantea la hemodiálisis. El bicarbonato de sodio se recomienda en la acidosis láctica con pH < 7,15. No hay que olvidar la profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) con enoxaparina u otra; profilaxis de úlceras gástricas de estrés con bloqueadores H<sub>2</sub> o bien con inhibidores de la bomba de protones. En vista de que la sepsis es un proceso catabólico, debe iniciarse la nutrición enteral tan pronto como sea posible con dieta hiperproteica. Se deben tomar las siguientes medidas de tipo general:
  1. Procurar un buen acceso venoso, del mayor diámetro posible y una longitud no mayor de 15 cm, para garantizar la administración de grandes volúmenes de líquidos en pocos minutos. Establecer la presión venosa central entre 8-12 cm de H<sub>2</sub>O
  2. Mantener la presión arterial media por encima de 65 mmHg
  3. Administrar oxígeno con máscara, 5-6 L/min con objeto de mantener la PaO<sub>2</sub> por encima de 60 mmHg. De no haber mejoría se debe iniciar la asistencia ventiladora mecánica, que es útil además para evitar la aspiración bronquial de contenido gástrico, particularmente en pacientes en estado de coma. Esto

permite niveles adecuados de oxigenación arterial y disminuir el consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios

4. Lograr un gasto urinario  $\geq$  0.5 ml/kg/hora
5. Llevar el balance de líquidos ingeridos y eliminados.

El tratamiento del choque séptico involucra la corrección de una gran cantidad de variables hemodinámicas, la respuesta inflamatoria y la oxigenación tisular. Básicamente se trata de expandir la volemia con solución fisiológica o plasma. A veces es necesario administrar grandes volúmenes de líquidos para compensar las pérdidas del tercer espacio. Un objetivo muy importante es mantener una PVC entre 8 y 12 cm H<sub>2</sub>O; si no se logra a pesar de una adecuada fluidoterapia, se deben iniciar transfusiones con sangre fresca, mantener hematocrito  $\geq$  del 30% y plasma en caso de ameritar factores de la coagulación. Por lo general es necesario indicar drogas vasopresoras. Es imprescindible practicar drenajes y limpieza quirúrgica de cualquier proceso infeccioso. El pronóstico del paciente con sepsis depende de varios factores.

*Factores del hospedero.* Son más vulnerables y la mortalidad es más alta en ancianos, neonatos, desnutridos e inmunosuprimidos. Los pacientes neutropénicos son más sensibles a la infección por bacilos gram negativos. En los pacientes alcohólicos y sometidos a diálisis crónica, la respuesta a la infección es menor, lo cual ensombrece el pronóstico.

*Factores del microorganismo.* Se mencionan la virulencia y el inóculo. Las bacteriemias por *Pseudomona sp* o *Staphylococcus aureus* habitualmente se asocian con mayor mortalidad que por otros microorganismos.

*Sensibilidad a los antibióticos.* La mayoría de los microorganismos causales son nosocomiales y la primera terapéutica instaurada es empírica; esto introduce un factor de gravedad, pues el esquema inicial puede ser erróneo.

*Estadio evolutivo del fenómeno de respuesta inflamatorio.* Es fundamental para establecer la sobrevida (estadios avanzados ensombrecen el pronóstico).

## CHOQUE CARDIOGÉNICO

El *choque* cardiogénico se debe a una disfunción cardíaca severa caracterizada por un bajo gasto cardíaco ( $<2,2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  SC), presión capilar pulmonar  $> 18$  mm

Hg y presencia de signos de hipoperfusión tisular a pesar de haya un adecuado volumen intravascular. Se inicia con una presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg por más de una hora, que no responde a la administración de fluidos y amerita el uso de drogas inotrópicas por más de una hora para mantener la presión arterial sistólica  $>90$  mmHg. Las causas más comunes son infarto agudo extenso del ventrículo izquierdo, miocardiomiopatías dilatadas (funcional IV), insuficiencia o estenosis valvular, arritmias, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar grave, coartación de la aorta y neumotórax hipertensivo. El gasto bajo cardíaco ocasiona taquicardia y oliguria ( $< 30$  ml/h) y el aumento de la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo lleva al edema pulmonar cardiogénico.

## TRATAMIENTO

### *Medidas generales*

1. Monitoreo cardiovascular continuo (tensión arterial, PVC, ECG: ritmo cardíaco y segmento ST)
2. Oxigenación adecuada: O<sub>2</sub> nasal 4L/min o asistencia respiratoria mecánica si es necesario
3. Corrección hidroelectrolítica, equilibrio ácido-base, glicemia e hipovolemia
4. Tratamiento del dolor con morfina a la dosis de 2-4 mg EV cada 3 horas si es necesario
5. Control de las arritmias cardíacas y instalación de marcapasos externo o temporal en caso de bloqueo completo.

### *Medicamentos usados en el choque cardiogénico*

*Dopamina.* Es una droga alfa y beta estimulante, posee un efecto vasoconstrictor periférico pero causa vasodilatación de las arterias renales y mesentéricas. Se administran 200 mg de dopamina en 250 ml de solución glucosada al 5%. Se puede usar en las siguientes dosis:

1. Dosis bajas (dosis beta), menor de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ . Con esta dosis, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca no se alteran, la resistencia vascular no se modifica o disminuye ligeramente y el flujo sanguíneo renal y la diuresis aumentan.
2. Dosis intermedia, entre 3 y 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ . Esta dosis produce un aumento del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, la resistencia periférica se eleva ligeramente y el flujo sanguíneo renal y la diuresis aumentan.

3. Dosis altas (dosis alfa). Mayor de 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ . Con estas dosis aumenta el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la resistencia periférica. Disminuye el flujo sanguíneo renal y la diuresis. Con esta dosis, la posibilidad de producir taquiarritmias e isquemia miocárdica es alta.

*Dobutamina.* Tiene fundamentalmente un efecto  $\beta_1$  adrenérgico, por esta razón aumenta la contractilidad cardíaca, el volumen latido y, por ende, el gasto cardíaco. Disminuye la PCAP y la resistencia periférica total. No produce cambios en la tensión arterial media, en la frecuencia cardíaca ni en el flujo hepático y renal. Mejora la perfusión ventricular sin exacerbar la injuria miocárdica en pacientes infartados. La dosis es de 2 a 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en infusión continua, si TAS > 100 mmHg. La dobutamina tiene una vida media de 2 minutos.

*Norepinefrina.* La norepinefrina es una catecolamina natural con potente efecto alfa y beta1 adrenérgico, que puede ser útil en pacientes con hipotensión refractaria. La dosis es de 1 a 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

*Levosimendán.* Este es un agente inotrópico intravenoso que actúa en forma independiente del sistema nervioso simpático y sensibiliza las proteínas contráctiles del miocardio al calcio. Mejora la hemodinamia en pacientes sometidos a la angioplastia transluminal por choque cardiogénico debido a infarto del miocardio. La dosis inicial es de 12 a 24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en infusión por 10 min; seguido por un mantenimiento de 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

*Inhibidores de la fosfodiesterasa.* La droga tipo de este grupo es la amrinona, que combina el efecto inotrópico positivo con vasodilatación arteriolar y venosa; además, disminuye la presión en cuña de la arteria pulmonar y aumenta el gasto cardíaco. Es un vasodilatador más potente que la dobutamina, se usa de tercera línea y es útil en combinación con agentes vasopresores cuando no existe hipotensión.

*Nitroglicerina.* Vasodilatador venoso y arterial; se usa a la dosis de 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  EV si la TAS > 100 mmHg.

*Furosemida, 0.5 a 1 mg/kg.*

*Medidas destinadas a mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo.* Balón de contrapulsación aórtica, restauración del flujo coronario (reperusión/revascularización), trombolisis, angioplastia transluminal coronaria (ATC), cirugía de revascularización coronaria (CABG). Diagnóstico y corrección quirúrgica de la disfunción mecánica de estructuras cardíacas (insuficiencia mitral grave, comunicación interventricular o rotura de pared libre).

## CHOQUE ANAFILÁCTICO

Es un estado de choque que resulta de una reacción de hipersensibilidad inmediata, severa y potencialmente fatal, mediada o no por la IgE. Desde el punto de vista fisiopatológico, en la anafilaxia aguda hay liberación de mediadores químicos de los mastocitos y células basófilas (histamina, sustancia motora de reacción lenta de la anafilaxia SRS-A), bradiquinina, kalikreína y prostaglandinas), que repercuten en órganos blanco como el pulmón y el aparato cardiovascular, que generan el colapso vascular (choque) u obstrucción de la vía aérea. Los antígenos pueden ser *medicamentos* como analgésicos, AINES, antibióticos (penicilinas, sulfas, cefalosporinas, vancomicina); estreptoquinasa, heparina, calcitonina, antiespasmódicos, anestésicos locales (procaína), tiamina y medios de contraste yodado; *proteínas* como venenos por picaduras de insectos, sueros heterólogos, vacunas, productos derivados de la sangre y gammaglobulinas, así como *alimentos* como huevos, leche, mariscos, chocolate, fresas y otros como polen, látex y desinfectantes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos más frecuentes son urticaria, angioedema, obstrucción de la vía aérea y el choque. El paciente puede presentar:

1. Mareos, síncope, náuseas, vómitos, opresión retroesternal o de garganta, cólicos abdominales y diarrea
2. Urticaria local y generalizada, calor, rubor y prurito generalizado
3. Edema de glotis, rinitis, conjuntivitis, edema angioneurótico y broncoespasmo, que pueden producir estridor laríngeo, disfonía, disfagia, disnea, tos, sibilancias, taquicardia, hipotensión, arritmias y paro cardiorrespiratorio.

## TRATAMIENTO

Es sumamente importante eliminar la causa precipitante, medidas de soporte cardiopulmonar, vasopresores, resucitación hídrica y medicamentos que contrarresten los efectos de los mediadores químicos.

### *Tratamiento inmediato*

1. Adrenalina acuosa: 1:1000, 0,2 a 0,5 ml SC hasta 3 dosis cada 10 a 20 min; en caso de suma urgencia, 1-4 µg/min EV (vía central)
2. Torniquete (no muy apretado) por encima del sitio de la inyección de la sustancia o la picadura del insecto (aflojar el torniquete por un minuto)

cada 10 minutos). Raspar con una navaja para extraer el aguijón y aplicar hielo local. Mantener el paciente en posición de Trendelenburg.

#### *Tratamiento general*

1. Difenhidramina: 1,25 mg/kg hasta un máximo de 50 mg. EV o IM cada 2 a 4 horas
2. Hidrocortisona: 200 mg o metilprednisolona, 50 mg EV cada 4 a 6 h por 24 h
3. Inhibidor de la bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub>.

#### *Tratamiento ante el choque, obstrucción de vía aérea o paro respiratorio*

1. Mantener la vía aérea permeable, intubación endotraqueal, traqueotomía o cricotirotomía y asistencia ventilatoria mecánica
2. Expansión de volumen: solución salina, Ringer o coloides
3. Adrenalina: 1-4 µg/min EV (vía central)
4. Noradrenalina: 2-12 µg/min EV (vía central)
5. Glucagon si recibe betabloqueadores.

#### *Tratamiento de la broncoconstricción*

1. Oxígeno con catéter nasal, 3-4 L/min
2. Aminofilina: 0,3-0,8 µg/kg/min. 480 mg diluidos en solución glucosada al 5% EV en 20 min y repetir cada 6 horas en caso de ser necesario. También se pueden emplear esteroides endovenosos y un β<sub>2</sub>agonista.

## REFERENCIAS

- BRACCO D. Pharmacologic support of the failing circulation: Practice, education, evidence, and future directions. *Crit Care Med.* 2006; 34: 890-892.
- CABRERA-RAYO A, LAGUNA-HERNÁNDEZ G, LÓPEZ-HUERTA G ET AL. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex.* 2008; 24(1):38-42.
- DEBACKER D ET AL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010; 362: 779.
- DELLINGER RP ET AL. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36 (1): 296-327.

- 
- OKUDA M. A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. *Shock*. 2006; 25: 557.
- PACHECO C, URET C. Sepsis y síndromes relacionados (SFMO) *Medicina critica. Estado del arte*. 2006; 1: 829-858.
- PALIZAS FERNANDO. Estados de choque. *Medicina critica. Estado del arte*. 2008; 2: 1-25.
- PHILLIP DR, LEVY M, CARLET JM, ET AL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36 (1).
- REYNOLDS HR, HOCHMAN JS. Cardogenic shock: Current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008; 117: 686
- TRUJILLO M Y FRAGACHAN C. Toxidromes, antídotos farmacológicos, anafilaxis. *Medicina Critica. Estado del arte*, 2008; 2: 1-25.



## INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS

José R. Cedeño Morales

### INTRODUCCIÓN

El género estafilococo es sumamente importante en medicina por su alta frecuencia como causante de infecciones cutáneas, tejidos blandos y lesiones postraumáticas, en cualquier tipo de huésped: normal e inmunosuprimido. El estafilococo es un grampositivo aerobio que pertenece a la familia de las *Micrococcaceae* y se agrupa en cadenas cortas o en pequeños racimos. Desde el punto de vista práctico se ha clasificado según su capacidad de producir coagulación en las pruebas de laboratorio; por ej., *Staphylococcus aureus* es *coagulasa* positivo, mientras que *epidermidis*, *saprophyticus*, *haemolyticus*, *lugdunensis*, *hominis* y *warnery* son *coagulasa* negativo. *S. aureus* es una especie patógena por excelencia, y debido a su innata capacidad de producir abscesos se le reconoce como un auténtico germen piógeno. Por el contrario, *S. epidermidis* es con frecuencia contaminante y tiene usualmente, menor sensibilidad a los antimicrobianos; de hecho, en el Hospital Universitario “Dr. Antonio María Pineda” (Barquisimeto-Venezuela), los porcentajes de resistencia de *S. epidermidis* para oxacilina, clindamicina y eritromicina son de 38%, 31% y de 60% en comparación con 15%, 8% y de 21% del *S. aureus*. De interés clínico se distinguen cuatro especies: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. albus* y *S. saprophyticus*. Los estafilococos tienen la capacidad de producir una serie de sustancias que se describen a continuación.

1. *Metabolitos no tóxicos*: fibrinolisin, que lisan la fibrina, el antígeno de superficie que impide la fagocitosis, y la *coagulasa*, que activa la trombina para desencadenar el mecanismo de la coagulación; solo el *S. aureus* es *coagulasa* positivo.

2. *Exotoxinas: enterotoxina*, responsable de la intoxicación alimentaria; la *toxina I* causante del síndrome del *shock* tóxico, y la *toxina exfoliativa* del síndrome de piel escaldada.

Los estafilococos potencialmente patógenos se encuentran en el hombre como flora normal de la piel, nasofaringe e intestino. Más del 50% de las infecciones sistémicas con invasión de órganos profundos se originan de focos cutáneos; sin embargo, el microorganismo puede penetrar al cuerpo por el aparato respiratorio, genitourinario o mediante procedimientos médico-quirúrgicos a través de catéteres, sondas, implantes valvulares y marcapasos. El estafilococo puede atacar a personas previamente sanas, pero los pacientes más frecuentes y severamente afectados son en las edades extremas de la vida, desnutridos, alcohólicos, diabéticos, quemados, politraumatizados, individuos con hepatopatías o nefropatías, pacientes sometidos a hemodiálisis crónica o a diálisis peritoneal ambulatoria, neutropénicos o con disfunción de los neutrófilos; además se observa como una complicación de enfermedades virales como la influenza y el sarampión. En esos grupos se han reportado cifras muy altas de colonización, lo cual, asociado a la susceptibilidad particular de esas condiciones, explica la frecuencia de infección por este agente. Asimismo, los pacientes hospitalizados son de alto riesgo para este tipo de infecciones, pues el ambiente hospitalario expone a sus usuarios a la transmisión cruzada de bacterias, fundamentalmente por parte del personal médico y paramédico. De hecho, estudios de cultivo nasal en empleados de salud reportan valores de hasta tres veces más que la población general. En el Hospital Central Antonio María Pineda (Barquisimeto-Venezuela) se ha aislado *S. aureus* en las fosas nasales en el 10,5% del personal de enfermería, aunque se han reportado cifras aun más altas en otras instituciones. Es importante resaltar los defectos innatos en los mecanismos de defensa como la fagocitosis (síndrome de Job y de Chediak-Higashi), de inmunoglobulinas (agammaglobulinemia) e hipocomplementemia (C3 y C5) que predisponen a cualquier tipo de infección por estafilococos.

Si los mecanismos de defensa del organismo fallan, el germen hace una siembra hematógena y se localiza en pulmones, hígado, bazo, riñón, meninges y la metáfisis de los huesos largos. *S. epidermidis* es el estafilococo *coagulasa*-negativo más patógeno que existe; actualmente es considerado uno de los gérmenes contaminantes más frecuentes en infecciones asociadas a pacientes neutropénicos, politraumatizados, con prótesis valvulares u ortopédicas, catéteres endovenosos, *shunt* o derivaciones del líquido cefalorraquídeo y catéteres de diálisis peritoneal.

Con relación a *S. saprophyticus* es importante su consideración cada vez que se aísla un estafilococo *coagulasa*-negativo en la orina de una mujer joven, pues es un agente causal de infección urinaria, y se aconseja la identificación de especie para evitar ser interpretado como contaminante y confundirse con *S. epidermidis*. Es oportuno destacar que todos los *coagulasa* negativos son capaces de producir infección, particularmente en pacientes inmunosuprimidos y portadores de prótesis, y raramente en el huésped normal, por lo cual se les da valor cuando se cultivan asociados a catéteres intravasculares, peritonitis relacionadas con catéter de Tenckhoff, derivaciones ventrículoarteriales o peritoneales, endocarditis de válvulas protésicas o cuando se cultiven repetitivamente. En general, las infecciones por estafilococos representan el 15% de las infecciones intrahospitalarias y son responsables del 60 a 90% de las infecciones en las derivaciones ventriculares, 40% de las prótesis femorales, 40% en catéteres de alimentación parenteral, y 25% sobre válvulas protésicas.

**Mecanismo patogénico.** *S. aureus* favorece la formación de abscesos por la probable acción de *hialuronidasas*, *lipasas*, *leucocidinas* y toxinas (*alfa*, *beta* y *gamma*). La lesión, bien puede quedarse localizada, extenderse por contigüidad a estructuras vecinas o diseminarse a distancia como “metástasis”. También puede manifestarse como consecuencia de liberación de toxinas, como la epidermolítica o la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1). Estos compuestos, junto con las enterotoxinas, pertenecen a un grupo de moléculas denominadas *superantígenos*, los cuales ejercen su acción mediante la liberación de citoquinas como producto de la interacción con linfocitos T, monocitos y macrófagos. La denominación de *superantígenos* obedece a que concentraciones ínfimas son capaces de producir efectos sistémicos severos como hipotensión, choque, falla multiorgánica y muerte.

El estafilococo ejerce su mecanismo patogénico de tres maneras: como infección, como intoxicación o como ambas. La infección requiere la adhesión al tejido, seguida luego de una fase de invasión local e incluso de diseminación. En ellas interviene un conjunto de factores dependientes del huésped (fibrinógeno, fibronectina, laminina) y otros del microorganismo como el ácido teicoico, componente de la pared celular que participa en la etapa de adhesión. En la invasión interviene una cantidad de enzimas y toxinas de variada naturaleza fabricadas por el estafilococo, como observamos en la (Tablas 72 y 73).

TABLA 72. SUSTANCIAS PRODUCIDAS POR *S. AUREUS* Y POSIBLES MECANISMOS PATOGENICOS

<b>Enzima</b>	<b>Actividad fundamental</b>	<b>Mecanismo patogénico</b>
<i>Catalasas</i>	Convierte peróxido de hidrógeno en H <sub>2</sub> O y O <sub>2</sub>	Limita la fagocitosis por PMN
<i>Hialuronidasa</i>	Hidroliza mucopolisacáridos en el tejido conectivo	Facilita la invasión tisular
<i>Lipasas</i>	Degradación de lípidos	Formación de abscesos
<i>Betalactamasas</i>	Inactivación de antibióticos betalactámicos	Resistencia bacteriana

TABLA 73. TOXINAS. ACTIVIDAD FUNDAMENTAL MECANISMO PATOGENICO

Alfa, beta y gamma	Citotóxicos de eritrocitos, leucocitos y fibroblastos	Probable invasión tisular
Delta toxina	Lesiona membranas celulares Inhibe reabsorción de agua	Síndrome diarreico
Leucocidina	Dstrucción de fagocitos PMN	Granulocitopenia reversible
Epidermolítica	Citotoxicidad sobre la piel	Síndrome de piel escaldada
TSST-1	Activa los mediadores	Síndrome de choque tóxico
Enterotoxinas (A hasta F)	Estimulan linfocitos T	Intoxicación alimentaria
PMN: polimorfonucleares TSST-1: toxina 1 del síndrome de choque tóxico		

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

*S. aureus* coloniza frecuentemente la superficie corporal del ser humano desde el mismo momento del nacimiento. En la población general se encuentra en porcentajes cercanos al 30%, cifra que permite caracterizarlo como un *frecuente colonizador*; lo cual, aunado a su alta habilidad patogénica, hace de esta bacteria un agente común de infecciones en la piel y partes blandas, sobre todo en presencia de alguna lesión cutánea como factor desencadenante. Toda infección de la piel (o de sus anexos) y de tejidos blandos debe hacer pensar en *S. aureus* como uno de los principales agentes, particularmente si hay secreción de pus amarillo, heridas infectadas, celulitis, mastitis puerperal e incluso piomiositis (colección de pus en músculo). Las infecciones por estafilococos pueden presentarse en las siguientes modalidades clínicas:

**Foliculitis.** Frecuente en adultos, la foliculitis es una infección simple del folículo piloso limitada en extensión y profundidad.

**Furúnculo.** Además del folículo piloso se compromete el tejido celular subcutáneo; estos se ven en cara, cuello y región glútea, y cuando recidivan son generalmente consecuencia de un estado de portador crónico, más que inmunodeficiencia.

**Hidradenitis supurativa.** Enfermedad predominante en mujeres; compromete las glándulas sudoríparas, especialmente de la región axilar, inguinal y perineal; por desgracia, es más frecuente de lo que se estima.

**Ántrax.** Es una infección sobre tejidos gruesos y poco elásticos como nuca y espalda; se caracteriza por ser indurado, supurar por varias aberturas, ser sumamente doloroso y comprometer significativamente el estado general.

**Piomiositis.** Inflamación y destrucción del músculo. Otras afecciones cutáneas son impétigo buloso, ectima, celulitis, erisipela, fascitis y abscesos. La severidad de la infección depende de la defensa inmunitaria del paciente y de la virulencia del germen, en particular de las exotoxinas producidas por el estafilococo.

**Infección asociada a cuerpos extraños.** *S. aureus* es el principal causante de las infecciones de aparición temprana, mientras que *S. epidermidis* lo es en las tardías. Una de las condiciones comunes es la relacionada con el uso de catéteres endovenosos; de hecho, el aislamiento de *S. aureus* sugiere infección adquirida en el momento de su inserción, esta situación puede generar endocarditis en válvulas

normales y ciertamente ocupa más del 30% de los casos de *endocarditis de válvula nativa* al extremo de sobrepasar al estreptococo en algunas estadísticas. Al respecto, la determinación de anticuerpos anti ácido teicoico sirve de ayuda; de ser positivos se piensa en la vía endovenosa o ser secundaria a abscesos, osteomielitis, endocarditis). Asimismo, *S. Aureus* es causante de casi el 70% de las endocarditis asociadas a drogadicción intravenosa y alrededor del 20% se relaciona con la válvula protésica.

**Síndrome de la piel escaldada (enfermedad de Ritter).** Se observa en infantes sanos que presentan una infección poco aparente (conjuntivitis purulenta, otitis media o infección nasofaríngea oculta). Se debe a la toxina epidérmica producida por *S. aureus* fago grupo II. También puede ocurrir en adultos que reciben esteroides o padecen de enfermedad renal crónica. La reacción cutánea es por la *exotoxina exfoliativa*. Se inicia con un eritema difuso doloroso, parecido a las quemaduras del sol, ubicado particularmente en los pliegues cutáneos y no compromete las mucosas. Al segundo día, la piel se arruga y se desprende fácilmente (signo de Nikolsky). Posteriormente aparecen grandes ampollas que se rompen y dejan la piel escaldada y rápidamente se desecan para luego descamarse. El diagnóstico se hace con base en la clínica, la biopsia de piel y el aislamiento del estafilococo de las zonas sospechosas de las lesiones primarias.

**Osteomielitis.** El estafilococo es responsable del 80% de las osteomielitis, sobre todo en el niño y con antecedentes de traumatismos o cirugía. La afección puede originarse por vía hematógena o por lesiones vecinas. La infección se localiza inicialmente en la metafisis y puede invadir el canal medular. En ocasiones se produce un absceso en el subperiostio, que al romperse origina una fístula a la piel. La osteomielitis se presenta generalmente con fiebre, dolor local, espasmo muscular en la zona afectada e impotencia funcional del miembro.

**Neumonía.** Es un cuadro de instalación brusca; se caracteriza por fiebre, estado tóxico, disnea progresiva, dolor pleural y tos con expectoración purulenta, a veces sanguinolenta. Es frecuente la complicación con neumatoceles, pnoneumotórax y empiema.

**Septicemia.** Se presenta con fiebre intermitente y compromiso multisistémico, con formación de abscesos en la piel y órganos de la economía. Es sumamente frecuente la aparición de piomiositis, meningitis, CID y endocarditis con lesión de la válvula aórtica nativa e insuficiencia valvular aguda.

**Síndrome del choque tóxico.** Es una intoxicación generalizada o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica severo caracterizado por estado de choque y generado por un superantígeno, la toxina TSST-1. Se describe particularmente en mujeres jóvenes previamente sanas que utilizan “tampones vaginales” durante la menstruación, aunque se puede presentar en no menstruantes, el puerperio y la cirugía ginecológica. Es un estado de choque complejo, bacteriémico, toxigénico y cardiogénico, este último debido a la producción de endocarditis, pericarditis y abscesos miocárdicos. El paciente presenta en forma brusca fiebre alta, mialgias, obnubilación, vómito y diarrea; seguidamente aparece conjuntivitis, enantema y exantema macular eritematoso difuso que posteriormente se descama. Pueden aparecer en su evolución SDRA, insuficiencia hepática o renal y CID. Los exámenes revelan elevación de las enzimas musculares y/o hepáticas.

**Intoxicación por alimentos.** Es una intoxicación que se presenta habitualmente en brotes epidémicos debido a las enterotoxinas. Se produce un cuadro de gastroenteritis aguda que aparece de una a seis horas después de la ingesta de alimentos contaminados. El comienzo es aparatoso, con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, y se destaca por la ausencia de fiebre.

**Varios.** Recordemos que el estafilococo es causante de infecciones como otitis, sinusitis, mastoiditis, heridas quirúrgicas e infecciones urinarias.

## DIAGNÓSTICO

Al diagnóstico de una infección por estafilococo se llega fundamentalmente por la sospecha clínica y la identificación del germen con coloraciones de Gram y el cultivo de sangre, secreciones, esputo, LCR y orina. Generalmente se produce una leucocitosis por encima de  $15.000 \text{ mm}^3$  con neutrofilia y granulaciones tóxicas en los neutrófilos. Actualmente, la presencia de bacteriemia se detecta con los anticuerpos contra el ácido teicoico.

## TRATAMIENTO

Las infecciones por estafilococos deben ser tratadas rápidamente por la invasión violenta del germen, y durante un tiempo prolongado debido a que el microorganismo es destruido lentamente por los antibióticos y las recaídas son muy frecuentes. Estas infecciones se tratan con antibióticos betalactámicos del tipo de las isoxazolil penicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina)

y las cefalosporinas de 1ª generación (cefazolina, cefalexina y cefadroxilo). La cefazolina endovenosa ha sido empleada mayormente como profiláctico preoperatorio de infecciones por estafilococo en cirugía cardíaca, ortopédica y neuroquirúrgica, mientras, que la oxacilina se puede usar por vía oral. En pacientes alérgicos a la penicilina se han utilizado macrólidos (eritromicina, claritromicina), azálidos (azitromicina) y lincosamidas (clindamicina). Las cefalosporinas, debido a la posibilidad de reacciones cruzadas con las penicilinas, no se consideran alternativas seguras, particularmente con historia de reacciones de hipersensibilidad severas. Otros antimicrobianos como aminoglucósidos y rifampicina tienen acción contra estafilococo, pero únicamente se recomiendan en combinación, por ej., con betalactámicos, debido a un potencial efecto sinérgico. Después de la aparición de la meticilinoresistencia, incluso de *S. aureus* adquirido en la comunidad, que es equivalente a decir resistencia también a la oxacilina y a las cefalosporinas, prácticamente ninguno de los grupos de antimicrobianos mencionados tiene efectividad, por cuya razón se usan de entrada glucopeptidos, linezolid, synercid, daptomicina y las cefalosporinas de 5ª generación (ceftarolina y ceftobiprole), que tienen efecto contra estafilococo multirresistente. En líneas generales, los antimicrobianos recomendados son:

- *Isoxazolil-penicilinas*. Son penicilinas semisintéticas *penicilinasas resistentes*; menos activas que la penicilina contra los estreptococos, sin embargo se pueden usar, con excepción de los enterococos. Tienen una eliminación casi exclusiva por el hígado, razón por la que no se reducen en presencia de falla renal. La oxacilina alcanza un tercio o la mitad de la concentración sérica de la cloxacilina y dicloxacilina, por lo cual son preferibles estas últimas. Cuando la infección es leve se pueden usar las isoxazolil-penicilinas por vía oral.

- *Vancomicina*. Bactericida que amerita niveles (valle) terapéuticos óptimos de 15-20 µg/ml, particularmente en infecciones severas. La mayoría de los pacientes requiere 2 a 4 semanas; sin embargo, las enfermedades que deben prolongarse por 4 a 6 semanas son endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, abscesos (viscerales y cerebrales) y neumonías.

- *Linezolid*. Antimicrobiano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, disponible oral y parenteral.

- *Teicoplanina*. Bactericida útil en la endocarditis y osteomielitis causadas por estafilococos meticilinarresistentes.

- *Synercid*. Es una combinación de compuestos naturales (quinupristina y dalfopristina) del grupo de las estreptograminas

- *Daptomicina*. Antibiótico lipopeptídico natural que igual al synercid se usan por vía endovenosa.

El tratamiento de las lesiones cutáneas consiste en hidratación con soluciones hidroelectrolíticas, penicilinas antiestafilocócicas y remoción de las costras con abundante agua y jabón. El tratamiento de las manifestaciones tóxicas requiere un enfoque diferente, pues no es la infección el elemento cardinal. En efecto, la intoxicación alimentaria o el síndrome de choque tóxico no se tratan con antibióticos sino con hidratación, medidas de soporte cardiovascular, respiratorio, renal e hidroelectrolítico. Aunque los antimicrobianos no cambian la evolución del cuadro clínico en el choque tóxico (no séptico), se indican como preventivos de futuras recurrencias. Es importante destacar que la infección asociada a catéteres, implantes o prótesis, no responde favorablemente al tratamiento médico, lo que usualmente obliga al retiro quirúrgico del material extraño.

El estado de portador crónico no es fácil de erradicar, pues los antimicrobianos actúan generalmente en la fase de multiplicación bacteriana (infección) y no en la de latencia (colonización). Además, el acceso de los antibacterianos por vía sistémica es limitado en estructuras como el vello nasal o anal, áreas donde frecuentemente se asienta el colonizador. La rifampicina es una excepción, pues está dotada de una buena penetración; de hecho, se ha utilizado con ese fin indicado por un corto período de tiempo. Obviamente, el uso de tratamientos tópicos con antisépticos (yodo povidona, gluconato de clorhexidina) o antimicrobianos es una estrategia lógica con resultados positivos. Por ej., el mupirocín es un antibiótico que aplicado en pomada sobre las fosas nasales ha logrado la erradicación de *S. aureus* en un alto porcentaje de portadores, inclusive de los meticilinoresistentes. También se ha empleado exitosamente en infecciones leves de piel, sin embargo es preferible utilizarlo fundamentalmente como descolonizador debido a la preocupación del desarrollo de resistencia. Una de las medidas más importantes en el manejo del paciente colonizado es la higiene rigurosa de las manos, no solo con el fin de disminuir el riesgo de transmisión a sí mismo, sino también a terceros y pacientes.

## REFERENCIAS

- CEDEÑO JR, MORALES L, RIERA E. Colonización nasal por *S. aureus*. V Congreso Venezolano de Infectología. Caracas 01-03 octubre, 2002.
- FOWLER VG JR. ET AL. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006; 355: 653
- KLEVENS RM ET AL. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007; 298: 1763.
- LUNDSTROM, J.D. Sobel. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid and daptomycin. *Infect Dis Clin N Am*. 2004; 18: 651-668.
- LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, DAUM RS, FRIDKIN SK, GORWITZ RJ, ET AL. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):18-55.
- MOREILLON P, QUE Y, GLUSER MP. *Staphylococcus aureus*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. (Mandell, Bennett, & Dolin, eds.) Elsevier, Churchill, Livingstone, Inc, 2005, pp. 2321-2351.
- MOREILLON P, QUE YA. Infective endocarditis. *Lancet*. 2004; 363:135-149.
- OTTO M. *Staphylococcus epidermidis*- the accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7: 555.
- ROAS R. Patrón de Resistencia Bacteriana. Ed. Gobernación del Estado Lara, Barquisimeto. 2002-2003.
- WILHELM MP & ESTES L. Vancomycin. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 928-935.

## INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS

Mariolga Bravo

### INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Streptococcus*, familia *Streptococaceae*, se presentan como esferas de 0.5 a 1  $\mu\text{m}$  de diámetro que se agrupan en pares o cadenas. Son gérmenes grampositivos y algunos poseen una cápsula; la mayoría son inmóviles y anaerobios facultativos y reaccionan negativamente a la prueba de la *catalasa*. Habitan como flora normal del hombre en la orofaringe, el intestino, el tracto genitourinario y la piel, de donde se originan muchos de los procesos infecciosos estreptocócicos. Además, el microorganismo se puede transmitir por las gotitas de saliva al hablar o toser, el contacto físico, la lencería, el polvo o los alimentos contaminados. Los estreptococos se clasifican según ciertas características. De hecho, la clasificación de Brown se basa en las propiedades hemolíticas que se observan al sembrarlos en agar-sangre dividiéndolos en estreptococos  $\beta$ -hemolíticos,  $\alpha$ -hemolíticos y  $\delta$ -hemolíticos.

**Estreptococ  $\beta$ -hemolíticos.** Causan hemólisis total con una zona completamente clara alrededor de la colonia, como es el caso de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* (subespecie *equisimilis*) y *S. milleri*.

**Estreptocococ  $\alpha$ -hemolíticos.** Producen hemólisis moderada y coloración verdosa del medio, como ocurre con *Streptococcus viridans*, que forman parte de la flora bucal normal; *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. salivarius* y *S. mitis*, frecuentemente responsables de la endocarditis subaguda y el absceso cerebral, y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), agente etiológico de la clásica neumonía neumocócica.

**Estreptocococ  $\delta$ -hemolíticos.** No producen hemólisis como los enterococos: *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* (actualmente excluidos de los estreptococos de otro género); los no enterococos como *S. bovis* (actualmente denominado *S. gallolyticus*) y los estreptococos anaerobios (*S. anaerobius*, *S. foetidus*, *S. putridus*) y *Peptoestreptococo magnus*.

La clasificación antigénica de Lancefield se funda en las reacciones de precipitación con antígenos específicos hidrocarbonados de la pared celular, y la mayoría corresponde a los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos de Brown. Lancefield divide los estreptococos en grupos según las letras del alfabeto de la A hasta la D y en otros variables (no agrupables). Aunque esta clasificación se diseñó inicialmente para los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos, se incluyen también cepas no hemolíticas. La gran mayoría de las infecciones en el humano es causada por los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos y se ubican básicamente en 4 grupos de Lancefield (A, B, C, G) con múltiples especies y tipos antigénicos.

Los estreptococos del grupo A sintetizan sustancias que producen toxicidad local y sistémica como las estreptolisinas S y O, *estreptoquinasa*, *DNAasas*, *proteasas* y la exotoxinas pirógenas (A, B y C), responsables de la erupción cutáneo-mucosa de la escarlatina y del síndrome del choque tóxico estreptocócico. El estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A, con su única especie, *Streptococcus pyogenes* y más de 80 subtipos antigénicamente diferentes, produce la proteína M (antígeno específico de la pared celular), responsable de la virulencia y de la respuesta inmune específica en infecciones no supuradas como la glomerulonefritis aguda y la fiebre reumática. Parece existir una clara diferencia en tres poblaciones de estreptococos del grupo A: los que ocasionan faringitis, pero no piodermatitis, y producen fiebre reumática aguda pero no glomerulonefritis; los que producen faringitis y glomerulonefritis pero no fiebre reumática, y, finalmente, los que producen faringitis y piodermatitis y desarrollan glomerulonefritis pero no fiebre reumática.

Las cepas nefritógenas responsables de la glomerulonefritis aguda, encontradas en el impétigo, son los tipos: M 2, 47, 49, 55, 57 y 60, y en la faringitis los tipos M 1, 2, 3, 4, 12, 25 y 49. La elevación de los títulos de antiestreptolisinas y aparición de las manifestaciones clínicas un tiempo después de la infección estreptocócica permiten considerar esta enfermedad como inmune por supuestos antígenos del estreptococo como la exotoxina pirógena estreptocócica y la NAP1r (receptor de plasmina de la nefritis). Esta glomerulonefritis se caracteriza por presentar complejos inmunes que activan el complemento y provocan fenómenos de coagulación intravascular localizada en la membrana basal del glomérulo, y que llevan a una glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda. La inmunidad inmediata y retardada a los productos del *S. pyogenes* también es responsable de la fiebre reumática y sus manifestaciones (enfermedad valvular reumática, corea de Sydenham,

artritis, nódulos subcutáneos y el eritema marginado) (ver fiebre reumática). Los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A también puede estar presentes en sitios normalmente estériles, bacteriemia sin identificación de focos infecciosos e infecciones focales (meningitis, neumonía, empiemas, peritonitis, sepsis, osteomielitis, artritis séptica, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas) con o sin bacteriemia. La enfermedad estreptocócica invasiva ocurre rara vez tras un episodio de faringitis estreptocócica.

Los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo B como *S. agalactiae*, y del grupo C G como *S. dysgalactiae*, subespecie *equisimilis*, son responsables de la mayoría de las infecciones supuradas por estreptococos, muchas de ellas de curso fatal, particularmente en pacientes debilitados, niños, neonatos, durante el puerperio e inmunosuprimidos. Estos gérmenes pueden comprometer cualquier órgano en forma leve a grave y de evolución tórpida: faringitis, infecciones de la boca, otitis media, meningitis, fiebre puerperal, sepsis neonatal, neumonías necrotizantes, endocarditis, pericarditis, peritonitis, infección urinaria, infecciones sobre agregadas a la tuberculosis, bronconeumonía secundaria (gripes, sarampión y varicela del adulto) y, finalmente, osteomielitis, artritis, pioderma e infecciones secundarias de las heridas y quemaduras.

Los enterococos (estreptococos  $\delta$ -hemolíticos del grupo D), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus durans*, no son considerados en la actualidad estreptococos, sino un género independiente de ellos. Ocasionalmente ocasionan endocarditis subaguda, además de infecciones urinarias y peritonitis. Los enterococos se encuentran normalmente en el intestino del hombre, resisten temperaturas de hasta de 60°C por 30 minutos y frecuentemente son sensibles a la penicilina o vancomicina combinada con aminoglucósidos. Otro estreptococo del grupo D no incluido dentro de los enterococos es *S. bovis*, que puede producir bacteriemia y endocarditis que responde a la penicilina. Finalmente existe un grupo de estreptococos no agrupables (no hemolíticos) como *S. viridans* (*S. sanguis*, *S. mitis*), *S. pneumoniae*, el grupo *intermedius* o *milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus*) y los estreptococos anaerobios.

## DIAGNÓSTICO

El propósito fundamental es el diagnóstico precoz y tratamiento inmediato, particularmente para evitar la fiebre reumática y glomerulonefritis por *S. pyogenes*. En líneas generales, el diagnóstico se hace con base en clínica, frotis y coloración

de Gram de los focos infecciosos y el cultivo; igualmente se deben determinar el título de antiestreptolisina O en la sangre (ASLO), tanto en el período agudo como en la convalecencia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Las infecciones que ocasionan los estreptococos son generalmente agudas, flegmonosas, con necrosis secundaria, abarcando grandes extensiones de la piel, hechos que las diferencian de las infecciones por estafilococos, que tienden a ser purulentas y circunscritas. En casos recidivantes debe precisarse y descartarse diabetes mellitus, causas locales traumáticas, tiña e inmunodeficiencia. Las infecciones cutáneas o pioderma son debidas fundamentalmente a los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos; estas pueden ocurrir en la piel sana o deberse secundariamente a lesiones cutáneas preexistentes (quemaduras, erosiones, heridas, picaduras de insectos, dermatosis diversas e infecciones virales y micóticas). Es importante, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, hacer la incisión y drenaje de los procesos infecciosos supurativos. Las lesiones cutáneas más frecuentes ocasionadas por estreptococos son impétigo, ectima, erisipela, escarlatina y otras entidades menos frecuentes como la fascitis y celulitis necrotizante y el síndrome del choque tóxico por estreptococo. A continuación se mencionan las infecciones más frecuentes, los antibióticos de elección y sus alternativas en caso de poca respuesta o alergia medicamentosa.

**Faringoamigdalitis estreptocócica.** Es producida por estreptococos  $\beta$ -hemolítico del grupo A y es frecuente en niños y adultos jóvenes. Cursa con una amigdalitis y faringitis aguda de comienzo brusco acompañada de malestar general, náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal (particularmente en niños) y fiebre mayor de  $38^{\circ}\text{C}$ ; localmente, dolor de garganta que se acentúa al tragar, edema y enrojecimiento de la faringe, lesiones petequiales en el paladar blando, exudados blancoamarillentos sobre las amígdalas, inflamación de la úvula y fosas amigdalinas, linfadenopatías dolorosas cervicales anteriores y leucocitosis mayor de  $12 \times 10^9/\text{L}$ . Se pueden ocasionar abscesos periamigdalinos, sinusitis, otitis media, mastoiditis y erupción escarlatiniforme, así como complicarse además con glomerulonefritis aguda y fiebre reumática. La faringitis estreptocócica se confunde frecuentemente con la faringitis viral o faringitis estreptocócicas no exudativa, razón por la cual se deben hacer cultivos faríngeos para tomar las medidas terapéuticas pertinentes. La presencia de conjuntivitis, tos, disfonía, coriza, estomatitis y diarrea sugieren una etiología viral.

En adultos y niños mayores de 27 Kg, el tratamiento consiste en las siguientes alternativas: penicilina V (fenoximetil penicilina) 250 mg VO cada 8 horas o 500 mg cada 12 horas por 10 días; penicilina G benzatínica 1.2 millones IM, dosis única, aunque se puede repetir a las 48 horas, de ser necesario; erradica el estreptococo en un 90%. En caso de alergia a la penicilina se recomienda eritromicina 250 mg VO cada 6 horas por 10 días, azitromicina por 5 días o claritromicina por 10 días; cefalosporinas de primera generación (cefalexina, cefadroxilo) por 10 días. En caso de resistencia, episodios recurrentes o no erradicación del estreptococo, demostrado por cultivo, se indica clindamicina o amoxicilina-ácido clavulánico por 10 días. También se ha usado la combinación de penicilina benzatínica 1.200.000 U IMSTAT más rifampicina (para la erradicación faríngea del estreptococo) por 4 días. En casos muy severos se ha usado la vancomicina y las isoxazolil-penicilinas para cubrir estafilococos.

**Impétigo “piodermitis”.** Es una infección superficial de la piel, frecuente en niños y personas que viven en hacinamiento, con mala higiene y desnutrición, especialmente en climas húmedos y cálidos. En Venezuela se le conoce como “brasa”. El germen más frecuente encontrado es *S. pyogenes* (serotipo M), a veces se asocia *Staphylococcus aureus* y en el recién nacido es más común *S. agalactiae*. El impétigo se caracteriza por vesículas y pústulas que se rompen con facilidad, se cubren de una costra amarillenta color miel (melicéricas) y están rodeadas de un halo eritematoso. Se ubican en áreas expuestas, sobre todo en la cara, orificios nasales y miembros inferiores; las lesiones nuevas se deben probablemente a autoinoculación. Son indoloras y rara vez se acompañan de síntomas constitucionales. Algunas cepas nefritógenas pueden desencadenar glomerulonefritis. La elevación de los títulos de ASLO es menor que en los casos de faringitis. El tratamiento de estas lesiones consiste en el lavado cuidadoso de las costras con agua y jabón y antibióticos tópicos como mupirocina al 2% (solo en lesiones poco numerosas), TID durante 7-12 días y otros como la bacitracina, neomicina o rifampicina. La mupirocina se puede emplear en fosas nasales para disminuir la presencia de *S. aureus* en esa área. En casos severos se deben usar los antibióticos como en la faringitis por *S. pyogenes*, y cuando se asocia *S. aureus* las isoxazolil-penicilinas, cefalosporinas de primera generación o amoxicilina-ácido clavulánico. Los antihistamínicos se usan para prevenir el rascado. En el impétigo buloso del recién nacido, las vesículas, ampollas y pústulas aparecen sobre un área eritematosa y es causado por *Staphylococcus aureus* (phago II), que a través de una toxina puede comprometer todo el cuerpo y ocasiona el síndrome de piel escaldada; se usan los mismos antibióticos mencionados anteriormente.

**Ectima o impétigo ulcerado.** Está constituido por una ampolla o pústula que rápidamente crece y se ulcera; la lesión es de forma redondeada u ovalada, de 1 a 3 cm de diámetro, rodeada de un halo rojo, edematoso y cubierta de una costra gruesa, adherente y color pardo oscuro, que al desprenderse deja al descubierto una úlcera infiltrada, purulenta y con bordes elevados. Por lo general, las lesiones son una o pocas y se localizan en las piernas, dorso del pie y, con menor frecuencia, en nalgas y muslos. El tratamiento consiste en el ablandamiento de la costra con agua jabonosa tibia; luego, limpieza con agua oxigenada, aplicación de un ungüento antiséptico y vendaje.

**Erisipela.** Se trata de una celulitis superficial frecuente en miembros inferiores (85%) y en menor porcentaje en la cara (erisipela facial), que abarca la nariz, los párpados y las mejillas. Es producida generalmente por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A, ocasionalmente por microorganismos de los grupos C y G y a veces por *S. aureus*. El inicio es brusco y se acompaña de manifestaciones sistémicas como malestar general, cefalea, vómitos, fiebre elevada y escalofríos. La lesión cutánea consiste en una placa edematosa superficial, caliente, tensa, de color rojo oscuro brillante bien delimitada, muy dolorosa y sensible al tacto, con un borde elevado y bien definido circundada por piel normal. Pueden desarrollarse vesículas, flictenas, petequias y equimosis. Aparece por lo general a la semana de haber ocurrido una abrasión o erosión superficial de la piel. Cuando la lesión se extiende profundamente en el tejido celular subcutáneo recibe el nombre de celulitis, que también puede deberse al *S. aureus*; en este caso, generalmente se inicia con una lesión focal (foliculitis, pequeños abscesos o cuerpos extraños como catéteres endovenosos, astillas, perdigones).

Cuando la erisipela no se trata oportunamente puede complicarse con abscesos cutáneos, septicemia, neumonías, meningitis, endocarditis y, localmente, engrosamiento de la piel por alteración de los vasos linfáticos (elefantiasis). El pronóstico es reservado en pacientes ancianos, debilitados e inmunosuprimidos. El tratamiento consiste en reposo, analgésicos y curas locales mediante compresas de solución de Burow o solución saturada de sulfato de magnesio. El tratamiento con antibióticos para casos graves es a base de penicilina G 1-2 millones cada 4 horas, y para casos leves a moderados penicilina procaínica, 1.2 millones IM cada 12 horas por 10 días.

**Escarlatina.** Es ocasionada por *S. pyogenes*, que produce exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C (antes denominadas toxinas eritrógenas o de la escarlatina). Es una enfermedad frecuente en los niños que se caracteriza

por una faringoamigdalitis seguida de un exantema o eritema cutáneo difuso que aparece al segundo día de la enfermedad; es de color rojo vivo con muchas pápulas minúsculas de un rojo más oscuro que al tacto da la sensación como “papel de lija”, y un enantema con lengua de color rojo vivo y papilas rojas prominentes (aspecto de fresa o frambuesa). El exantema desaparece alrededor del octavo día y coincide con la desaparición de la fiebre y mejoría del dolor de garganta, seguida de una descamación característica palmoplantar. La escarlatina se debe diferenciar de la rubéola, el sarampión, la mononucleosis infecciosa y las erupciones escarlatiniformes producidas por medicamentos. El tratamiento consiste en medidas generales como reposo, analgésicos (acetaminofen curas locales con compresas de solución de Burow o solución saturada de sulfato de magnesio y colutorios suaves para aliviar las molestias faríngeas). La penicilina es el tratamiento de elección.

**Artritis reactiva postestreptocócica.** Es un cuadro de artritis aguda inmune que ocurre posterior a una infección faríngea por el estreptococo  $\beta$ -hemolítico; a diferencia de la fiebre reumática ocurre a menos de dos semanas del proceso faríngeo y no presenta los clásicos criterios de Jones. Predomina en mujeres adultas, no es migratoria, es mono u oligoarticular, afecta principalmente rodillas o tobillos, dura varias semanas o meses y no deja secuelas. Puede cursar con eritema nudoso, eritema multiforme y hepatitis colestásica transitoria. El laboratorio revela elevación del título de antiestreptolisinas y antidesoxirribonucleasa- $\beta$  (anti-DNAse- $\beta$ ). Se usa la penicilina para el tratamiento de la infección faríngea, AINES y corticoesteroides.

**Enfermedad estreptocócica invasiva.** Es definida como una infección asociada a estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A en sitios corporales normalmente estériles e incluye tres síndromes clínicos que se pueden superponer: síndrome de *shock* tóxico estreptocócico, fascitis necrotizante y aislamiento del estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A de sitios normalmente estériles en pacientes que no cumplen los criterios del síndrome de *shock* tóxico o fascitis necrotizante.

**Síndrome de choque tóxico estreptocócico.** Se diferencia de los otros dos por la presencia de choque y una falla multiorgánica temprana en el curso de la enfermedad con una mortalidad del 30%. Se caracteriza por una erupción eritematosa generalizada descamativa que puede progresar rápidamente a la necrosis de los tejidos blandos y producir fascitis necrotizante, miositis y gangrena. El mecanismo patogénico no está bien definido, pero parece estar

relacionado con exotoxinas pirógenas estreptocócicas. Este síndrome debe reunir los siguientes criterios:

1. Aislamiento del estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A
2. Signos clínicos de severidad:
  - a. Hipotensión: *Adulto* - PAS < 90 mmHg
  - b. Dos de los signos siguientes: insuficiencia renal aguda, plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L, CID, compromiso hepático (elevación de AST, ALT y bilirrubina), SDRA y choque.

En cuanto a tratamiento, la clindamicina parece ser más eficaz que la penicilina debido a que suprime y modula la producción de exotoxinas y citoquinas, según se ha demostrado en estudios *in vitro*. Sin embargo, no debe usarse sola debido a que una pequeña proporción de cepas de estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A es resistente a clindamicina. Se recomienda penicilina G más clindamicina (vancomicina en caso de alergia a la penicilina) por 4 semanas; como alternativa, cefalosporinas de tercera generación más vancomicina en casos de bacteriemias importantes. Se ha descrito en casos de SSTE el uso adicional de inmunoglobulina intravenosa a una dosis inicial de 2 g, seguido de 0.4 a 1g/Kg/día por 5 días, demostrándose beneficios en la sobrevida.

**Fascitis necrotizante.** La infección puede ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo menor, infección por varicela o presentarse como infección de una herida quirúrgica. Es la llamada “gangrena por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos”, infección que afecta las fascias y planos aponeuróticos superficiales y profundos. Inicialmente, la piel no se aprecia afectada en comparación con el tejido celular subcutáneo, hay inflamación difusa y dolorosa, apariencia de piel de naranja, eritema y, más tarde, formación de flictenas. En etapas avanzadas, la piel se torna de un color rojizo o negruzco por la presencia de necrosis y el intenso dolor e hipersensibilidad local que evoluciona a la anestesia, pues se producen infartos de los nervios cutáneos. El cuadro clínico se caracteriza también por fiebre alta, escalofríos, malestar general y facies tóxica. Un cuadro similar es la “miositis estreptocócica”, pero en ese caso con formación de abscesos en el propio músculo y con escasa o nula afectación de la aponeurosis y de la piel adyacente. Además del uso de antibióticos (ya descrito) debe hacerse desbridamiento y drenaje de todo el tejido necrótico, lo cual puede incluir amputación.

**Infecciones por estreptococos anaerobios.** Los estreptococos *anaerobios* son generalmente saprófitos de la piel y ciertas cavidades como boca y vagina. La erosión de la piel y mucosas por lesiones mecánicas origina inflamaciones subagudas o crónicas fétidas, pútridas o gangrenosas como infecciones crónicas de amígdalas, raíces dentarias, infección de heridas quirúrgicas, osteomielitis, artritis séptica, senos maxilares, oído medio, endocardio, vías biliares, aparato urinario, apéndice y órganos genitales femeninos (enfermedad inflamatoria pélvica y sepsis puerperal). Ante todo es fundamental el drenaje quirúrgico de los focos infecciosos accesibles y hacer cultivos y antibiogramas. Si el germen es sensible a la penicilina se emplea la penicilina G, y como alternativa el metronidazol y clindamicina más ceftriaxona.

**Infecciones por *Streptococcus agalactiae*.** Produce septicemia y meningitis neonatal, infección puerperal, infecciones de las vías urinarias, endocarditis e infección de úlcera diabética. Se recomienda la penicilina G, pero como cobertura empírica inicial de amplio espectro se usa ampicilina asociada a gentamicina. Embarazadas colonizadas a las 37 semanas con *S. agalactiae* (anigenital cultivo positivo) o que además presenten parto prematuro (< 37 semanas), ruptura prematura de membranas (>18h) o fiebre durante el parto, deben recibir penicilina G 5 millones de U inicialmente y luego 2.5 cada 4 horas hasta el parto. Otras alternativas son cefazolina, clindamicina o vancomicina.

**Infecciones por estreptococos viridans, *S. gallolyticus*.** Es una causa frecuente endocarditis bacteriana subaguda en válvulas nativas. Se usa la penicilina G por 4-6 semanas asociada a la gentamicina a la dosis habitual por dos semanas. En caso de alergia o efectos colaterales a la penicilina se puede usar ceftriaxona asociada a gentamicina o vancomicina más gentamicina.

***Streptococcus pneumoniae* (meningitis, neumonía):** penicilina G, y como alternativas ampicilina, ceftriaxona o cefotaxima; vancomicina más ceftriaxona o cefotaxima (las cefalosporinas se pueden sustituir por rifampicina 600 mg/día). Otras alternativas para condiciones menos graves son clindamicina y quinolonas respiratorias.

**Enterococos (bacteriemias, endocarditis, meningitis o infecciones del tracto urinario complicadas).** Se usa la penicilina G (hasta 30 millones/día) o ampicilina (12 g/día) combinada con gentamicina. Como alternativa, ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima; vancomicina, asociada a la estreptomomicina o gentamicina y linezolidina sola.

## REFERENCIAS

- BAXTER F & McCHESNEY J. Severe Group A Streptococcal Infection and Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Can J Anesth.* 2000; 47 (11):1129-1140.
- BISNO A, GERBER M, GWALTNEY J, KAPLAN E, SCHWARTZ R. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *CID.* 2002: 35-113.
- EDWARDS MS, BAKER CJ. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 839.
- HASHAM SAIDY, MATTEUCCI P, STANLEY PRW & HARTNB. Necrotizing fasciitis. *BMJ.*2005; 330:830-833.
- JANSEN TLTHA, JANSEN M, AJL DE JONG & JEURISSEN MEC. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J Intern Med.* 1999; 245: 261-267.
- NORRBY SR CHANG J, STEWART JA. ET AL. Relief of symptoms in patients with group A  $\beta$ -hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis comparison between telithromycin en penicillin V. *Scandinavian J Infec Dis.* 2003; 35 (4): 223-225.
- RODRÍGUEZ-ITURBE B, MUSSER JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1855.
- STEVENS D, BISNO A, CHAMBERS H, EVERETT D, DELLINGER P, GOLDSTEIN E ET AL. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *CID.* 2005; 41:1373-1406.
- VAN DER POLL T, OPAL SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet.* 2009; 374: 1543.

## INFECCIONES POR PSEUDOMONAS

José R. Cedeño Morales

### INTRODUCCIÓN

*Las pseudomonas* son bacterias del género *Pseudomonas*, familia *Pseudomonadaceae*, gramnegativos aerobios no fermentativos que se desplazan por medio de flagelos polares. Tienen suma importancia médica debido a su alta frecuencia como agentes causales de enfermedades y a su reconocida capacidad de resistencia a los antimicrobianos. Este grupo de microorganismos ha sido objeto de cambios en su clasificación, la antes denominada *Pseudomonas maltophilia* ha pasado a ser del género *Stenotrophomona*, y las conocidas como *P. mallei* y *P. pseudomallei* pertenecen ahora al género *Burkholderia*.

Se conocen más de 215 especies, pero la más patógena para el hombre es *Pseudomonas aeruginosa*. La escasa exigencia para su desarrollo, su gran afinidad por el agua (hidrofilia) y la enorme resistencia frente a los desinfectantes y antibióticos favorece que *Pseudomonas* sean responsables de un alto porcentaje de infecciones intrahospitalarias, al extremo de reportarse cultivos positivos hasta en un 76% en unidades de quemados. Tienen muchos reservorios, como equipos de ventilación, soluciones de limpieza, endoscopios, fómites, aparatos de fisioterapia, frutas, alimentos crudos y flores. El microorganismo se trasmite a través de las manos del personal médico y paramédico; incluso es un contaminante frecuente de guantes y batas de los trabajadores de la salud.

La toxicidad de estos microorganismos se debe en parte a dos productos bacterianos: los extracelulares o *exotoxinas* y los constitutivos (componentes estructurales del microorganismo) como lipopolisacárido, lectinas citoplasmáticas, *neuraminidasa* y las *fimbrias* de la superficie que le permiten adherirse a los tejidos. El *lipopolisacárido* es una endotoxina capaz de desencadenar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de la sepsis y el *shock* endotóxico, y la

*enterotoxina* es causante de diarreas. Entre los productos extracelulares están las *hemolisinas*, responsables de lesiones hemorrágicas e infección respiratoria con atelectasias. El 90% de las *pseudomonas* produce exotoxinas como la "A", de gran interés clínico debido a que es altamente letal y produce necrosis hepática, hemorragias pulmonares y renales. De igual manera, la *proteasa alcalina* es causante de necrosis y hemorragias en diferentes órganos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Pseudomonas* son frecuentes en pacientes hospitalizados severamente enfermos, particularmente con leucemia, neutropenia, neoplasias malignas, SIDA, quemaduras, sometidos a inmunosupresores o radioterapia, catéteres endovenosos o vesicales, ventilación mecánica y cirugía. Estos agentes tienen la propiedad de colonizar tejidos necróticos, úlceras, quemaduras y fistulas. Una lesión más o menos específica es el *ectima gangrenoso*, observado en pacientes inmunosuprimidos, el cual se debe a una vasculitis necrotizante de arterias y venas y se caracteriza por una úlcera redondeada de bordes indurados con un centro negro, localizada de preferencia en los pliegues axilares y anogenitales, aunque puede presentarse en cualquier parte del cuerpo.

También susceptibles son los pacientes con fibrosis quística, que sufren frecuentes infecciones respiratorias por estas bacterias. Todas estas situaciones reflejan la condición de *pseudomonas* de afectar individuos con alguna lesión subyacente, hecho que implica su poco carácter invasivo *per se*. Sin embargo, ocasionalmente es causante de infecciones en individuos sanos, como es el caso de otitis externa y de foliculitis. En ambas afecciones se pone de manifiesto el carácter hidrofílico de *las pseudomonas*, en la primera con el uso de piscinas y en la segunda por saunas, *jacuzzis* y salones de hidroterapia. También se ha descrito después de depilar de la piel, incluso de cepas resistentes. Se considera que la humedad sirve de reservorio a esta bacteria, lo cual, aunado a otros posibles factores predisponentes como traumatismo, genera el proceso infeccioso. Estas manifestaciones, habitualmente leves y autolimitadas, suelen mejorar con tratamientos locales.

Sin embargo, en pacientes con diabetes mellitus y edad avanzada, la infección por *pseudomonas* puede tomar un curso grave que requiere atención urgente y especializada, como la llamada *otitis externa maligna*. En estos casos se ha postulado que la microangiopatía en el canal auditivo es uno de los factores

predisponentes, además de la ya conocida susceptibilidad del diabético a las infecciones. Otro ejemplo lo constituye la endocarditis bacteriana asociada al uso de drogas ilícitas intravenosas. La osteocondritis del pie, asociada a heridas punzantes, también es un ejemplo de la afinidad de este género al agua, pues el pie húmedo, habitual en niños usuarios de calzados deportivos, es uno de los factores predisponentes, como lo es igualmente la asociación de hidroterapia que genera infecciones en pacientes quemados y los nebulizadores en enfermos bajo ventilación mecánica.

## DIAGNÓSTICO

Se sospecha del género *Pseudomonas* como responsable de infecciones en pacientes hospitalizados, principalmente en aquellos sometidos a ventilación mecánica, neutropénicos y quemados. También en pacientes inmunosuprimidos, en quienes se observa al examen físico lesiones compatibles con *ectima gangrenoso*. Fuera del área hospitalaria debe considerarse en los enfermos con fibrosis quística, otitis de nadadores y diabéticos, así como con osteomielitis del pie, producida por pinchazos, particularmente en niños.

Desde el punto de vista puramente clínico debe hacer pensar en este microorganismo el examen del pus, especialmente el olor a frutas y el color verdeazulado, como resultado de la producción de sustancias como la piocianina y fluoresceína (verde amarillenta); también es evidente en los medios de cultivo. Asimismo, tal color en las uñas de pacientes con paroniquia crónica hace pensar en esta bacteria. La ictericia es más prevalente en sepsis por *pseudomonas* que con otras bacterias. En cuanto al cultivo, el reporte preliminar de un bacilo no fermentativo de lactosa y oxidasa negativo hace pensar en *P. aeruginosa*. En consecuencia, debe procederse a tratarse como tal antes del reporte definitivo. Siempre se debe suponer que se trata de pacientes inmunodeficientes, en quienes se requiere un tratamiento lo más temprano posible. Con respecto al antibiograma y la sensibilidad a los antibióticos refleja en algo la especie de este género; por ej., si es sensible a trimetoprim/sulfametoxazol, supuestamente no es la especie *aeruginosa*, sino *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia* o *Stenotrophomonas maltophilia*.

## TRATAMIENTO

Como se mencionó antes, una de las características del género *Pseudomonas* es su resistencia antimicrobiana. Es decir, además de ser un agente oportunista e hidrofílico

es genéticamente antimicrobiano resistente. En efecto, varios de sus componentes patogénicos como la cápsula, el glicocalix y el polímero alginato, frecuentes en muchas cepas, forman parte de las barreras contra la acción antibacteriana, así como también la capacidad de producir *betalactamasas* y *aminoglucosidasas* de diferentes tipos, habitualmente inducidas por exposición a los antibióticos.

Es importante recordar la importancia de revertir el estado de susceptibilidad del huésped como condición indispensable para un efectivo tratamiento y prevención de infecciones oportunistas, como, por ejemplo, el adecuado control del diabético, y en los pacientes hospitalizados, el uso de medidas protectoras como el simple lavado de manos, el recambio de material de aspiración y el cuidado de nebulizadores.

La sensibilidad de las *pseudomonas* a los radicales ácidos (acidofobia) permite el uso de soluciones de ácido acético para el manejo tópico de infecciones locales; lo mismo que la acción antipseudomona del grupo carboxilo (COOH) de las carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y del monobactámico (aztreonam), así como el grupo propilcarboxilo de la ceftazidima. Todos esos antibióticos han sido utilizados contra infecciones por *pseudomonas*, pero su efectividad ha mermado en el transcurso del tiempo, por lo que son preferibles las ureidopenicilinas (piperacilina) en lugar de las carboxipenicilinas y el aztreonam, aunque se pueden usar como alternativa pero nunca como monoterapia. La combinación de piperacilina con tazobactam (inhibidor de *betalactamasa*) asociada a los aminoglucósidos es excelente contra *las pseudomonas*. Ceftazidima, ciprofloxacina, carbapenémicos (imipenem y meropenem) y cefepima pueden ser efectivos como terapia única, sobre todo en pacientes no severamente enfermos, aunque generalmente se recomienda combinarlos con aminoglucósidos. El doripenem tiene efecto antipseudomona pero no se ha demostrado que sea superior al imipenem. La ciprofloxacina debe usarse a la dosis de 750 mg cada 8 horas, cuando se emplee por vía oral. La administración inhalatoria, como terapia preventiva, detobramicina, amikacina, aztreonam, ciprofloxacina o colimicina se usa en enfermos con fibrosis quística y en la ventilación mecánica.

En condiciones como la otitis externa maligna es importante la debridación quirúrgica. En casos muy difíciles de cepas multirresistentes por producción de *metalo-betalactamasa* se emplea la polimixina (colistina), muy usada en el pasado. Desafortunadamente, ya han aparecido cepas resistentes.

Debido a la dificultad de erradicar la infección por *pseudomonas* se buscan alternativas como la inmunoterapia (vacunación) de pacientes susceptibles, sustancias inhibitoras de la encapsulación por el glicocalix, agentes queladores de hierro, uso de bacteriófagos y otros mecanismos tendientes a disminuir su virulencia. Considerando que los mecanismos de eflujo contribuyen a la resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa*, se piensa que inhibidores de bombas de eflujo reducirían la invasividad y la resistencia de la bacteria, por lo que podrían ser nuevos agentes antimicrobianos.

## REFERENCIAS

- HURLEY MN, CÁMARA M, SMYTH AR. Novel approaches to the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(4):1014-23.
- JANEZKO L. Study Finds Rapid Spread of Extensively Drug-Resistant *P. aeruginosa*. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/808645>. Accessed August 4, 2013.
- LEE JE, SONG JJ, OH SH, CHANG SO, KIM CH, LEE JH. Prognostic Value of Extension Patterns on Follow-up Magnetic Resonance Imaging in Patients With Necrotizing Otitis Externa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(7):688-93
- LUTZ JK, LEE J. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools and hot tubs. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(2):554-64.
- MARIN H KOLLEF, ET AL. A Randomized Trial of 7-day Doripenem Versus 10-day Imipenem-Cilastatin for Ventilator-associated Pneumonia. *Crit Care*. 2012;16(6).
- MENA KD, GERBA CP. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2009; 201:71-115.
- MORGAN DJ, ROGAWSKI E, THOM KA, ET AL. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Crit Care Med*. 2012; 40(4):1045-51.

- PIER GB, RAMPHAL R. *Pseudomonas aeruginosa* in Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, Mandell-Douglas and Bennett's eds. Elsevier, Churchill Livingstone 2005, pp 975-1022.
- RYAN G, SINGH M, DWAN K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 3:CD001021.

# INFECCIONES POR GÉRMENES ANAERÓBICOS

José R. Cedeño M.

## INTRODUCCIÓN

Los anaerobios son microorganismos cuya proliferación requiere una tensión de oxígeno reducida. La mayoría son bacterias que forman parte de la flora normal de las mucosas: orofaringe, intestino y tracto genital femenino. Las infecciones anaeróbicas son casi siempre mixtas (con aerobios) porque provienen de sitios colonizados por estas bacterias. El ejemplo más evidente es el intestino grueso, donde existe una flora polimicrobiana de anaerobios y aerobios, en una proporción de 1000:1, hecho este que ha llevado a la práctica ordinaria de tratamiento con amplia cobertura ante la presencia de una infección intraabdominal.

Las infecciones anaeróbicas, generalmente se presentan en pacientes con enfermedades vasculares obstructivas, traumatismos, tumores, presencia de cuerpos extraños, estados de *shock*, uso previo de antibióticos (antibacterianos aeróbicos) y otras enfermedades que de alguna forma favorecen condiciones hipóxicas (diabetes mellitus, uremia, enfermedades crónicas y cáncer). Los gérmenes anaeróbicos que comúnmente afectan al humano se describen abreviadamente en la siguiente clasificación.

### Gérmenes grampositivos

Bacilos esporulados: *Clostridium (botulinum, tetani, perfringens o welchii y difficile)*.

Bacilos no esporulados: *Actinomyces (bovis e israeli), Eubacterium, Propionibacterium y Lactobacillus*.

Cocos anaeróbicos: *Peptostreptococcus, Peptococcus y Streptococcus microaerofílico*.

### Gérmenes gramnegativos

Bacilos: *Bacteroides (fragilis, oralis, vulgatus, thetaiotaomicron, distasonis y ovatus)*, *Prevotella* y *Fusobacterium (nucleatum y necrophorum)*.

Cocos: *Veillonella alcalescens* y *Parvula*.

A pesar de que existen cientos de anaerobios, alrededor de dos tercios de los gérmenes encontrados en la práctica médica están representados por *Bacteroides fragilis* y *melaninogenicus*, *Streptococcus microaerofilico*, *Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium perfringens* y otros cocos grampositivos. Existe un predominio del tipo de anaerobios según ciertas áreas determinadas, tales como:

*Orofaringe*: *Bacteroides melaninogenicus* (actualmente pertenece al grupo *Prevotella*), *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Clostridium* y *Streptococcus*.

*Colon*: El 99% de la flora normal del colon pertenece a los anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces* y *Clostridium perfringens*.

*Tracto urogenital femenino*: *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces israeli*, *Peptococcus* y *Streptococcus microaerofilico*.

## INFECCIONES PRODUCIDAS POR GÉRMENES ANAERÓBICOS

**Infecciones pulmonares.** Se observan frecuentemente en pacientes con alteración del estado de conciencia, lo cual favorece la broncoaspiración de contenido bucofaringeo: estado de embriaguez, anestesia general y convulsiones, así como también en trastornos de la función esofágica, aspiración de cuerpos extraños o contenido gástrico y en enfermedades pulmonares crónicas como las bronquiectasias. Otro factor favorecedor es la mala higiene dentaria debido al gran volumen de colonización. Los cuadros clínicos resaltantes son neumonía por aspiración, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y empiemas, en cuyos pacientes es notable la expectoración fétida.

**Infecciones abdominales.** Se presentan como peritonitis (localizada o generalizada) y abscesos intraabdominales, consecuencia de la contaminación peritoneal por contenido intestinal. Si proviene del colon, como la apendicitis aguda gangrenada, diverticulitis perforada, ruptura intestinal (por traumatismos,

cirugía o neoplasias) o isquemia intestinal, se consiguen coliformes, anaerobios y enterococo; con predominio de *E. coli* y *Bacteroides fragilis*; además, *Peptoestreptococo*, *Prevotella* y especies de *Fusobacterium*. Si proviene del intestino delgado o estómago predominan gérmenes aeróbicos y se agregan algunos anaerobios y *Candida*.

En nuestro medio, habitualmente no se practican cultivos para anaerobios porque se presume su existencia; tal tipo de cultivos no es costo-efectivo de manera que los laboratorios no los hacen. A lo sumo se dispone de frotis de Gram, que por el aspecto y diversidad de las bacterias visualizadas orienta hacia una infección polimicrobiana. De manera que según el tipo de infección, los clínicos predicen la posibilidad de anaerobios y, por consiguiente, les dan cobertura. Esta actitud ha disminuido las complicaciones secundarias por *Bacteroides fragilis*, cuya estructura capsular polisacárida facilita la formación de abscesos abdominales. Por el contrario, su común acompañante, *E coli*, tiende a producir bacteriemia más que focos purulentos. Sin embargo, ambos actúan en una relación sinérgica en el desarrollo de la infección.

**Infecciones ginecológicas.** El tracto genital femenino es un reservorio de anaerobios, en la proporción de 10:1 sobre los aerobios, por tanto están involucrados en entidades como salpingitis, endometritis, pelviperitonitis, abscesos tubo-ováricos y vulvovaginitis. En estos casos es frecuente encontrar un flujo vaginal fétido y gaseoso y dolor intenso a la movilización del cuello uterino al tacto genital. Se presenta por lo común en condiciones como puerperio, dispositivos intrauterinos, aborto espontáneo y provocado, parto prolongado, ruptura prematura de membranas, hemorragia postparto, cirugía ginecoblástica y radiaciones. La vaginosis bacteriana es otra infección en la que predominan los anaerobios (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Mobiluncus* y *Peptostreptococcus species*) y hay un cambio en la ecología bacteriana vaginal (reemplazo de *Lactobacillus* de la flora normal).

**Infecciones de tejidos blandos.** Se hallan frecuentemente en lugares donde hay condiciones adecuadas de anaerobiosis, por ej., compromiso de la irrigación sanguínea como en úlceras de decúbito, pies del diabético, así como también en sitios vecinos a mucosas como abscesos perirectales y orofaríngeos (periodontales y radiculares). Hay 2 tipos de infección graves y que están relacionadas con la mucosa oral: *angina de Ludwig*, infección periodontal con celulitis submandibular que produce dolor, trismo, desplazamiento posterosuperior de la lengua, disfagia y disnea, y que a veces amerita traqueostomía, y el *síndrome de Lemierre* producido por *F. necrophorum*, que

es una infección del compartimiento posterior del espacio faríngeo lateral con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna. Este microorganismo posee una potente toxina, responsable fundamental del proceso patogénico.

Una infección, también severa pero cercana a la mucosa genitourinaria y anal, es la *gangrena de Fournier*; una fascitis necrotizante del área perineal frecuente en pacientes diabéticos. Otra afección con componente anaeróbico es la ocasionada por mordeduras de animales o humanos, o por abscesos cerebrales producto de bacteriemias provenientes de un foco con predominio de anaerobios.

**Compartimientos óseos.** Aunque los anaerobios cumplen un papel poco relevante en el tejido óseo, se describen casos de osteomielitis por contigüidad a úlceras cutáneas como el pie diabético. También en casos de sinusitis, mastoiditis y otitis media, sobre todo en procesos crónicos.

### CARACTERÍSTICAS QUE ORIENTAN A UNA INFECCIÓN ANAERÓBICA

1. Localización de la infección en las proximidades de una superficie mucosa
2. La zona comprometida presenta secreción de olor fétido, tejido necrótico con gangrena, presencia de gas y formación de pseudomembranas, además de coloración negruzca (*Prevotella melaninogenica*) o formación de gránulos amarillos (*Actinomyces*).
3. Donde hay compromiso vascular
4. Uso intenso e indiscriminado de antibióticos de “amplio espectro” que eliminan aerobios y favorecen la proliferación de gérmenes anaeróbicos
5. Falla de respuesta a los antimicrobianos aeróbicos
6. Infecciones en que la tinción de Gram revela diferentes morfología, tamaño y coloración de bacterias
7. Cultivo negativo sin que se explique por uso previo de antibióticos, sobre todo si se observan bacterias en la coloración de Gram.
8. Pus estéril.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección intraabdominal, ejemplo más obvio de infección mixta (aerobia y anaerobia), depende de si esta es simple o complicada.

En el primer caso está restringida a un solo órgano y no se extiende al peritoneo; su tratamiento puede ser quirúrgico o con antibióticos; si se hace la cirugía, los antimicrobianos se emplean por poco tiempo (3 a 5 días). Los pacientes con diverticulitis del colon se tratan generalmente solo con antibióticos. Es oportuno recordar que la colitis pseudomembranosa, infección por el anaerobio *Clostridium difficile*, se trata con metronidazol o vancomicina.

Los pacientes complicados con peritonitis focalizada o generalizada requieren lo que se ha llamado *control del origen* (eliminar la causa) asociado a los antimicrobianos. Es entonces necesario el drenaje de abscesos, el desbridamiento del tejido necrótico y las fasciotomías, procedimientos estos que mejoran la irrigación sanguínea y oxigenan las áreas comprometidas; a veces es imprescindible la cirugía extensa y la amputación de miembros. Habitualmente se inicia tratamiento empírico con antibióticos que cubran infecciones polimicrobianas sin necesidad de cubrir rutinariamente enterococo, según las “Pautas de la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)”. La regla es usar cirugía y antibióticos simultáneos y, preferiblemente, iniciar primero los medicamentos, como sucede en la apendicitis aguda, para reducir la frecuencia de complicaciones postquirúrgicas, por supuesto, sin retrasar la cirugía.

Actualmente hay una serie de antibióticos de extraordinario valor contra los gérmenes anaeróbicos: metronidazol, clindamicina, penicilina G, algunas de las cefalosporinas y los carbapenémicos. También la tigeciclina y una fluoroquinolona con propiedad antianaeróbica como la moxifloxacina. Debe quedar claro que cuando se emplea un antianaeróbico, como metronidazol o clindamicina, este debe ir acompañado de antibióticos contra aeróbicos.

**Metronidazol.** Es un nitroimidazol muy efectivo contra la mayoría de bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas, excepto contra muchos estreptococos anaerobios como *P. acnes* y *Actinomyces*. Su actividad incluye *Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori*, así como también contra un grupo de protozoarios anaeróbicos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*). Ejerce su efecto bactericida mediante la reducción del grupo nitro del metronidazol (2-metil-5-nitro-imidazol), que se lleva a cabo en el interior del microorganismo; la forma activa, reducida, distorsiona la estructura helicoidal del DNA y como consecuencia se inhibe la síntesis del ácido nucleico bacteriano. El tinidazol y ornidazol, de estructura química semejante al metronidazol, son una alternativa para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas.

El metronidazol se absorbe casi por completo en el tubo digestivo, no es mayormente interferido por los alimentos; el pico sérico máximo se alcanza en 1 a 3 horas postingesta. La sobrevida sérica varía entre 7 a 9 horas; la mayor parte se metaboliza en el hígado por conjugación con el ácido glucurónico, algunos de cuyos metabolitos tienen actividad antibacteriana. Debido a que es de bajo peso molecular y se une escasamente a proteínas plasmáticas, se difunde fácilmente a todos los tejidos y humores del organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, por lo que se debe evitar en el primer trimestre del embarazo. Alcanza concentraciones satisfactorias en empiemas, absceso hepático, vesícula, vías biliares, absceso cerebral, osteomielitis, secreciones vaginales, infecciones del miometrio y trompas de Falopio. El 15% se excreta sin modificaciones por la orina y el 14% por las heces; además, se elimina con la hemodiálisis. Sus efectos colaterales son bajos y de poca severidad, por ej., gusto metálico, glositis, estomatitis, candidiasis orofaríngea, náuseas y vómitos. Excepcionalmente puede producir colitis pseudomembranosa por sí misma, a pesar de que es el tratamiento de elección para infección por *Clostridium difficile*, generada por otros tipos de antimicrobianos. Tiene “efecto disulfirán” similar a cuando se combina con ingesta alcohólica y potencia la acción anticoagulante de la warfarina sódica. A dosis altas ocasiona polineuropatía sensitiva con parestesias, ataxia, incoordinación motora y, esporádicamente, encefalopatía y convulsiones.

Es una de las pocas drogas bactericidas contra anaerobios; se puede asociar a la penicilina en casos de abscesos cerebrales, endocarditis y en infecciones anaeróbicas graves cuando se requiera un efecto sinérgico y rápido. La dosis es de 1 g EV inicial; luego, 500 mg cada 8 horas. Aunque puede usarse la vía oral se prefiere la parenteral en pacientes críticos. La dosificación del metronidazol en la insuficiencia renal no se modifica, a no ser que la depuración de creatinina caiga por debajo de 10 ml/minuto. Por el contrario, en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe reducirse. En cuanto al tinidazol, su más cercano similar es de 800 mg EV de inicio, seguido de 800 mg EV al día o dividida cada 12 horas, hasta poder usar la vía oral.

**Clindamicina.** La clindamicina es un derivado clorado de la lincomicina aislado del *Streptomyces lincolnensis*. Es eficaz contra la mayoría de los anaerobios de importancia clínica, particularmente contra *Bacteroides fragilis*, aunque se ha descrito hasta un 25% de cepas resistentes por el desarrollo de plásmidos. Son bacteriostáticos que se conjugan exclusivamente a la subunidad 50-S de los ribosomas y suprimen la síntesis de proteínas de las bacterias.

Actúa en el mismo sitio que los macrólidos y el cloranfenicol, aunque no están estructuralmente relacionados. La clindamicina se absorbe casi por completo en el tubo digestivo, y no es interferida por los alimentos. El clorhidrato se absorbe mejor que el palmitato, y para la vía parenteral se emplea el fosfato de clindamicina. La sobrevida oral es de 2 a 8 horas; la mayor parte del fármaco es metabolizado por el hígado y los metabolitos se eliminan por el riñón y las heces. La vida media de la droga no se modifica con alteraciones leves a moderadas de la función renal, pero se debe prolongar en casos de insuficiencia renal severa. La concentración sérica se eleva cuando existe deterioro de la función hepática, por lo que se debe reducir la dosis. El 10% del medicamento se excreta sin modificaciones por la orina y no se elimina por diálisis.

La clindamicina llega en concentraciones adecuadas a diferentes tejidos y humores del organismo: aparato respiratorio, líquido pleural y ascítico, tejidos blandos, próstata, apéndice cecal, huesos y articulaciones. En el hígado y vías biliares alcanza concentraciones 2 a 3 veces mayores que en el suero. No atraviesa la barrera hematoencefálica ni el globo ocular. Uno de los problemas más importantes es el riesgo de producir colitis pseudomembranosa, caracterizada por fiebre, dolor abdominal y diarrea con moco y sangre. Se debe a proliferación de *Clostridium difficile* en el colon. Sin embargo, afortunadamente, este tipo de complicación es relativamente infrecuente en Venezuela. Se trata con metronidazol (250 a 500 mg VO cada 6 horas por 7 a 15 días) o con vancomicina. Otros efectos colaterales son erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, granulocitopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, reacciones anafilácticas, tromboflebitis local y elevación discreta de la ALT-GPT y la fosfatasa alcalina.

La clindamicina es un antibiótico útil en el tratamiento de la mayoría de las infecciones anaeróbicas, con excepción de infecciones del SNC, el globo ocular y el endocardio porque no es bactericida y por su escasa penetración en estas áreas. Es útil contra *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces* spp. y *Propionibacterium* spp. *S. pneumoniae*, *S. viridans* spp, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* y un alto porcentaje de *Bacteroides*. Además, tiene un moderado efecto sobre otros microorganismos, tales como *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* y *Pneumocystis jirovecii*. Por eso tiene indicación en una variedad de condiciones clínicas de las cuales estos gérmenes son responsables, como, por ej., para neumonía neumocócica, absceso pulmonar, abscesos intraabdominales, peritonitis, encefalitis por *Toxoplasma gondii*, malaria y neumonía por *Pneumocystis*. La dosis depende de la vía de

administración y la severidad de la enfermedad. En casos leves el clorhidrato de clindamicina, 150 a 300 mg VO cada 6 horas, y en casos graves el fosfato de clindamicina, 600 a 900 mg EV cada 8 horas, asociado a los aminoglucósidos o fluoroquinolonas por la naturaleza polimicrobiana de las infecciones intraabdominales. En la toxoplasmosis se combina con pirimetamina y en el paludismo con primaquina para lograr un efecto sinérgico. Debido a su potencial efecto de disminuir la producción de toxinas tiene particular indicación en toxiinfecciones como el síndrome de *shock* tóxico por *Streptococcus* grupo A y en afecciones por *Clostridium perfringens*, los cuales se tratan asociados a la penicilina.

**Cloranfenicol.** Tiene una efectividad restringida, además del significativo riesgo de las reacciones adversas hematológicas. Su indicación podría estar reducida como alternativa en casos de fiebre tifoidea, enfermedades rickettsiales o en meningitis a *Haemophilus influenzae* resistente a otros compuestos.

**Penicilina.** La penicilina G (cristalina) es la droga de elección contra la mayoría de los anaerobios no productores de *betalactamasas*. Es muy efectiva contra gérmenes de la flora orofaríngea *Fusobacterium nucleatum* y *Peptoestreptococcus*, razón por la cual se emplea en el tratamiento de las infecciones anaeróbicas por encima del diafragma. Aparte del grupo *Bacteroides fragilis*, otros gramnegativos han incrementado su resistencia, entre ellos *Prevotella pigmentada* y *Porphyromonas species*, *P bivia*, *P disiens*, *Bilophilawadsworthia* y *Bacteroides splanchnicus*. La combinación de inhibidores de *betalactamasas* (clavulánico, sulbactam, tazobactam) con antibióticos betalactámicos (ampicilina, amoxicilina, piperacilina) puede tener actividad contra estos gérmenes productores de *betalactamasas*.

La penicilina G no debe usarse como medicamento único (siempre combinarlo con el metronidazol) en el tratamiento de las infecciones severas por anaerobios como absceso cerebral e infecciones pleuropulmonares con el fin de dar amplia cobertura para todos los anaerobios. También en tejidos blandos, particularmente en infecciones por *Clostridium perfringens*. La dosis promedio en infecciones por anaerobios es de 20 a 24 millones EV diarias; en pacientes con insuficiencia renal, la dosis es de 3 millones al inicio seguida de 1.5 millones EV cada 8 a 12 horas.

**Cefalosporinas.** Las más recomendadas son las cefalosporinas de segunda generación como la cefoxitina, el cefotetán (aunque realmente son cefamicinas producidas por *Streptomyces no por cephalosporium*) y las de tercera generación (ceftizoxima). Estos antibióticos son útiles en infecciones mixtas, pero poco efectivos contra *Bacteroides fragilis* y *Clostridium spp.*, por tanto no deberían

usarse solas en pacientes gravemente enfermos. Como todas las cefalosporinas, pueden producir hipersensibilidad y colitis pseudomembranosa.

## OTROS ANTIBIÓTICOS

*Carbapenémicos* (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem). Pertenecen al grupo de los betalactámicos; pueden emplearse como monoterapia por su espectro de acción (antiaeróbica y antianaeróbica). Los más utilizados son el imipenem y el meropenem. Ambos pueden ser usados en infusión continua, sobre todo en casos severos.

*Tigeciclina*. Es una glicilglicina (tetraciclino similar) también de amplio espectro, y tiene la aprobación por la FDA como agente único para infecciones intraabdominales.

*Moxifloxacin*. Tiene acción contra *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides thetaiotaomicron*. Se puede usar como agente único por su efectividad sobre amplia gama de bacterias (grampositivas y gramnegativas). Probablemente, su mayor uso sea en infecciones respiratorias e intraabdominales adquiridas en la comunidad.

La resistencia a los gérmenes anaeróbicos varía según la región y depende de las mismas variables que afectan la resistencia a los microorganismos aeróbicos. Sin embargo, debido a lo anteriormente referido, es más difícil demostrar la resistencia bacteriana anaeróbica. La mayor pérdida de sensibilidad es para la clindamicina, la cefoxitina y el cefotetán. El grupo *B. fragilis*, sin embargo, es uniformemente sensible al metronidazol, el cloranfenicol y los carbapenémicos.

Hay una terapia adyuvante, la oxigenoterapia hiperbárica, que es atractiva pero sin comprobada efectividad. Puede utilizarse en casos difíciles y con poca respuesta al tratamiento convencional de antibióticos y de resección de todo material necrótico.

## REFERENCIAS

- BARLETT JG. An update on mixed aerobic and anaerobic infections. *Adv Stud in Med.* 2002; 2(4):104109.
- BROOK I. Microbiology and management of abdominal infections. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:2585-9.

- DEBAST SB, BAUER MP, KUIJPER EJ. On behalf of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2013. doi:10.1111/1469-0691.12418.
- LOFMARK S, EDLUNG C, NORD CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis*. 2010; (50 Supplement 1): S16-S23.
- NAGY E. Anaerobic infections: update on treatment considerations. *Drugs*. 2010; 70:841-58.
- SARTELLIM, CATENA F, COCCOLINI I, PINNA AD. Antimicrobial management of intraabdominal infections. Literature's guidelines. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(9): 865-871.
- SNYDMAN DR, JACOBUS NV, McDERMOTT LA, ET AL. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2010; 50 Suppl 1: S26-33.
- SOLOMKIN JS ET AL. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 133.

## FIEBRE TIFOIDEA

Francia Moy

### INTRODUCCIÓN

La fiebre tifoidea o “fiebre entérica” es una enfermedad infectocontagiosa producida en nuestro medio por *Salmonella typhi*, bacilo gramnegativo móvil flagelado, no esporulado ni encapsulado, anaerobio facultativo y perteneciente a la familia de las *Enterobacteriaceae*. Sin embargo, en ocasiones puede ser producida por *Salmonella paratyphi* (serotipos *A*, *B* y *C*) y *S. choleraesuis*, que originan una enfermedad indistinguible clínicamente de la fiebre tifoidea. El hombre es el único reservorio de *S. typhi*, bien sea como enfermo, convaleciente o portador sano crónico. El hecho de que estas bacterias puedan soportar la congelación o desecación aumenta la posibilidad de su propagación por medio del hielo, polvo y alimentos. La enfermedad prevalece donde las condiciones sanitarias son desfavorables.

La fiebre tifoidea tiene un período de incubación de 3 a 21 días tras la ingestión de alimentos o agua contaminados, y la transmisión directa persona a persona por la ruta fecal-oral es infrecuente. Los bacilos llegan al intestino delgado, donde se multiplican, son fagocitados por los macrófagos, penetran los vasos linfáticos y son llevados a la corriente sanguínea. Posteriormente colonizan el sistema fagocítico mononuclear del intestino delgado (placas de Peyer) y la vesícula biliar, en donde siguen multiplicándose y generan una bacteriemia continua. Es típica la hiperplasia de las placas de Peyer con necrosis y descamación del epitelio que las recubre con formación de úlceras. Puede haber hemorragias o perforación, ya que la lesión inflamatoria penetra hasta la muscular y serosa del intestino. En los primeros días de la infección, los bacilos son detectados en la sangre y médula ósea, y durante la tercera o cuarta semana en las heces porque el bacilo se elimina por los líquidos biológicos (bilis, orina y heces). Después de la tercera semana se desarrolla la hipersensibilidad tardía con aparición de títulos elevados de aglutininas contra los antígenos somáticos

de polisacáridos, la proteína flagelar H y el antígeno somático O y el capsular Vi de la *S. typhi*.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más notable de esta enfermedad es la fiebre continua de 39° a 40°C, precedida de escalofríos y sudoración. Es frecuente también la cefalea generalizada y el dolor abdominal. Cuando el dolor del abdomen es intenso, con signos de peritonitis, es necesario descartar una perforación intestinal, generalmente del íleon terminal. Otros síntomas son diarrea o estreñimiento, tos seca, dolor de garganta, debilidad, anorexia y pérdida de peso. Menos constantes son epistaxis, y manifestaciones neuropsiquiátricas como desorientación, delirio y estupor o “coma vigil”.

Al examen físico puede observarse bradicardia relativa, aun con fiebre (disociación pulso-temperatura), distensión abdominal, hepatoesplenomegalia dolorosa y en ocasiones se produce necrosis hepatocelular con ictericia. En la primera semana se puede observar en el 30% de los pacientes un exantema máculopapuloso (roséola tifoídica); las lesiones tienen entre 2 a 5 mm de diámetro, asalmonadas, palidecen con la presión, aparecen en brotes en la parte inferior del tórax y abdomen y duran 2 a 3 días sin dejar secuelas. Las *Salmonellas* pueden ser cultivadas en las biopsias de estas lesiones. Algunas enfermedades pueden producir un cuadro infeccioso-tóxico que se confunde frecuentemente con la fiebre tifoidea, tales como enfermedades virales, brucelosis, TBC miliar, paludismo, mononucleosis infecciosa, neumonías atípicas y fiebre reumática.

Cuando el cuadro clínico es severo y no se diagnostica a tiempo se pueden producir hemorragias y perforación intestinal por erosión de las placas de Peyer en la tercera y cuarta semana, generalmente en los últimos 60 cm del íleon. Igualmente, durante el curso de la enfermedad pueden aparecer complicaciones, sobre todo en pacientes en quienes se ha retrasado el inicio del tratamiento e inmunosuprimidos, tales como colecistitis necrotizante, meningitis, endocarditis, miocarditis, pericarditis, abscesos hepáticos y esplénicos, hepatitis, pancreatitis, nefritis, parotiditis, osteoartritis, neumonitis, orquitis, tromboflebitis profunda, anemia hemolítica y CID.

Aunque en la gran mayoría de los pacientes tratados por fiebre tifoidea desaparece la infección, un 3% permanece como portador biliar crónico asintomático (portador sano), sobre todo si padece litiasis vesicular. Estos pacientes siguen eliminando bacilos en las heces por años, o de por vida, a no ser que sean tratados enérgicamente con un ciclo de antibióticos o una colecistectomía.

## DIAGNÓSTICO

Se debe pensar en esta enfermedad ante cualquier proceso febril persistente, generalmente sin síntomas ni signos de localización, con alteración del estado general o cuadro tóxico. El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de la bacteria; los cultivos de sangre y médula ósea resultan positivos durante la primera y segunda semana. El mielocultivo puede dar resultados positivos, aun con el uso previo de antibióticos (de entre 55 y 90%). El coprocultivo tiene valor a partir de la tercera o cuarta semana; sin embargo, durante la segunda semana se puede encontrar sangre oculta y leucocitos mononucleares en las heces.

La clásica prueba de Widal detecta aglutininas contra los antígenos somáticos O y flagelar H, y aun cuando no son específicos, los antígenos O son más sugestivos de la enfermedad. Un aumento progresivo de los títulos desde la primera a la quinta semana de iniciada la enfermedad de hasta 4 veces el valor basal o títulos iniciales de 1:160 para el antígeno O, en ausencia de inmunización previa, sugieren el diagnóstico. Debido a la limitada especificidad de la prueba de Widal, actualmente se usan las pruebas ELISA y medición de los anticuerpos séricos (IgM, IgG e IgA) contra *Salmonella*; con cuyos exámenes se detecta un alto porcentaje de pacientes, inclusive en etapas tempranas o tardías de la enfermedad.

La hematología revela frecuentemente una leucopenia inferior a  $5 \times 10^9/L$  con neutropenia, anemia normocítica normocrómica y, a veces, trombocitopenia. El hallazgo de una leucocitosis debe hacer pensar en una complicación, especialmente la producción de abscesos. Las enzimas musculares y pruebas de función hepática pueden estar alteradas (aumento de la CK-T, bilirrubina fosfatasa alcalina, aminotransferasas y LDH).

## TRATAMIENTO

El tratamiento actual de elección para la fiebre tifoidea son las fluoroquinolonas: ciprofloxacina, 400 mg EV BID o 750 mg VO BID o levofloxacina, 750 mg EV OD por 7 a 10 días; como alternativa, para cepas resistentes, ceftriaxona, 1 g EV cada 12 horas por 10 a 14 días o azitromicina a la dosis de 1 g VO día durante 5-6 días. Estas tienen la ventaja de que dejan menos portadores crónicos en comparación con los demás antibióticos. Otras alternativas son el trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg C/12h VO por 7-14 días o amoxicilina, 1 g C/8h VO por 14 días. Cuando las condiciones del paciente son críticas se recomienda el uso de cloranfenicol, 500 mg VO o EV

cada 6 horas por 14 días, más dexametasona, 3 mg/kg como dosis inicial y luego 1 mg/kg cada 6 horas hasta completar 8 dosis.

Para el estado de portador sano crónico se recomienda la ampicilina, 6 g VO diarios divididos cada 6 horas por 6 semanas, o la amoxicilina, 2 a 3 g VO diarios repartidos cada 8 horas por el mismo período de tiempo. También se ha empleado con mucho éxito ciprofloxacina y TMP-SMX a la dosis mencionada por 4 semanas y la colecistectomía.

Para la profilaxis en zonas endémicas se han usado dos vacunas para prevenir la fiebre tifoidea. 1) Vacuna oral preparada con gérmenes vivos atenuados, la cual emplea el mutante Ty21a de *S. Typhi*; se administra los días 1, 3, 5 y 7 con refuerzos cada 5 años. 2) Vacuna antitífica de polisacárido Vi de la cápsula bacteriana, que se administra en una dosis única IM con un refuerzo cada 2 años y proporciona una protección del 50 al 70% durante 2 a 3 años.

## REFERENCIAS

- COHEN JI ET AL. Extra-intestinal manifestations of Salmonella infections. *Medicine*. 1987; 66: 349.
- LYNCH MF ET AL. Typhoid fever in the United States, 1990-2006. *JAMA*. 2009; 302: 859.
- MASKEY AP ET AL. Salmonella enteric serovar Paratyphi A and S. enterica serovar Typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1247.
- MEDICAL LETTER. The choice of antimicrobial drugs. *Med Lett Drug Ther* 2001; 43: 6978
- OHL M, MILLER S. Salmonella: A model for bacterial pathogenesis. *Annu Rev Med*. 2001; 52: 259.
- STEINBERG EB ET AL. Typhoid fever in travelers: Who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 186.
- THAVER D ET AL. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* CD004530, 2008.

## MENINGITIS INFECCIOSA

José Cedeño Morales  
José Agustín Caraballo

### INTRODUCCIÓN

La meningitis infecciosa es una infección de las leptomeninges (piamadre y aracnoides) por bacterias, virus, hongos, bacilo tuberculoso y espiroquetas, y de ahí se puede propagar a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) por el espacio subaracnoideo a cualquier área del SNC (ventrículos, cerebro, médula espinal, pares craneales y nervios raquídeos). La meningitis se puede desencadenar a través de dos mecanismos: 1) por *invasión hematológica* de focos infecciosos primarios: rinofaringe, vías urinarias, pulmón o cualquier otro órgano infectado; o 2) por *contigüidad de focos vecinos*: otitis, mastoiditis, sinusitis, osteomielitis de los huesos del cráneo, traumatismos craneoencefálicos (fractura de la base del cráneo), procedimientos neuroquirúrgicos y lesiones cutáneomucosas como la celulitis periorbitaria. La invasión hematológica (80% a 90% de los casos) generalmente es producida por un solo germen, bien sea *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenza* o *Listeria monocytogenes*, mientras que la infección por contigüidad (10% a 20%) puede ser polimicrobiana, gramnegativos: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Salmonellas* y *Shigellas*; grampositivos: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* y gérmenes anaeróbicos como *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* y *Streptococcus microaerófilico*. *N. meningitidis* es la única causa importante de meningitis bacteriana epidémica. Otra puerta de entrada para meningitis es a través de la punción lumbar, como la meningitis observada por inyección de esteroides en el espacio epidural por hongos del medio ambiente.

La frecuencia de los gérmenes ha cambiado debido a la inmunización por vacunas para el *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. En cuanto a las causas virales permanecen estables; mayormente producidas por enterovirus (echovirus, coxsackie), polio, adenovirus, Herpes simple-2, varicella-zoster virus, influenza A y B, HIV, coriomeningitis linfocítica y Epstein-Barr.

La meningitis por *H. influenzae* tipo B es más frecuente en jóvenes por encima de 15 años de edad. *N. meningitidis* es común en niños y adultos jóvenes. *S. pneumoniae* en jóvenes y mayores de 30 años y *L. monocytogenes* en neonatos, mayores de 55 años, pacientes con SIDA e inmunosuprimidos. Un 80% de la meningitis en el adulto es causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *L. monocytogenes*. Actualmente, la mortalidad promedio de la meningitis es del 20% a pesar del avance de la antibioticoterapia. Sin embargo, la meningitis por gérmenes gramnegativos y estafilococos tiene una mortalidad del 70% y generalmente es intrahospitalaria; se observa en lactantes, ancianos, pacientes que han presentado fracturas abiertas del cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos (cirugía, *shunts* ventrículo-peritoneal), pacientes debilitados, asplenia, tras punciones lumbares y en sepsis.

Los virus más frecuentes son enterovirus, el cual representa el 90% de los casos en los cuales se aísla un patógeno. El virus de la parotiditis es causa frecuente de meningitis aséptica en pacientes no inmunizados. Es importante resaltar que solo un 50% de los casos se presenta con inflamación de las glándulas parótidas, y que el sexo masculino supera al femenino en una relación de 5 a 1. Además, en ocasiones se ha relacionado con la aplicación de la vacuna. En orden de frecuencia le sigue el virus Herpes simple (tipo 1 y 2, *varicela-zoster*; citomegalovirus, *Epstein-Barr* y Herpesvirus 6, 7 y 8). Otros virus incluyen los arbovirus (aunque su mayor presentación es la encefalitis) y el VIH, que pasa a las meninges tempranamente y persiste en el SNC, en donde generalmente se mantiene silente sin evidencias de manifestaciones meníngeas.

La severidad y el mal pronóstico de la meningitis están asociados con el deterioro del estado de conciencia, edades extremas de la vida, alcoholismo, diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedades malignas y uso de drogas inmunosupresoras.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas habituales de la meningitis son poco características en las edades extremas de la vida (lactantes y senilidad). En

el adulto, la triada clásica (fiebre, cefalea y rigidez de nuca) solo se presenta en un 44% de las veces, por lo que debe haber un alto índice de sospecha para poder detectar todos los casos de meningitis. Otros síntomas incluyen vómitos, irritabilidad, fotofobia, raquialgia, confusión mental, delirio, letargia, convulsiones y coma. En la causa viral pueden aparecer síntomas premonitorios como náuseas, vómitos, malestar general o anorexia.

El examen físico evidencia rigidez de nuca en el 80% de los pacientes, además de otras manifestaciones como fiebre, alteración del estado de la conciencia e, infrecuentemente, convulsiones (por irritación cortical, empiema, ACV o trombosis venosa). El examen físico revela el signo de Brudzinski (flexión del muslo cuando se intenta flexionar el cuello) y el signo de Kernig (dolor en la pantorrilla y la región lumbar al tratar de levantar y extenderla pierna). La posición en “gatillo”, observada en niños es poco frecuente en el adulto. En caso de meningitis meningocócica puede presentarse un síndrome purpúrico, principalmente en las extremidades inferiores, caracterizado por máculas eritematosas que evolucionan rápidamente a una fase petequeal y manchas purpúricas, con una necrosis gris-metálica en el centro y, finalmente, insuficiencia suprarrenal aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La meningitis por *H. influenzae* puede presentar ataxia y laberintitis.

La meningitis viral, de evolución aguda y benigna, se caracteriza por fiebre, astenia, mialgias, exantema morbiliforme, conjuntivitis y pleurodinia. La meningitis tuberculosa y micótica (*Cryptococcus* y *Coccidoides*), de evolución subaguda y tórpida, produce papiledema, movimientos extrapiramidales, focalidad neurológica, y por ser de localización basilar afecta los pares craneales (III, IV, V, VI y VII). La meningitis infecciosa debe diferenciarse de la hemorragia subaracnoidea porque esta se presenta con una cefalea de aparición brusca, deterioro de la conciencia, irritación meníngea, ausencia de fiebre y sangre en el espacio subaracnoideo demostrada en el LCR y TC cerebral.

Las complicaciones más frecuentes de las meningitis bacteriana son empiemas o derrames subdurales, edema cerebral con hipertensión endocraneana, trombosis de los senos venosos, absceso cerebral, hidrocefalia hipertensiva de naturaleza obstructiva, parálisis de los pares craneales (IV, VI y VIII) y signos de focalidad neurológica. Las secuelas más notables son epilepsia, deterioro intelectual, déficit motor, trastornos del lenguaje, déficit de la visión, sordera, insomnio, cambios de la personalidad y demencia.

## DIAGNÓSTICO

Edad, condiciones del huésped, inmunocompromiso, anomalías congénitas (mielomeningocele), intervenciones neuroquirúrgicas, traumatismos craneales, fístula (ORL y raquídea) son factores que orientan hacia las causas más probables de meningitis, así como también el tiempo de evolución de los síntomas; por ej., menos de 1 día de evolución casi siempre habla en favor de meningitis aguda bacteriana; si está entre 1 a 7 días se trata de una forma subaguda y más de 1 semana hace pensar en meningitis crónica de causa tuberculosa, sifilítica, micótica y, ocasionalmente, originada por algunos virus. La parte epidemiológica también ayuda en este sentido, por ej., una persona que se afecte después del contacto con un paciente que presente síntomas similares debe levantar la sospecha viral o de meningococo. Antecedentes de viajes a zonas de alta prevalencia de micosis e historia de ciertas exposiciones a roedores sugiere coriomeningitis linfocítica viral y leptospirosis; si son animales de granja (vacas, cerdos) o de ingesta de leche no pasteurizada sugiere *Brucellas* o *Listeria monocitogenes*.

El examen físico puede revelar hipertensión arterial con bradicardia como manifestación inespecífica de hipertensión endocraneana. La presencia de exantema, conjuntivitis, pericarditis y pleurodinia se observa en casos de infección viral. Petequias y otras manifestaciones hemorrágicas en meningococemia se dan menos frecuentemente por *H. influenza* y *S. aureus*. El hallazgo de rinoorraquia o de otorraquia obliga a descartar fístula de LCR y, en consecuencia, *S. pneumoniae* es el agente más probable; presencia de soplos cardíacos en meningitis secundaria a endocarditis; de hepatoesplenomegalia y de linfadenopatías en síndrome de mononucleosis infecciosa (*Epstein Barr*, CMV, VIH) o en histoplasmosis.

El análisis minucioso del LCR a través de la punción lumbar (PL) es la “prueba de oro” para confirmar el diagnóstico de una meningitis. Es importante recordar algunas normas sobre la PL.

1. Practicar un fondo de ojo previo para descartar un papiledema como signo de hipertensión endocraneana.
2. Usar una aguja fina (Nº 20 a 22) para evitar la salida brusca de LCR
3. Medir las presiones de apertura y cierre. En caso de hipertensión endocraneana con una presión de apertura mayor de 180 mm de agua se debe obtener solo 1 a 5 ml para evitar descompresión súbita y herniación del cerebro.

4. Recolectar 3 tubos de ensayo con 2 o 3 ml de LCR, cada uno debidamente enumerado del 1 al 3. En caso de obtener un líquido sanguinolento hay que descartar si es de origen traumático, en cuyo caso debe observarse el aclaramiento progresivo del líquido, al igual que de recuento eritrocitario en los tubos 2 y 3; de lo contrario se trataría de una hemorragia cerebral, en la cual también se observan glóbulos rojos crenados, sobre todo si es un sangramiento reciente.
5. Analizar exhaustivamente el LCR desde el punto de vista microbiológico y citoquímico.
  - a. Coloración de Gram. Se usa con la finalidad de hacer una orientación rápida del agente etiológico. Cuando existe la sospecha de tuberculosis, practicar la coloración de Ziehl-Neelsen, y si es micosis, con tinta china o Grocott. Las coloraciones iniciales del LCR orientan el diagnóstico en un 80% de los pacientes, pero se reduce a un 50% si se han administrado antibióticos previamente.
  - b. Cultivo estándar del LCR, pero cuando se sospecha la etiología tuberculosa se recurre a cultivos para BK en medio de Lowenstein e inoculación en el cobayo (si es posible) y de micosis, cultivos en medio de Sabouraud.
  - c. El estudio citoquímico del LCR es importante para hacer la orientación inicial de los diferentes tipos de meningitis. Sin embargo, en algunas situaciones, tal estudio es difícil de analizar: meningitis en etapa temprana o avanzada, cuando ha habido tratamiento previo con antibióticos, cuando la muestra no es tomada con normas de seguridad o el análisis es efectuado por personal poco entrenado. De hecho, es frecuente encontrar un patrón de meningitis linfocitaria en el inicio de una meningitis bacteriana, sobre todo cuando es parcialmente tratada con antibióticos; por el contrario, en el comienzo de una meningitis viral puede haber predominio de polimorfonucleares; de igual manera se confunde el estudio del LCR de las meningitis virales con la tuberculosa, sifilítica y micótica. La glucorraquia, normalmente es 50% de la glicemia (razón por la que se debe solicitar simultáneamente una glicemia sanguínea). Un diagnóstico casi inequívoco de meningitis bacteriana tiene un cociente de glucosa en el LCR/glicemia < de 0.40; proteínas > de 100 mg%, más de 100 leucocitos por mm<sup>3</sup> con más de 60% de neutrófilos y lactato > de 4 mmol/L. La actividad de la adenosina desaminasa > de 7 IU/L es útil para el diagnóstico de TBC.

6. Estudio inmunológico del LCR. Mediante la prueba de aglutinación con látex se pueden detectar los antígenos en el LCR de pacientes con meningitis por diferentes tipos de microorganismos: *H. influenzae* tipo B, meningococos serogrupos A, B, C, Y neumococos. El *lisado de limulus* es positivo en la meningitis por gramnegativos. El VDRL y el FTA-ABS para la meningitis sífilítica. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ofrece una gran ayuda para el diagnóstico etiológico precoz de la meningitis viral, tuberculosa y micótica.
7. Cultivos. En vista de que cerca del 50% de los pacientes con meningitis presenta bacteriemia, es valiosa la práctica del hemocultivo en forma sistemática; igualmente se debe insistir en cultivar secreciones y líquidos que puedan ser fuente de origen de la meningitis.
8. Estudios de imágenes. Practicar radiografías del tórax, senos paranasales y cráneo lo más pronto posible tras la admisión del paciente para detectar procesos infecciosos y fracturas del cráneo. La TC es útil para descartar edema cerebral, hidrocefalia, abscesos y empiemas, así como la angioTC y la angioRM con fase venosa para detectar trombosis de los senos venosos cerebrales. Hay algunos factores que pueden ayudar a discernir cual paciente con meningitis requiere una TC cerebral. Estos son: 1) Inmunocomprometidos (VIH-SIDA, terapia inmunosupresora, trasplante), 2) historia de enfermedades del SNC, 3) convulsiones recientes (una semana antes de la presentación) y 4) anomalías en el examen neurológico. En estos casos debe iniciarse la terapia empírica con antibióticos antes de estos estudios como si se tratara de una meningitis aguda. En los de evolución subaguda o crónica hay mayor tiempo para cualquier examen complementario. Incluso en casos dudosos de causa viral o bacteriana es posible un período de observación cuidadosa (8 a 12 horas) y repetir la punción lumbar para evaluar el comportamiento del LCR; de pasar a un predominio de linfocitos manteniendo una glucorraquia normal en un paciente que no luce deteriorado, muy probablemente se trata de una etiología no bacteriana.

En la tabla 74 se ilustra el patrón de los diferentes tipos de meningitis frecuentemente observadas en nuestro medio; en todo caso, el juicio clínico sobre cada paciente en particular privará definitivamente en el diagnóstico.

9. Exámenes complementarios: hemocultivo, urocultivo, hematología básica, glicemia, creatinina, electrolitos.

TABLA 74. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE MENINGITIS

	Glucosa mg/dl	Proteínas mg/dl	Predominio celular	Aspecto	Presión mm Hg	Cloruros
<b>Normal</b>	50%de la glicemia	20-40	Linfocitos y monocitos < 5%	Agua de roca	70-180	120-130 mEq/L o 600 mg%
<b>Bacteriana</b>	< de 35	80-500	PMN >100	Turbio	↑↑	N
<b>Viral</b>	N	40-80	Linfocitos>100**	Claro	↑	N
<b>Tuberculosa</b>	N o baja	300-400	Linfocitos 100-1000	Película sobrenadante	↑↑	Bajos
<b>Micótica</b>	N	130-150	< 500 linfocitos	Claro	↑↑	N

PMN=polimorfonucleares  
N= normal  
↑ = Aumentada  
↑↑=Muy aumentada  
\*\* En el inicio del proceso pueden predominar los neutrófilos PMN

## TRATAMIENTO

El tratamiento de elección y el éxito dependen de la prontitud del diagnóstico, la identificación del germen y el inicio del antibiótico (ideal en la primera hora del ingreso). Esto es de suma importancia, no se puede perder tiempo en interrogatorio muy detallado de todos los elementos de la historia clínica. Es una emergencia y hay que actuar rápido; hay poco tiempo para hacer un minucioso examen físico, punción lumbar, toma de muestras sanguíneas para el laboratorio, toma de hemocultivos y comenzar un tratamiento ideal basado en la coloración de Gram. El objetivo principal es salvaguardar la vida del paciente, particularmente en la meningitis bacteriana aguda, que es la más amenazante.

Es necesario recordar que muchos antibióticos no traspasan la barrera hematoencefálica y otros lo hacen solo cuando hay inflamación (esta interrumpe las uniones endotelio-capilares). Cuando el medicamento de elección no traspasa la barrera hematoencefálica es necesario usar antibióticos por vía intratecal, particularmente en las micosis del SNC. Es oportuno recordar que la circulación del LCR es unidireccional, es decir, de los ventrículos hacia el espacio

subaracnoideo, así que en casos de ventriculitis se requiere el uso de antibióticos por vía intraventricular directa a través de un reservorio (Ommaya o Rickham). Los siguientes agentes son ejemplos de antimicrobianos que se utilizan por vía intratecal: vancomicina, 10 a 20 mg/día; gentamicina, 5 mg/día; amikacina, 20 mg/día; polimixina B, 5 mg en adultos (2 mg en niños); colistina, 5 mg c/12 h o 10 mg c/24h. En líneas generales se debe obtener una concentración terapéutica en el LCR 10 veces mayor que la concentración bactericida mínima (CBM).

La duración del tratamiento depende de la evolución clínica del paciente (la fiebre y los signos meníngeos) y de la normalización del LCR; generalmente es de 10 a 14 días; sin embargo, para algunos microorganismos como *L. monocytogenes* y gramnegativos se debe prolongar el tratamiento por 3 a 6 semanas. La PL se puede repetir al cuarto y décimo día; sirve para confirmar la utilidad del tratamiento o modificar la terapéutica de no haber mejoría.

A continuación se hará un análisis de los antibióticos más empleados y de mejor aceptación en el tratamiento de las meningitis, basado en la penetración en el LCR y la efectividad sobre los gérmenes que comúnmente invaden las meninges. Lo ideal es la aplicación del antibiótico según el germen aislado y el antibiograma, pero la mayoría de las veces se impone el inicio empírico del antibiótico, previa toma de cultivos. Un antibiótico, muchas veces es suficiente para la mayoría de los microorganismos, pero otras veces es necesaria la combinación de ellos. A continuación se describe la terapéutica en caso de que no se identifique el germen pero se sospeche de él por las coloraciones, las pruebas inmunológicas o la PCR.

1. *Microorganismos no identificado por la coloración de Gram.* En vista de que la meningitis bacteriana extrahospitalaria es causada frecuentemente por *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (actualmente resistente a la penicilina y ampicilina) se recomienda el uso empírico de cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) o 4ª generación (cefepime, bactericidas que penetran excelentemente la barrera hematoencefálica y alcanzan adecuadas concentraciones en el LCR). Dada la confusión permanente por la posibilidad de virus se debe asociar aciclovir. Cuando hay sospecha de *L. monocytogenes* (edades extremas de la vida, enfermos crónicos, trasplantados, oncológicos, inmunosuprimidos, embarazo) se debe incluir ampicilina + gentamicina o meropenem. En caso de anaerobios gramnegativos (otitis, mastoiditis y sinusitis), usar metronidazol. Cuando hay sospecha de gramnegativos como *P. aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (meticilinarresis-

tentes) (pacientes intrahospitalarios, neuroquirúrgicos, neutropénicos) se debe incluir una combinación de vancomicina y meropenem, ceftazidima o cefepime. Cuando existe la posibilidad de que se trate de bacterias como *Streptococcus agalactiae* se indica penicilina G o ampicilina.

2. *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad a la penicilina (MIC <0.06 µg/ml). Se sugieren dosis altas de penicilina G cristalina (4 millones U c/4 horas) o de ampicilina (2 g c/4-6 horas). En caso de resistencia bacteriana o asplenia se usan las cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona, 2g c/12h o cefotaxima, 2g c/4-6h). Dependiendo de la sensibilidad, la vancomicina (15 mg/kg c/8-12h) o la rifampicina (600 mg/día) se asocian a las cefalosporinas. El tratamiento se indica por 10 a 14 días.
3. *Neisseria meningitidis*. Se sugieren dosis altas de penicilina G cristalina o ampicilina como alternativa las cefalosporinas de 3ª generación.
4. *Haemophilus influenzae*. Para este bacilo gramnegativo *betalactamasa-negativa*, las drogas de elección son las cefalosporinas de 3ª generación indicadas por 7-10 días.
5. *L. monocytogenes*. Se indica ampicilina a altas dosis más gentamicina (3-5 mg/kg divididas cada 8 horas por 21 días), o meropenem, o una cefalosporina de 4ª más vancomicina.
6. *Gérmenes gramnegativos*. Son usualmente intrahospitalarios. Se recomiendan las cefalosporinas de 3ª generación y 4ª generación (cefepime y meropenem como alternativa), más gentamicina. Para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp* se usa cualquiera de las penicilinas antipseudomónicas como ceftazidima (2g c/8 horas), cefepime (2 g c/8 horas) o piperacilina (4 g c/8 horas) más aminoglucósidos por 3 semanas.
7. *Staphylococcus (aureus y epidermidis)*. Se usan las isoxazolil-penicilinas (oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina) en dosis de 2 g c/4-6 horas, y como alternativa para meticilinarresistentes, vancomicina, linezolid (600 mg c/12 horas) más rifampicina.
8. Gérmenes anaeróbicos (meningitis o abscesos). Es útil el metronidazol. Generalmente se asocian cefalosporinas de 3ª generación por la alta posibilidad de involucrarse otros gérmenes. El meropenem actúa contra anaerobio, así que es una opción a tomar en cuenta.
9. Virus. Para *HSV-1* y *HSV-2*, *EBV* y *VZV*, aciclovir, 15 a 30 mg kg/día EV dividida en tres dosis; puede pasarse a 800 mg VO cinco veces al día o a fa-

meiclovir, 500 mg VO cada 8 horas, o a valaciclovir, 1 g VO cada 8 horas por 7 a 14 días. Para *Citomegalovirus* en pacientes inmunocomprometidos existen dos alternativas, el ganciclovir (5 mg/kg c/12h), asociado o no al foscarnet, de inicio 60 mg/Kg EV c/8h y de mantenimiento 90 a 120 mg/Kg EV c/24 h. La combinación de ganciclovir y foscarnet puede producir insuficiencia renal, supresión de la médula ósea, encefalopatía y convulsiones.

10. *Mycobacterium tuberculosis*. Combinación de INH, 300 mg OD; rifampicina, 600 mg OD; pirazinamida, 15 a 30 mg Kg OD; etambutol, 15 a 25 mg Kg OD; estreptomina, 7.5 mg Kg c/12 h más esteroides (ver esquemas de tratamiento de la TBC).
11. *Cryptococcus neoformans* y otros hongos. En pacientes no inmunocomprometidos, el tratamiento de inicio es anfotericina B, 0.7 a 1 mg Kg/d EV más flucitosina, 100 mg Kg/d VO dividida en 4 dosis por dos semanas. Tratamiento de consolidación: fluconazol, 400 mg VO d por 10 semanas. En pacientes con SIDA, tratamiento de inicio es anfotericina B más flucitosina por dos semanas. Tratamiento de consolidación: fluconazol, 400 mg VO d por dos meses y de mantenimiento 200 mg/d. Se debe evaluar periódicamente la función renal cuando se usa anfotericina B y flucitosina. En caso de dificultad para el uso de los antimicóticos mencionados se usa el posaconazol, 2 g VO c/6h por 7 días, y luego, 400 mg VO BID.
12. *Treponema pallidum*. Penicilina cristalina, 24 millones d EV dividida en 6 dosis por 10 a 14 días.
13. Corticoesteroides. La acción antiinflamatoria de la dexametasona se debe a la inhibición de la síntesis de IL-1 y FNT y a la estabilización de la barrera hemoencefálica. Se han empleado en la meningitis con edema cerebral importante, deterioro mental o hipertensión endocraneana severa. Previene las secuelas de sordera y el compromiso neurológico (sobre todo en niños), y se ha demostrado su utilidad, *previo al uso de antibióticos*, solo en la meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. tuberculosis*. Aunque su uso es controversial se ha empleado incluso en otras causas de meningitis. La dosis es de 0.15 mg Kg EV (cada 6 h por 4 días), indicado 15 a 20 minutos antes de los antibióticos.
14. Se ha empleado el glicerol en niños con aparente reducción de las complicaciones neurológicas y sin incrementar los efectos colaterales.
15. Varios. Anticonvulsivantes como el diazepam y la difenilhidantoína. También se usan procedimientos neuroquirúrgicos como las derivaciones

ventrículo venosas en caso de hidrocefalia obstructiva y los drenajes de abscesos o derrames subdurales.

Para personas adultas que han estado en contacto con pacientes afectados de meningitis meningocócica, especialmente para los que habitan la misma vivienda y personal médico, se debe hacer profilaxis con ciprofloxacina, 500 mg VO en una sola toma; rifampicina, 600 mg VO BID por 4 dosis o ceftriaxona, 250 mg IM STAT. También se ha usado eficazmente la vacunación contra ciertas cepas de *H. influenzae* en niños y contra neumococos y serogrupos de meningococos (A, C, Y, W-135) en ancianos y personas debilitadas. La profilaxis de la meningitis con vacunas contra el meningococo se recomienda en la población sometida a alto riesgo, en epidemias, zonas endémicas y personal militar (reclutas).

## REFERENCIAS

- Beckham JD, Tyler KL. Initial management of acute bacterial meningitis in adults: summary of IDSA guidelines. *Rev Neurol Dis.* Spring 2006;3(2):57-60.
- BROUWER MC, HECKENBERG SG, DE GANS J, SPANJAARD L, REITSMA JB, VAN DE BEEK D. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology.* 2010; 75(17):1533-9.
- DE GANS J, VAN DE BEEK D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 347(20):1549-56.
- FITCH MT, VAN DE BEEK D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):191-200.
- KAINER MA, REAGAN DR, NGUYEN DB, ET AL. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med.* 2012;367:2194-2203.
- MACE SE. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am.* 2008; 26 (2) (May 2008).
- PELTOLA H, ROINE I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* Apr 14 2009.
- PERFECT JR ET AL. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 291.

- PRASAD K, SINGHAL T, JAIN N, GUPTA PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD001832.
- REPORT FROM THE ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57(17):462.
- SEUPAUL RA. Evidence-based emergency medicine/rational clinical examination abstract. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis?. *Ann Emerg Med.* 2007; 50(1):85-7.
- THIGPEN, M, ROSENSTEIN, NE, WHITNEY, CG. Bacterial meningitis in the United States -1998-2003. Presented at the 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, CA. October 2005; 65.
- VAN DE BEEK D, DE GANS J, MCINTYRE P, PRASAD K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(3):139-43.
- VAN DE BEEK D, DE GANS J, TUNKEL AR, WIJDIKES EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006; 354(1): 44-53.
- VAN DE BEEK D, DRAKE JM, TUNKEL AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362: 146 Review Article.
- WENDY C, ZIAI WC, LEWIN JJ. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. *Neurologic Clinics.* 2008; 26 (2).
- ZIAI WC, LEWIN JJ 3rd. Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin.* 2006; 22(4):669.

# INFECCIÓN URINARIA

*José E. Montilla*

## INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) constituye una de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas, tanto en pacientes ambulatorios como en hospitalizados. De hecho, hasta un 35% de las mujeres presenta infección urinaria en algún momento de su vida y es de las primeras causas de infección intrahospitalaria, generalmente asociada al cateterismo vesical. La ITU se define como la presencia de un significativo número de microorganismos patógenos en la orina como consecuencia de afectación de cualquier parte de la vía urinaria (uretra, vejiga, riñón o próstata). Históricamente se ha tomado como cifra diagnóstica de infección la cantidad de  $10^5$  bacterias/ml, pero considerando su baja sensibilidad, recientemente se han acordado límites mucho más bajos. Cuando la infección urinaria es repetitiva hay que considerar si se trata de recidiva o de reinfección. La recidiva se emplea cuando la infección es por el mismo germen como consecuencia de falla terapéutica (litiasis, anomalía estructural). La reinfección se refiere a infección por otro germen (o el mismo pero de otro serotipo); generalmente ocurre de 1 a 6 meses después.

## FACTORES PREDISPONENTES

*Sexo.* La infección urinaria es más frecuente en la mujer que en el hombre y en proporción 10:1 debido a las características anatómicas de la uretra: más corta, recta y localizada en las cercanías de la zona vaginal. Por otra parte, la colonización perineal con microorganismos fecales y los malos hábitos higiénicos predisponen a la mujer a este padecimiento. Las mujeres sexualmente activas tienen un riesgo muy aumentado de episodios de cistitis (es muy bien conocida la “cistitis de la luna de miel”). La infección urinaria se observa en un 7.5% de las embarazadas, ocurre con mayor frecuencia en el tercer trimestre

de la gestación y está asociada a complicaciones: materna (pielonefritis, parto pretérmino, amnionitis, hipertensión arterial) y fetal (prematuridad, muerte fetal).

*Edad.* La infección urinaria es también frecuente en los varones ancianos debido a factores que predisponen a la bacteriuria, como la hiperplasia prostática, la orina residual, la estrechez uretral postinfecciosa, las sondas vesicales permanentes, las manipulaciones instrumentales y las alteraciones mentales. En la mujer postmenopáusica, por el prolapso genital.

*Obstrucción del tracto urinario.* Las causas más frecuentes son el reflujo vesicoureteral (frecuente en niños con anomalías anatómicas de las vías urinarias), la hiperplasia prostática, la vejiga neurogénica (por lesiones de la médula espinal, diabetes mellitus o esclerosis múltiple), la litiasis renal, tumores, la estenosis uretral y las valvas uretrales. Estas conducen a estasis de orina, que puede resultar en hidronefrosis a la multiplicación de bacterias y resistencia de la infección al tratamiento, hechos estos que llevan a la pielonefritis crónica. En la mujer embarazada se detectan infecciones urinarias de 2 a 8% debidas a la disminución del tono y peristaltismo ureteral, así como a la incompetencia temporal de las válvulas vesicouretrales.

**Patogenia de la infección urinaria.** La mayoría de las infecciones urinarias (95%) es adquirida por la vía ascendente mediante el desplazamiento retrógrado de las bacterias desde la uretra a la vejiga. La adquisición vía por contigüidad se refiere a la extensión directa de enfermedades inflamatorias de órganos vecinos al tracto urinario (abscesos apendiculares, diverticulitis, abscesos perivesicales, cervicitis, vaginitis e inflamación de las glándulas de Skene y Bartolino). Es posible que la comunicación de estos focos con el árbol urinario se produzca a través de vasos linfáticos. La vía descendente o hematógena resulta de una bacteriemia o funguemia proveniente de un foco infeccioso distante que infecta los riñones. Es frecuente en pacientes debilitados, crónicamente enfermos o que reciben terapia inmunosupresora.

**Microorganismos causales de infección urinaria.** Los gérmenes que más frecuentemente causan infección del tracto urinario son los gramnegativos procedentes de la flora intestinal del paciente. La *Echerichia coli* (particularmente los grupos O, K y H) produce el 95% de las infecciones ambulatorias y el 47% de las intrahospitalarias. En pacientes hospitalizados son frecuentes además *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas*. Estos gérmenes se adquieren por sondas vesicales, instrumentación urológica y cirugía del árbol urinario. La complicación más frecuente y temida de la infección por

gramnegativos es la septicemia. *Proteus* es altamente patógeno para el epitelio urinario; favorece la producción de cálculos por su propiedad de alcalinizar la orina por encima de un pH de 7.5. Al ser productor de ureasa, hidroliza la urea en amoníaco, este atrapa iones H<sup>+</sup>, alcaliniza el medio y favorece la precipitación de fosfatos, sales de calcio y magnesio, que generan los cálculos de estruvita. Igualmente ocurre con la *Klebsiella* por la producción de “barro” y polisacáridos, los cuales predisponen a la formación de cálculos.

Los grampositivos más frecuentes son los enterococos (específicamente *Enterococcus faecalis*) y *Staphylococcus saprophyticus*. El aislamiento de *S. aureus* de la orina plantea la posibilidad de una infección renal por bacteriemia, sobre todo si hay fiebre y signos de sepsis. Es común la colonización de la orina por *Candida albicans* y otras especies de hongos en pacientes con catéteres urinarios y diabéticos. Algunas veces pueden progresar a infección invasiva sintomática. Microorganismos como *Chlamydia tracomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, bacilo tuberculoso y *Neisseria gonorrhoeae* son poco frecuentes y a veces no presentan manifestaciones clínicas; cursan con piuria sin bacteriuria “piuria estéril” y no responden a la terapia convencional. Más infrecuentes aún son los anaerobios debido al alto contenido de O<sub>2</sub> en la orina, pero sin embargo se ven en casos de patología obstructiva, abscesos del riñón o próstata.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones urinarias agudas provocan muchos síntomas, mientras que las crónicas, generalmente son oligosintomáticas. Las manifestaciones clínicas dependen del segmento del árbol urinario infectado. En infección del tracto urinario inferior (*cistitis*, *uretritis*, *prostatitis*), las molestias son consecuencia de la inflamación e irritación de la mucosa uretral, vesical o de la próstata y se deben descartar la vulvovaginitis y las infecciones de transmisión sexual. La cistitis y uretritis cursa con fiebre moderada (a veces ausente), disuria, micción imperiosa y dolorosa, polaquiuria, molestia y dolor en la región del hipogastrio. Algunos pacientes presentan hematuria, orinas turbias y la palpación del hipogastrio es dolorosa; se puede confundir con la enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis, embarazo ectópico y ruptura de un quiste ovárico. La prostatitis aguda cursa igualmente con fiebre, escalofríos, disuria, urgencia miccional, dolor perineal o lumbar bajo, y es notable una próstata dolorosa al tacto.

En uretritis y cistitis dan síntomas como disuria, polaquiuria, urgencia miccional; mientras que en localización alta (pielonefritis) se presentan con

dolor lumbar, fiebre, malestar general. Ciertos grupos de pacientes cursan con fiebre prolongada inexplicable, esto se ve especialmente en niños, ancianos, enfermos mentales, diabéticos y mujeres embarazadas. La presencia significativa de bacterias ( $10^5$ ) en el cultivo de orina de un paciente asintomático (bacteriuria asintomática) es frecuente en los diabéticos y ancianos.

Las ITU, clasificadas como *no complicadas*, se presentan en individuos sanos con estructura y funcionamiento urinario normal. Con mayor frecuencia se ven en mujeres y corresponden a cistitis o pielonefritis aguda producidas por una bacteria susceptible de ser erradicada con un curso corto de antibióticos. Las ITU *complicadas*, además de un urocultivo positivo están presentes una o más condiciones asociadas como uropatía obstructiva (cálculos, tumores, reflujo vesicoureteral, derivaciones urinarias, lesiones uroteliales (post radiación o posyquimioterapia), insuficiencia renal crónica, trasplantes, diabetes, inmunosupresión, embarazo, ancianidad, catéteres (vesicales, renales, ureterales o uretrales) y residuo posmiccional  $>100$  ml.

## INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Comprende la pielonefritis aguda que usualmente cursa con fiebre alta, escalofríos, compromiso del estado general, náuseas, vómitos y dolor e hiperestesia del flanco y región lumbar. Con frecuencia hay síntomas del tracto urinario inferior. La puñopercusión y la hipersensibilidad de los puntos uretrales, costomusculares y costovertebrales son positivas. En algunos casos se observan espasmo de los músculos lumbares. Hay que estar alerta con los ancianos, que pueden cursar con fiebre, hipotensión arterial y síndrome séptico sin manifestaciones urinarias; muchas veces se manifiestan solo con anorexia y soñolencia. Las complicaciones suelen observarse en pacientes ancianos, diabéticos o con litiasis renal, y son la necrosis papilar aguda, los abscesos renales y perinefríticos y la pielonefritis enfisematosa.

En ciertas ocasiones, la pielonefritis crónica o nefritis intersticial crónica está asociada a una uropatía obstructiva por litiasis, hecho que ocasiona abscesos renales y/o perirrenales. Clínicamente existe la sintomatología de la pielonefritis aguda junto a la palpación de una masa con edema y eritema de la piel de la región lumbar; el compromiso del músculo psoas hace que el paciente mantenga el muslo flexionado sobre el abdomen (signo del músculo psoas). Por otra parte, la pielonefritis crónica puede producir hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Es importante señalar que la nefritis intersticial puede ser ocasionada

por causas no infecciosas (medicamentos o tóxicos), ambas indistinguibles desde el punto de vista anatomopatológico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una ITU se hace con base a la historia clínica (interrogatorio y examen físico) y se complementa con un examen de orina, en el cual se identifica una bacteriuria y/o piuria por microscopía. Uno de los factores predictivos considerado de mayor valor al interrogatorio es la sospecha de que se trata de infección urinaria. Eso, junto a una prueba de nitritos positivos, probablemente constituye una serie de los elementos más importantes en el diagnóstico presuntivo. Con esta evidencia, el paciente puede ser tratado empíricamente sin urocultivo alguno.

La presencia de flujo vaginal sugiere más bien vaginitis, cervicitis o enfermedad inflamatoria pélvica como causa de disuria o de dolor abdominal bajo, más aún si hay historia de relaciones sexuales recientes o de múltiples parejas. En estos casos es imprescindible el examen ginecológico. Con relación al examen físico general, el paciente con cistitis se muestra incómodo pero no tóxico; por el contrario, en caso de pielonefritis, el estado general luce más afectado y frecuentemente hay fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos. Recordemos que un 50% de las mujeres ancianas con cistitis presenta pielonefritis asociada.

Si la clínica y/o los hallazgos al examen de orina no son típicos, se sospecha una infección del tracto urinario superior o estamos en presencia de una ITU complicada, el urocultivo se hace imprescindible antes de iniciar el tratamiento. A continuación describimos los exámenes auxiliares que se utilizan en la investigación diagnóstica de las ITU:

*Hematología.* Usualmente es normal en las ITU inferior, no complicada. En las infecciones invasivas, especialmente las del tracto urinario superior, se pueden observar leucocitosis con neutrofilia y aumento de la VSG. El reporte de leucopenia en pacientes de edad o en inmunosuprimidos es un signo de mal pronóstico.

*Examen de orina.* La presencia de leucocituria en orina no centrifugada de >10/ml sugiere infección del tracto urinario. La prueba de *esterasa leucocitaria* positiva en la tira reactiva se correlaciona con más de 8 leucocitos por campo de alta resolución. La *piuria* consiste en la aglomeración de 2 o más "leucocitos

deformados” por campo, que en condiciones normales no debe haber en la orina. La *bacteriuria* se refiere a la presencia de bacterias en la orina; la bacteriuria asintomática se encuentra hasta en un 6% de la mujer adulta. La tira reactiva positiva para *nitritos* se correlaciona con una bacteriuria importante; no obstante, su sensibilidad es baja y solo un 25% es positivo en ITU. Es negativa cuando hay bacterias que no producen *nitrato reductasa*, como estafilococos, enterococos y pseudomonas. La *eritrocituria o hematuria microscópica* pueden encontrarse normalmente de 1 a 3 glóbulos rojos por campo, y la presencia de 4 o más constituye por lo general un signo de organicidad. Un examen más confiable del sedimento urinario es el recuento minutado de orina recogida en 3 horas (se desecha la orina a las 5 am y se recolecta hasta las 8 am). Las cifras normales son glóbulos rojos < de 1.000 por minuto; glóbulos blancos < de 1.000; células epiteliales < de 50; cilindros hialinos < de 3 y piocitos ausentes.

*Urocultivo*: Es el examen más importante para el diagnóstico microbiológico y el tratamiento específico de la infección urinaria. Se debe hacer en los siguientes casos: pielonefritis aguda, ancianos, obstrucción del tracto urinario, residuo urinario postmiccional (>100 ml), reflujo vesicoureteral, intervención urológica reciente, receptor de trasplante renal, inmunosuprimidos, azoemia, asa ileal quirúrgica, infección por microorganismos resistentes, ITU recurrentes y bacteriuria asintomática. Para la recolección de la muestra se sugiere la siguiente técnica:

1. Lavado del glande o región anogenital de la mujer. No deben usarse anti-sépticos porque reducen el número de colonias
2. Rechazar el prepucio en el hombre o separar los labios mayores en la mujer. Recoger 10 ml de orina en un recipiente estéril. Se recomienda la primera micción de la mañana después de vaciar parcialmente la vejiga, o sea, “a la mitad del chorro”. A veces es necesario recurrir al sondeo vesical o a la punción de la vejiga suprapúbica
3. La muestra debe ser enviada al laboratorio en un lapso no mayor de 30 minutos. En su defecto puede ser almacenada en una nevera 4°C y transportada en un recipiente con hielo.

El urocultivo puede ofrecer los siguientes resultados:

*Más de 100.000 col/ml*. Es suficiente para establecer el diagnóstico de infección urinaria. Sin embargo, en presencia de síntomas se ha establecido un conteo  $>10^3$

para cistitis y  $>10^5$  para pielonefritis. Incluso valores tan bajos como de  $10^1$  y  $10^2$  han sido considerados significativos, particularmente si el germen aislado es *E. Coli*; ordinariamente, estos contajes son interpretados como negativos. Una estimación del número de colonias es posible mediante la coloración de Gram; el hallazgo de una sola bacteria en una orina no centrifugada es equivalente a  $10^4$  bacterias/ml de orina y esa misma tinción de una orina centrifugada (5 ml a 2000 rpm durante 5 minutos) identifica menores contajes. Cualquier recuento bacteriano es significativo en una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica.

Es importante hacer urocultivos de control (mensual por 3 meses) para confirmar la curación definitiva del paciente. Si una coloración de Gram y un urocultivo no identifican un agente específico en presencia de “piuria estéril”, debe pensarse en microorganismos de difícil aislamiento como bacilo tuberculoso, *Chlamydia tracomatis*, *Mycoplasma*, *Candida*, *Neisseria gonorrhoeae* y virus del *Herpes simplex*. De igual manera, la exploración genital, rectal (próstata) y urológica se imponen en todo cuadro de infección urinaria a repetición que no responda a las medidas específicas.

**Estudios de imágenes.** Realmente, este tipo de estudios no es necesario en la evaluación ordinaria de pacientes con cistitis. Es útil en casos de anomalía estructural del tracto urinario o cuando se sospecha infección complicada o crónica y formación de abscesos

**Radiografía simple del abdomen.** Puede mostrar imágenes radiopacas (litiasis) en el tracto urológico o patrón anormal de gas, que sugieran tumores o abscesos

**Ultrasonido.** Actualmente constituye un método diagnóstico de primera línea y permite evaluar el tamaño y la morfología renal. También puede determinar anomalías congénitas, presencia de litiasis y descartar obstrucción dada por pielocaliectasia, así como evaluar el grosor de la pared de la vejiga y medir el volumen residual posmiccional. También se puede medir la próstata.

**TC con contraste (uroTC).** Debe hacerse en tres fases: 1) *Fase sin contraste*: en esta se evalúa el tamaño renal, la posibilidad de litiasis, gas, hemorragia, obstrucción o tumor; 2) *fase con contraste*: produce una excelente caracterización de la corteza y médula renal; y 3) *fase de eliminación*: en esta se evalúa el sistema colector y el retardo en la eliminación. Es la mejor fase para el diagnóstico de abscesos tanto intra como extrarrenal

*Urografía de eliminación.* Se ha sustituido progresivamente por el ecograma y la uroTC. Esta permite obtener una información anatómica y funcional de las vías urinarias. Se pueden reconocer alteraciones que perpetúen la infección urinaria crónica, como anomalías congénitas, obstrucción del árbol urinario o litiasis

*Evaluación urológica.* Debe ser efectuada en casos seleccionados como pacientes femeninas con infecciones recurrentes, historia de infecciones en la infancia, litiasis, hematuria indolora o pielonefritis recurrente. La mayoría de los hombres con ITU debe ser evaluada por urología. La prostatitis suele ser la causa más común en jóvenes y la hiperplasia prostática en el adulto.

*Hemocultivos.* Son de gran ayuda en casos de sepsis, bien como causa de la infección urinaria (descendente) o como consecuencia (secundaria) de ella. Se calcula que es positivo entre el 10-40% de los pacientes con pielonefritis o con abscesos perinefríticos.

## TRATAMIENTO

**Medidas generales.** Se recomiendan analgésicos y antiespasmódico para disminuir los síntomas urinarios. Es necesario un buen aporte de líquidos, alrededor de 3 L en 24 horas, para garantizar una buena diuresis y la eliminación de bacterias. En líneas generales, y si es posible, para comenzar el antibiótico específico se debería esperar el resultado del urocultivo, con excepción de pacientes severamente enfermos, con muchas molestias urinarias o cuyo examen de orina sea francamente patológico. La falta de respuesta al tratamiento está asociada generalmente a resistencia del microorganismo, presencia de litiasis renal u otra uropatía asociada (congénita o adquirida) o enfermedades de base como diabetes mellitus y pacientes inmunosuprimidos.

Son importantes las medidas profilácticas para disminuir el riesgo de infección asociada a sondas vesicales. Lo primero es evaluar la verdadera necesidad de su uso; después, la técnica rigurosa de su instalación (usar guantes, limpieza de genitales con antisépticos locales, usar un sistema cerrado entre la sonda y el colector), y tercero, mantenerla por el mínimo tiempo posible. En sondas permanentes debe cambiarse por lo menos cada 15 días o antes si hay infección.

**Antibióticos.** Alrededor de un 42% de las mujeres con cistitis aguda puede resolver su infección sin ningún tipo de tratamiento. No obstante, la

antibioticoterapia apropiada está significativamente relacionada con mayor curación clínica y bacteriológica, así como con una mayor prevención de recurrencia. Desafortunadamente, también está asociada a la resistencia bacteriana y a cambios de la flora vaginal y rectal, por cuyo motivo se deja a discreción de la paciente esperar 48 horas para tal decisión, y si mejora en ese tiempo se evita su empleo.

Para mujeres con cistitis bacteriana aguda, no embarazadas y en buen estado general, 3 días de duración puede ser suficiente. Por el contrario, en otras circunstancias como en el embarazo y por gérmenes gramnegativos o *Staphylococcus saprofiticus*, se requieren 7 días. También en diabéticos, alcohólicos y otros enfermos crónicos. En la pielonefritis aguda es preferible extender el tratamiento por 2 semanas, y en infecciones recurrentes e intrahospitalarias por varias semanas. En la prostatitis aguda se indica por 1 mes, y en la crónica hasta por tres meses.

Los antibióticos más empleados son los siguientes:

- *Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX)*. El bajo costo, buena tolerancia y fácil dosificación le han llevado a ser uno de los antimicrobianos más utilizados en este tipo de infección. Para una cistitis aguda postcoital no complicada se usa TMP, 160 más SMX, 800 mg VO BID por 3 días y en mujeres que sufren ITU a repetición se recomiendan dosis bajas por tiempo prolongado (TMP, 80 mg / SMX, 400 mg VO a la hora de acostarse o 3 veces por semana). Desafortunadamente, ha habido un incremento importante de la resistencia en algunas regiones, hasta el 30%, por lo que ha dejado de ser confiable como antimicrobiano empírico.

- *Nitrofurantoina*. Indicada para el tratamiento y profilaxis de la infección urinaria causada por coliformes y enterococos. Es útil en el embarazo; sin embargo, debe evitarse cerca del parto, en la lactancia y en la insuficiencia renal. Se usa por un lapso de 7 a 10 días.

- *Fluoroquinolonas*. Son bactericidas contra la gran mayoría de los gramnegativos aerobios. Puede usarse cualquiera de las fluoroquinolonas (ciprofloxacina o levofloxacina a las dosis establecidas por 7-10 días). No se recomiendan en el embarazo, y generalmente se emplean de primera línea para las infecciones complicadas.

- *Aminopenicilinas*. No se utilizan de primera línea debido a los altos porcentajes de resistencia de los gérmenes gramnegativos. Sin embargo, son de

considerar en el tratamiento de infecciones por enterococo y lo más importante es que se puede usar en el embarazo. Se usa la ampicilina o amoxicilina por un lapso de 7 a 14 días.

- *Fosfomicina*. Es apropiada para selección terapéutica debido a baja frecuencia de efectos colaterales. Está indicada en sitios donde se encuentra disponible para infecciones no complicadas por *E. coli* y *E. faecalis* a dosis única diaria de 3 g.

- *Tetraciclinas*. Son poco utilizadas en infecciones urinarias por los gérmenes habituales; tienen cabida en casos de infecciones por clamidia o micoplasma. Se debe evitar en el embarazo. La dosis de doxiciclina es por 7 días.

- *Aminoglucósidos, cefalosporinas y carbapenémicos*: gentamicina, ceftriaxona, cefotaxima, imipenem o meropenem como monoterapia, son esquemas de tratamiento para pacientes con enfermedad severa o sospecha de pielonefritis aguda o urosepsis. La terapia se administra por 10-21 días según la severidad de la infección, de la susceptibilidad del agente infeccioso y de la respuesta del paciente. Se recomienda un urocultivo de control 2-4 semanas después de terminado el tratamiento para demostrar la curación de la ITU. Los aminoglucósidos deben usarse bajo el control de la función renal y la audición.

- *Isoxazolil-penicilinas* (oxacilina, cloxacilina o dicloxacilina) para infecciones por *S. aureus*, por 10 a 14 días; para cepas de resistentes a la oxacilina o enterococo resistente se usa vancomicina o linezolid por 10-14 días.

## REFERENCIAS

- ABRAHAMIAN F, MORAN G, TALAN D. Urinary tract infections in the emergency department. *Inf Dis Clin N Am*. 2008; 22: 73-87.
- BORREGALES L, GIORDANO F, CONTRERAS L. Primer consenso venezolano de infección urinaria 2011. Editorial ATEPROCA Caracas CA.
- FALAGAS ME, KOTSANTIS IK, VOULOUMANOU EK, RAFAILIDIS PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2009; 58(2):91-102.
- FALAGAS ME, VOULOUMANOU EK, TOGIAS AG, KARADIMA M, KAPASKELIS AM, RAFAILIDIS PI, ET AL. Fosfomycin versus other antibiotics for the

- treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(9):1862-77.
- GUIDELINE GOULD CV, UMSCHIED CA, AGARWAL RK, KUNTZ G, PEGUES DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(4):319-26.
- [GUIDELINE] GUPTA K, HOOTON TM, NABER KG, ET AL. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(5):e103-20.
- HOOTON TM. UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION. *N Engl J Med.* 2012; 366:1028-37.
- HOOTON TM, ROBERTS PL, COX ME, AND STAPLETON AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *N Engl J Med.* 2013; 369:1883-1891.
- KNOTTNERUS BJ, GEERLINGS SE, MOLL VAN CHARANTE EP, TER RIET G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med.* 2013; 11(5): 442- 451.
- MEHNERT-KAY SA. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *American Family Physician* [serial online]. August 1, 2005;27/No.3:1-9. Accessed September 22, 2010. Available at <http://www.aafp.org/afp/2005/0801/p451.html>.
- OLSON RP, HARRELL LJ, KAYE KS. Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia coli* from college women with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3):1285-6.



## BRUCELOSIS

*Agustín Caraballo S.*

### INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una de las zoonosis más frecuentes en el mundo. Es causada por cocobacilos gramnegativos del género *Brucellas*, que se divide en varias especies según la preferencia de los diferentes reservorios que infectan y enferman: ganado vacuno, *B. abortus*; porcinos, *B. suis*; caprinos, *B. mellitensis*; ovinos, *B. ovis* y, menos frecuentemente, caninos, *B. canis*. La especie predominante en nuestro país es *B. abortus*, mientras que en otras latitudes es *B. mellitensis*.

La infección se adquiere por exposición a esos animales o a sus productos; en consecuencia es más frecuente en matarifes, carniceros, ganaderos, veterinarios, ordeñadores, e igualmente en la población que consume productos lácteos no pasteurizados o carnes no controladas por los organismos de salud. El contagio ocurre por las secreciones y excreciones de animales enfermos que al ponerse en contacto con el huésped permiten la entrada de bacterias a través de pequeñas abrasiones de la piel o por las mucosas intactas, bien del ojo, tracto digestivo, tracto respiratorio (trabajadores de la lana) e incluso genital, mediante contacto venéreo (zoofilia). De todas ellas, la vía más común de transmisión es la digestiva mediante la ingestión de carnes, leche cruda o sus derivados.

Es importante resaltar la capacidad de sobrevivencia de estos gérmenes en el medio ambiente, pues se conservan vivos por meses en la tierra, sobre todo cuando se hallan en lugares frescos y sombreados. También sobreviven en el agua e inclusive en los alimentos refrigerados. En efecto, *B. abortus* vive hasta cinco meses en la mantequilla y hasta dos meses en los quesos fermentados. Sin embargo, estos microorganismos son muy sensibles al calor y se destruyen a temperaturas de 60°C durante 20 minutos.

El período de incubación es sumamente variable y difícil de precisar, generalmente es de 1 a 2 semanas para la enfermedad aguda y de hasta de meses para la enfermedad crónica. Una vez que los microorganismos penetran la piel o las mucosas son fagocitados por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos tisulares, en donde se multiplican y son transportados por vía sanguínea para, finalmente, colonizar el sistema mononuclear fagocítico (médula ósea, hígado y bazo) y formar granulomas.

Dependiendo de las condiciones del huésped, la magnitud del inóculo y el retraso en iniciar el tratamiento, las brucelas se pueden diseminar también a otros órganos como huesos, articulaciones, SNC, endocardio y riñones.

La infección por *brucellas* provoca la activación del sistema inmune del huésped; los linfocitos B producen inmunoglobulinas con poca capacidad defensiva por ser un germen intracelular desempeñan obviamente un papel importante en el diagnóstico serológico. Sin embargo, el mecanismo defensivo fundamental depende de la activación de los linfocitos T, que capacitan los linfocitos B para la síntesis de inmunoglobulinas específicas que tienen actividad lítica y activan los macrófagos y células asesinas naturales (NK), hechos que aumenta la capacidad para destruir estos microorganismos. En este proceso es crítico el papel desempeñado por diversas citoquinas, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la brucelosis comprende las formas aguda clásica, subclínicas, crónica y recidiva por tratamientos ineficientes o reinfecciones. Las formas subclínicas son prácticamente asintomáticas y prevalecen en empleados de mataderos y veterinarios. Los síntomas en la forma clásica son de aparición insidiosa; al inicio simulan un cuadro viral severo (fiebre precedida de escalofríos seguida de diaforesis profusa y postración; cefalea, epistaxis, astenia, mialgias, anorexia, pérdida de peso, artralgias, artritis y lumbalgias). La fiebre no sigue un patrón definido, se ha descrito como la clásica “fiebre ondulante” y algunos autores señalan como muy significativa una “diaforesis fétida”; estos dos signos, de estar presentes, son elementos de valor diagnóstico.

No existen signos específicos de localización al examen físico; los más resaltantes son linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La brucelosis está incluida en la lista de infecciones que producen bradicardia relativa. Raras veces

la enfermedad evoluciona a un compromiso severo de un órgano en particular como artritis piógena monoarticular, tendinitis, osteomielitis, espondilitis, orquitis (que no deja esterilidad), meningoencefalitis, nefritis, neuritis óptica, uveítis y endocarditis, pero cuando se focaliza, toma de preferencia la estructura osteoarticular, especialmente la columna lumbar (disco intervertebral), a diferencia de la tuberculosis (columna dorsolumbar y cuerpo vertebral). En las embarazadas son frecuentes los abortos, partos prematuros y muerte fetal.

Las formas crónicas duran más de un año y se deben generalmente a tratamientos inadecuados de la enfermedad aguda o persistencia de lesiones focales supuradas en los huesos, columna vertebral, hígado o bazo. Cursan con síntomas inespecíficos como fatiga, malestar, febrícula, depresión y son rebeldes al tratamiento. Las recidivas se observan en pacientes que han recibido un tratamiento aparentemente no correcto, y generalmente aparecen de 6 a 24 meses después de la infección inicial; esta forma es difícil de distinguir de las reinfecciones en pacientes expuestos.

## DIAGNÓSTICO

Clínicamente debe pensarse en brucelosis ante un paciente con fiebre prolongada y el antecedente epidemiológico de exposición a los reservorios antes mencionados. Es importante tener presente que la brucelosis ha sido considerada, al igual que la sífilis, como una gran imitadora. El diagnóstico específico no es fácil, y generalmente se fundamenta en determinaciones serológicas.

**Exámenes generales.** Se puede encontrar anemia, leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia, aumento de la VSG, proteica C reactiva y de las enzimas hepáticas. La biopsia del hígado puede revelar pequeños granulomas no caseificados. El líquido sinovial muestra leucocitos entre 4 y  $40 \times 10^9$  a predominio de neutrófilos. El LCR revela una meningitis linfocitaria. La gammagrafía ósea puede identificar precozmente artritis y osteomielitis. Son muy útiles la TC y RM para detectar lesiones en la columna y articulación sacroilíaca.

**Serología.** La prueba de aglutinación es el procedimiento habitual para establecer el diagnóstico de la enfermedad; se basa simplemente en aplicar antígenos bacterianos con suero del paciente y esperar unas horas hasta que haya la reacción antígeno-anticuerpo. Una variante es el uso de *rosa de Bengala*, colorante que permite una detección rápida de la aglutinación y se observa en cuestión de minutos. Otra variante es la adición de un agente

reductor (2-mercapto-etanol) al suero con el fin de despolimerizar el exceso de anticuerpos, que se produce como respuesta a antígenos cruzados, por lo que se usa frecuentemente como prueba confirmatoria.

La determinación de anticuerpos IgG e IgM contra los antígenos polisacáridos de brucelas aparece de la segunda a tercera semana de haberse iniciado la infección. Es de extraordinario valor un aumento de los títulos de 4 o más veces en un intervalo de una a cuatro semanas. Una aglutinación de 1:10 a 1:80 sin síntomas clínicos indica una infección pasada, mientras que valores superiores a 1:160 orientan a una enfermedad activa, particularmente cuando concurren manifestaciones clínicas y antecedentes epidemiológicos. Títulos falso positivos se han reportado en personas sometidas a pruebas cutáneas con brucelas, posterior a vacunación contra el cólera y en infecciones por *Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica*.

**Cultivos.** El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de la bacteria de una muestra de sangre o tejidos. Los hemocultivos se deben hacer en las primeras fases de la enfermedad, y en etapas más avanzadas, los cultivos de médula ósea y ganglios linfáticos. El mielocultivo es el procedimiento de elección debido a la concentración de brucelas en el sistema mononuclear fagocítico. Aislar y cultivar brucelas no es fácil, además de peligroso. Generalmente se hace en medios bifásicos (botella de Castañeda) y son necesarios repiques hasta por 45 días porque en un 2% de los casos crecen después de 1 mes. Son consistentes con el diagnóstico la presencia de colonias no hemolíticas, translúcidas y puntiformes, en placa de agar sangre; son positivas a las pruebas de *catalasa*, *oxidasa* y *ureasa* y a la coloración de Gram los cocobacilos gramnegativos.

*Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).* La utilización de secuencias de RNA es un método muy sensible y específico para identificar especies de brucelas y sus biotipos; lamentablemente, no es de fácil accesibilidad.

## TRATAMIENTO

Conociendo la sensibilidad de las brucelas al calor, es conveniente como medida preventiva importante la buena cocción de alimentos de origen animal, así como el cumplimiento de las normas sanitarias recomendadas en las personas a riesgo (sacrificar los animales enfermos, vacunarlos de rutina y hacer medición periódica de títulos serológicos), así como usar guantes, máscaras y lentes en el personal veterinario y en los mataderos.

Los esquemas terapéuticos se describirán en orden de eficacia:

El tratamiento farmacológico se basa en la combinación de antibacterianos; de elección se recomienda la doxicilina más rifampicina. La primera en dosis de 100 mg VO cada 12 horas, preferiblemente con el estómago vacío, y la rifampicina, 600 a 900 mg VO en la mañana, 1 hora antes del desayuno o dividida cada 12 horas, ambas por 6 semanas. En caso de brucelosis complicada se usa la doxicilina por 12 semanas más estreptomycin a la dosis de 1 g IM diario (en mayores de 60 años 750 mg/día) por 2 a 3 semanas; esta se puede reemplazar por gentamicina a la dosis habitual por 2 a 3 semanas. En casos muy graves con abscesos en órganos internos, abscesos de columna, neurobrucelosis o endocarditis se usan hasta cuatro medicamentos: inicialmente gentamicina por 3 semanas más ceftriaxona 1 a 2 g EV cada 12 horas por un mes, combinados con doxiciclina y rifampicina hasta por 6 meses.

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es un excelente recurso en el tratamiento de la enfermedad, sobre todo para pacientes que no responden a la terapia convencional, intolerancia a las tetraciclinas, en niños y en formas crónicas de la enfermedad. Empleado como monoterapia resulta en frecuentes recaídas, por lo que debe asociarse a doxiciclina, rifampicina o estreptomycin. Se indica por 6 semanas a la dosis de TMP160/SMX800 VO, BID o TID. Otra alternativa es la ciprofloxacina en dosis de 500 mg VO BID, siempre combinada con doxiciclina o rifampicina, ambas por 6 semanas.

Durante el embarazo y la lactancia se debe evitar la doxiciclina porque produce en el niño manchas de los dientes e hipoplasia del esmalte, y la estreptomycin ocasiona lesión del VIII par craneal en el feto y sordera irreversible. La rifampicina se puede usar en el embarazo por 6 semanas. Algunos autores recomiendan combinarla con TMP-SMX durante 4 semanas.

Como tratamiento adyuvante en casos graves (estado toxémico, trombocitopenia severa) se emplean esteroides como la prednisona a 60 mg VO diarios por 4 a 5 días.

Es importante la prevención de la enfermedad en el hombre mediante la eliminación de la brucelosis en el ganado (sacrificar los animales enfermos, vacunarlos ordinariamente y titular muestras serológicas periódicamente). Usar guantes, máscaras y lentes en el personal veterinario y en los mataderos. Pasteurizar la leche y los productos lácteos.

## REFERENCIAS

- BODUR H, ERBAY A, AKINCI E ET AL. Neurobrucellosis in an endemic area of Brucellosis. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35 (2): 94-97.
- FRANCO MP ET AL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 775.
- HATIPOGLU CA , YETKIN A, ET AL. Unusual clinical presentations of brucellosis. *Scand J Infec Dis.* 2004; 36(9): 695-698.
- NOVOA-MONTERO D. Estudio preliminar de la brucelosis humana en el distrito Colón, estado Zulia. Tesis doctoral. Mérida-Venezuela, 1975.
- PAPPAS G, AKRITIDIS N, BOSILKOVSKI M, TSIANOS E. BRUCELOSIS. *M Engl J Med.* 2005; 352: 2325-36.
- QUEIPO-ORTUNO MI ET AL. Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive, serologically positive and active human brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 1128.
- SHEN MW. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Childhood Brucellosis in a Nonendemic Country. *Pediatrics.* 2008; 121 (5): 1178-1183.
- SKALSKY K ET AL. Treatment of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2008; 336: 701.

# LEPTOSPIROSIS

Marisol Sandoval de Mora

## INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis cosmopolita producida por espiroquetas pertenecientes al orden *Spirochaetales*, familia *Leptospiraceae*, género *Leptospira*, con sus especies patógenas: *L. interrogans*, *L. weilii*, *L. alexanderi*, *L. borgpertesenii*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. castellanis*, *L. sejroe* y *L. santarosai* con sus diversos serogrupos patógenos (*L. canicola* de los perros, *L. bratislava* del caballo, *L. hardjo* del ganado vacuno y *L. pomona* y de los cerdos). Menos del 10% de la leptospirosis es severa y generalmente de curso fatal; se conoce como “enfermedad de Weil” y se debe fundamentalmente al *L. interrogans* de las ratas, *serovariedad Icterohaemorrhagiae* y *Copenhageni*.

El contagio de la enfermedad se establece cuando el hombre se pone en contacto con animales vectores infestados o enfermos (ratas, perros, bovinos y cerdos) sus tejidos u orina (leptospiuria). El contagio es a través de la piel erosionada o las mucosas conjuntival o nasal, y la ingestión de agua o alimentos contaminados puede ocasionar contagio orofaríngeo. El período de incubación es de 2 a 26 días. La enfermedad puede ser endémica u ocurrir por brotes epidémicos provenientes de una fuente común y es más frecuente en las zonas tropicales y el sexo masculino. El riesgo ocupacional se presenta en personas expuestas a cañerías, aguas negras, animales huéspedes o su orina, veterinarios, matarifes y ordeñadores. También puede adquirirse en ambientes recreacionales, excursiones (particularmente en niños y adolescentes) y en entrenamientos militares.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se inicia bruscamente con escalofríos, fiebre alta, malestar general, mialgias muy severas, artralgias, cefalea, disnea, vómito y diarrea. La

enfermedad de Weil se caracteriza por combinaciones variables de ictericia, insuficiencia renal aguda, estado de choque y hemorragias (con frecuencia hemoptisis). Las manifestaciones clínicas más severas son:

*Hemorragias.* Son muy frecuentes epistaxis, hematemesis, hemoptisis, melena, hemorragia conjuntival, equimosis y petequias. Se deben a una vasculitis difusa asociada a trombocitopenia e hipoprotrombinemia.

*Ictericia.* Predomina la bilirrubina directa, que puede alcanzar grandes proporciones en presencia de una moderada elevación de las aminotransferasas. Este patrón, que simula una ictericia obstructiva, al parecer se debe a una dificultad del hepatocito para la excreción de la bilirrubina. Histológicamente se ve una colestasis, necrosis celular periporta y proliferación de células de Kupffer.

*Insuficiencia renal aguda.* Aparece a la semana de iniciada la enfermedad y es consecuencia de una necrosis tubular aguda, nefritis intersticial y, en menor grado, glomerulonefritis mesangial. Son notables el aumento de la urea y creatinina, junto a un sedimento urinario anormal: proteinuria, cilindruria, hematuria, mioglobulinuria y piuria.

*Afectación del sistema nervioso.* Puede ocurrir meningitis aséptica, caracterizada por una gran pleocitosis que puede ser a predominio de neutrófilos o mononucleares, aumento de las proteínas y ligera disminución de la glucosa. Otras manifestaciones menos frecuentes son hipertensión endocraneana, encefalitis, mielitis, neuropatía periférica, neuritis óptica e iridociclitis.

*Hallazgos poco frecuentes.* Pueden presentarse dilatación de los vasos conjuntivales, uveítis, erupciones maculopapulares o urticarianas en el tronco, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, colecistitis, pancreatitis, miocarditis (cambios del segmento ST-T, arritmias, bloqueos AV, insuficiencia cardíaca), neumonitis hemorrágica (infiltrados alveolares) y SDRA.

## DIAGNÓSTICO

1. Prueba de aglutinación microscópica de *leptospira* (MAT) y prueba de ELISA. Ambas son recomendadas por la OMS y representan los procedimientos más idóneos para el diagnóstico rápido de la leptospirosis. Para hacer la MAT se incuba una cantidad estándar de leptospirosas con el suero del paciente en una laminilla de microaglutinación y luego se detecta la aglutinación con un microscopio de campo oscuro. Se reporta como título la máxima dilución

del suero que genera aglutinación notable (50%); su positividad expresa solo la presencia de anticuerpos específicos de leptospira y no la serovariedad infectante. Los anticuerpos en sangre y LCR contra *leptospira* aparecen a partir del sexto día y los títulos más elevados a la tercera semana. Se consideran positivos títulos superiores a 1:100 o el aumento de 4 veces durante la evolución de la enfermedad. La PCR es una prueba muy sensible pero poco disponible en nuestro medio.

2. Cultivo de leptospiras. Se requiere de medios de cultivos especiales y tardan varias semanas en crecer, por lo que no es de utilidad práctica para iniciar un tratamiento específico. Se puede aislar de la sangre y LCR en los primeros 10 días de la enfermedad, y posteriormente (hasta 4 semanas) en la orina. Cuando no existe posibilidad de hacer cultivos puede efectuarse el examen directo de la sangre o de la orina mediante la técnica del campo oscuro.
3. Hematología completa. Puede revelar anemia por sangramiento y hemólisis intravascular, aumento de la VSG, trombocitopenia y leucocitosis marcada con neutrofilia, aunque algunas veces se observa leucopenia.
4. Elevación de la (CK-T) e incremento leve de las aminotransferasas (hasta 200 U/L).

## TRATAMIENTO

1. Tratamiento farmacológico. Es importante iniciarlo en los comienzos de la enfermedad; en casos graves, los resultados son desalentadores después del quinto día de haber aparecido las manifestaciones clínicas. El tratamiento de elección es penicilina cristalina, 1.5 mU EV cada 4 a 6 horas (puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer, semejante a la observada en el tratamiento de la sífilis) y ceftriaxona, 1 g EV OD. Otras alternativas terapéuticas son doxiciclina, 100 mg VO BID; ampicilina, 500 a 750 mg VO o EV cada 6 horas o amoxicilina, 0.5 a 1 g VO o EV cada 6 horas, todos por 7 días. También se ha usado azitromicina, 1 g inicial y luego 500 mg OD por dos días.
2. Medidas generales: reposo en cama, hidratación, analgésicos antipiréticos y hemoderivados si son necesarios.
3. Antibióticoprofilaxis. Se ha usado la doxiciclina en actividades de campo (entrenamiento militar, excursiones).

## REFERENCIAS

- ARAUJO ER ET AL. Acute kidney injury in human leptospirosis: An immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows*. 2010. 456: 367.
- BARTHI AR, NALLY JE, RICARDI J, MATHIAS MA, DÍAZ MM, LEVETT PN, GILMAN RH, WILIG M, GOTUZZO E, VINETZ JM. Leptospirosis: A zoonotic diseases of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3 (12): 757.
- COSTA E, COSTA, LÓPEZ A, SACRAMENTO E Y BINA J. Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos y ambientales. *RevSoc Bras Med Trop*.2001; 34(3):261-267.
- GARCÍA A. Leptospirosis humana en pacientes febriles. *Revista Científica-FCV-LUZ*. 1998; VIII (3): 273-281.
- LEVETTE PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 2(14): 296-326.
- MEDEIROS FD ET AL. Leptospirosis-associated disturbance of blood vessels, lung and hemostasis. *Acta Trop*. 2010; 115: 155.
- SANDOVAL M. Leptospirosis Humana en el Estado Bolívar: Análisis de 30 casos. 1983-1990. Trabajo de Ascenso. Escuela de Medicina. UDO. Ciudad Bolívar. 1991. (90P).
- SANDOVAL M. Contribución al Estudio de la Leptospirosis Humana en el Estado Bolívar. 1983-1998. Trabajo de Ascenso. Esc. Med. UDO. Ciudad Bolívar. 1999. Pp126.
- SANDOVAL M. Espiroquetas leptospiras En : Núñez M. J; Gómez, M. J; Carmona, O. *Microbiología Médica*. Ediciones y Publicaciones Vicerrectorado Académico. UCV. Caracas. Venezuela. 1998: 431- 440.

# TUBERCULOSIS

*José Cedeño Morales*  
*José Agustín Caraballo*

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa, inflamatoria, granulomatosa, necrotizante y crónica que compromete, en orden de frecuencia, pulmones y pleura, ganglios linfáticos, huesos y articulaciones, aparato urogenital, abdomen (gastrointestinal y peritoneal), pericardio y meninges; sin embargo puede afectar simultáneamente múltiples órganos, como ocurre con la tuberculosis diseminada (miliar). La TBC es frecuente cuando se asocian factores como el hacinamiento, desnutrición, diabetes mellitus, alcoholismo, SIDA, otros estados de inmunosupresión (uso de corticoesteroides o citostáticos), enfermedades pulmonares crónicas y trastornos mentales, circunstancias que reflejan la importancia de la condición del huésped, aunado también a factores bacteriológicos (genotipo bacteriano). La TBC infecta un tercio de la población mundial y es la segunda causa de muerte causada por un agente infeccioso después del VIH. En Venezuela las entidades con tasas más altas de incidencia son Delta Amacuro (69,14 x 100.000 habitantes), Distrito Capital (69 x 100.000 habitantes), Amazonas (42 x 100.000 habitantes), Portuguesa (29 x 100.000 habitantes), Sucre (28 x 100.000 habitantes) y Vargas (28 x 100.000 habitantes). La infección se produce comúnmente por vía aérea (inhalación de aire contaminado con gotitas de saliva o de polvo con esputo desecado de pacientes tuberculosos) y por la ingestión de alimentos contaminados con el bacilo, particularmente la leche cruda de vaca.

La TBC es causada por bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR) del género *Mycobacterium*. Existen varias especies de bacilos: *M. tuberculosis* (bacilo de Koch o BK) causante del 95% de los casos, y *M. bovis*. Otras especies de micobacterias son las, denominadas “atípicas”, es decir, ni *M. tuberculosis* ni *M. bovis*, como *M. avium*,

*M. fortuitum*, *M. kansaii* y *M. Scrofulaceum*, responsables de la micobacteriosis, entidades menos frecuentes y con una clínica diferente a la tuberculosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la TBC puede presentarse en dos formas:

*Primoinfección tuberculosa.* Representa el primer contacto con el BK. Consta de un foco neumónico muy pequeño, generalmente bilateral en campo medio o inferior pulmonar, subpleural y una linfadenitis paratraqueal. Tal localización obedece al mayor flujo aéreo que lleva a un gran inoculo bacteriano. En la mayoría de los casos, este período pasa inadvertido y deja como secuela una prueba de PPD positiva; sin embargo, un 5% de estos pacientes progresa rápidamente con manifestaciones clínicas de una neumonía tuberculosa. Posteriormente, a partir de la linfadenitis, los BK pueden llegar al torrente sanguíneo y diseminarse por el pulmón y otros órganos de la economía (diseminación linfohematógena), o producir una tuberculosis diseminada (miliar) con afectación simultánea de múltiples órganos. La llamada *tuberculosis extrapulmonar* ocurre principalmente al momento de la primo infección; puede ser por contigüidad (como un foco subpleural que invada la pleura) o por diseminación linfohematógena a otros órganos, especialmente aquellos sitios que favorecen la retención y multiplicación del bacilo (zona apical y posterior del pulmón, ganglios linfáticos, riñones, epífisis de huesos largos, cuerpos vertebrales y área yuxtaependimal de las meninges). La tuberculosis pulmonar representa el 80% del total de la enfermedad, y la localización extrapulmonar el 20%.

*Tuberculosis de reinfección.* Un 99% es endógena, es decir, ocurre a partir de un granuloma antiguo (del pulmón u otro órgano), en donde los BK se multiplican y producen una tuberculosis activa. En el pulmón se localiza predominantemente en lóbulos superiores, segmento posterior del lóbulo superior o segmento apical del lóbulo inferior. Tal predilección se ha aducido al estado hiperventilado de esas áreas, lo cual es apropiado para una bacteria aeróbica y al menor flujo linfático que llega a esa zona, lo que favorece la retención del bacilo. La TBC pulmonar puede diseminarse por las secreciones a órganos vecinos, como la laringe o el tubo digestivo. A continuación se describen las manifestaciones clínicas más resaltantes de la TBC pulmonar y extrapulmonar (pleural, ganglionar, osteoarticular, renal genital, peritoneal, gastrointestinal, meníngea, pericárdica y diseminada).

**Tuberculosis pulmonar.** Los síntomas consisten en fiebre vespertina moderada, compromiso del estado general, disnea y tos con expectoración purulenta, hemoptoica o con franca hemoptisis. El examen físico revela signos de condensación pulmonar con presencia de estertores broncoalveolares y, en casos avanzados, un soplo anfórico por la presencia de cavernas. El diagnóstico diferencial se establece fundamentalmente con enfermedades pulmonares como micosis profundas, en especial histoplasmosis, bronquiectasias, abscesos pulmonares, neoplasias (carcinomas y linfomas), enfermedad pulmonar intersticial y sarcoidosis. Cuando la TBC pulmonar se produce por una infección primaria o primoinfección, las lesiones radiológicas consisten en linfadenopatías hiliares y mediastinales, infiltrados pulmonares a predominio de lóbulos inferiores, atelectasia y, rara vez, cavitaciones; este tipo de TBC es frecuente en pacientes debilitados o con SIDA. En inmunocompetentes puede aparecer la infección sin evidencia de síntomas ni signos, incluso con Rx del tórax normal. Cuando la tuberculosis pulmonar es producto de una diseminación secundaria o reinfección, las lesiones se localizan preferentemente en los vértices pulmonares, son de tipo alveolar y a veces forman un bloque de condensación neumónica que se puede caseificar y/o licuar con formación de cavernas que contienen una enorme cantidad de bacilos (5 a 6 logaritmos más que en casos no cavitarios), que pueden dispersarse por el árbol bronquial.

**Tuberculosis pleural.** Se presenta con disnea, tos, fiebre vespertina, dolor pleurítico y síntomas constitucionales. El derrame es unilateral, aunque en un 10% puede ser bilateral. Los hallazgos físicos corresponden a un derrame pleural. El líquido consiste en un exudado con predominio de linfocitos. La presencia del BK es mínima, por lo que resulta difícil su visualización y el cultivo no siempre es positivo, por cuya razón es muy útil la cuantificación de la adenosindesaminasa (ADA), el interferón gamma y la reacción en cadena de la polimerasa. La ADA es una enzima que abunda en presencia de linfocitos T activados; niveles por encima de 40 UI/L hablan en favor de pleuritis tuberculosa con una sensibilidad cerca del 100%; asimismo, el interferón gamma producido por linfocitos T mayor de 140 pg/ml también sugiere la enfermedad.

**Tuberculosis ganglionar.** Los ganglios más afectados son los cervicales y mediastinales; luego, los axilares e inguinales. Las linfadenopatías son indoloras, firmes, adheridas a los planos profundos y con tendencia a fistularse; en menor frecuencia son dolorosas con signos inflamatorios. El diagnóstico se logra mediante la biopsia del ganglio o aspiración con aguja fina.

**Espondilitis tuberculosa o enfermedad de Pott.** Frecuentemente es consecuencia de una siembra hematógica y esporádicamente por propagación del BK a partir de los ganglios linfáticos paravertebrales. Se confunde frecuentemente con metástasis y mieloma múltiple. En orden de frecuencia afectan la columna torácica, lumbar, cervical y sacra. Los síntomas son insidiosos, dolor frecuente en la zona afectada, fiebre y pérdida de peso. El examen físico puede revelar trayectos fistulosos en la región afectada y compromiso neurológico por compresión medular (paresias, paraplejia y trastornos sensitivos). La radiografía de columna puede mostrar rarefacción y destrucción del disco con pérdida del espacio intervertebral; osteomielitis con erosión de los cuerpos vertebrales y tendencia al colapso que resulta en cifosis, además de abscesos paraespinales de aspecto fusiforme (absceso osifluente). La RM es el procedimiento de elección para orientar la enfermedad y la “prueba oro” es la biopsia, que define el diagnóstico de la TBC con la observación de los granulomas caseosos.

**Artritis tuberculosa.** Se comprometen en orden de frecuencia caderas, rodillas, codos, hombros y pequeñas articulaciones de manos y pies. Por lo general es crónica, monoarticular, con dolor y rigidez, pero con escasos signos de flogosis. El hallazgo físico más llamativo es un aumento de volumen con escasos signos de inflamación; es común la denominación de “tumor blanco de la rodilla” para denotar mínimos signos de inflamación. El diagnóstico se logra mediante la biopsia y el cultivo. Las manifestaciones radiológicas, son estrechamiento del espacio articular, erosión de la superficie articular y lesiones osteolíticas, además de desmineralización importante.

**Tuberculosis renal.** Puede haber un compromiso renal único o bilateral. Los síntomas, generalmente son insidiosos y con frecuencia pasan inadvertidos. Se presenta con fiebre, dolor lumbar y/o de los flancos, disuria, polaquiuria y hematuria intermitente. Un resultado de orina que muestre pH ácido, hematuria y “piuria estéril” (presencia de piocitos con urocultivo negativo) hace pensar en TBC del árbol urinario. El examen directo de la orina (primera orina de la mañana) y el cultivo son de extraordinario valor para el diagnóstico. La urografía de eliminación puede mostrar alteraciones como dilatación y destrucción de los sistemas pielocaliceales, deformidades de las siluetas renales con calcificaciones focales, pequeñas cavidades y defectos de llenado. A veces se producen grandes cavidades y exclusión renal. Son hallazgos característicos los uréteres “arrosariados” y la microvejiga.

**Tuberculosis genital en el hombre.** La infección puede originarse desde un foco renal o ser una siembra linfohematógena desde el pulmón. Puede ocurrir en próstata, vesículas seminales, epidídimo y, con menos frecuencia, en testículo o pene (uretral periorificial), lo cual limita las relaciones sexuales. Se puede encontrar un nódulo duro e indoloro y a veces una masa inflamatoria (orquiepididimitis). Con el compromiso de la próstata se describen los síntomas de la prostatitis o prostatismo (disuria y polaquiuria) y la afección del epidídimo puede ocasionar fístulas. La biopsia de estas lesiones logra poner de manifiesto las lesiones granulomatosas características.

**Tuberculosis genital en la mujer.** Se inicia con una invasión hematógena a las trompas (anexitis) y de allí se disemina a ovarios y endometrio, aunque puede afectar independientemente cada órgano. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, trastornos menstruales e infertilidad, generalmente irreversible. El diagnóstico se establece con el curetaje endometrial, el cultivo del sangrado menstrual y, muchas veces, la biopsia de los tejidos afectados por laparoscopia o laparotomía exploradora.

**Tuberculosis peritoneal.** La infección proviene del intestino afectado, desde un ganglio linfático mesentérico, trompas de Falopio o por implantación hematógena de un foco primario. El cuadro clínico consiste en fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. Se produce una ascitis inexplicable de comienzo relativamente brusco, masas abdominales, hepatomegalia e ictericia. El diagnóstico se logra mediante el estudio del líquido ascítico, que revela un exudado con aumento de las proteínas por encima de 3.5 g% (gradiente de albumina sérica/albumina ascítica menor de 1,1) y células a predominio de linfocitos. Mediante la laparoscopia se logra ver un peritoneo engrosado, eritematoso, con múltiples nódulos de 2 a 5 mm diseminados de color blanco amarillento. La investigación de BK es generalmente negativa, pero se puede llegar al diagnóstico mediante la medición de niveles de adenosina deaminasa (usualmente > 70 U/L) o de gamma interferón (ver pleuritis tuberculosa), y también a través de la biopsia del peritoneo. Es más común en pacientes cirróticos.

**Tuberculosis gastrointestinal.** Aunque puede ocurrir en cualquier parte del tubo digestivo, las áreas más afectadas son la región ileocecal y el colon. Se produce fiebre, dolor abdominal, sangramiento oculto, signos de obstrucción, masa palpable en el cuadrante inferior derecho y fístulas intestinales. El diagnóstico se hace generalmente con la colonoscopia y laparoscopia para biopsia si es necesario.

**Tuberculosis meníngea.** Esta condición es usualmente consecuencia de la ruptura de un tubérculo subependimal dentro del espacio subaracnoideo, más que de una invasión hematógena directa. La afección meníngea es más pronunciada en la base del cerebro, donde puede tomar el quiasma óptico y los pares craneales. También es capaz de producir vasculitis de arterias y venas, que dan origen a aneurismas o trombosis. El cuadro clínico es de una meningitis crónica caracterizada por fiebre, cefalea, sordera, diplopía, ceguera, atrofia de papila, irritabilidad, náuseas, vómitos, confusión y cambios de la personalidad. Se producen signos de irritación meníngea con anormalidades de pares craneales III, IV, VI, y VII y hallazgos de focalización neurológica por lesiones vasculares o tuberculomas, que actúan como lesiones ocupantes de espacio del SNC. La hidrocefalia y el enclavamiento cerebral son complicaciones frecuentes. Puede haber convulsiones, trastornos de conciencia y coma. El LCR es claro y revela un aumento de la presión, y cuando se deja en reposo puede mostrar una “película o red” coagulada. El estudio citoquímico del LCR revela una pleocitosis de 100 a 1000 por mm<sup>3</sup> a predominio de linfocitos, aumento de proteínas, disminución de la glucosa y los cloruros. El cultivo es positivo en un 75% de los casos, y la ADA es mayor de 10 U/L.

**Pericarditis tuberculosa.** Se produce un derrame pericárdico crónico con signos de pericarditis constrictiva (dolor torácico, disnea, hepatomegalia, edema de miembros inferiores, pulso paradójico y, a veces, un frote pericárdico). El diagnóstico se logra por cultivo del líquido pericárdico y su biopsia.

**Tuberculosis diseminada (tuberculosis miliar).** Representa el 8% de todos los casos de TBC extrapulmonar y es frecuente en pacientes con SIDA. Puede ocurrir poco después de la primoinfección o ser producto de la reactivación de un foco tuberculoso años después. Generalmente, las manifestaciones clínicas no son específicas y consisten en pérdida de peso, astenia, fiebre, diaforesis, cefalea, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Las lesiones se localizan generalmente en pulmón, hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y meninges. La mejor forma de diagnosticar la tuberculosis miliar es mediante la biopsia del hígado, ganglios linfáticos o de la médula ósea. Cuando se compromete el pulmón, la radiografía del tórax puede mostrar una imagen micronodular difusa de 1 a 2 mm de distribución simétrica y universal (imagen “miliar”), aunque su ausencia no descarta este tipo de tuberculosis. La TBC miliar puede ser aguda, críptica (curso prolongado) y no reactiva (muy poca reacción tisular); esta última adopta una forma clínica séptica o tifoideana. La manifestación hematológica puede ser de anemia, leucopenia, trombocitopenia, reacción leucemoide o pancitopenia.

## DIAGNÓSTICO

Es sumamente importante la historia clínica del paciente para el diagnóstico de tuberculosis, sobre todo los antecedentes personales y familiares de la enfermedad. Siempre hay que pensar en TBC pulmonar cuando hay pacientes con enfermedad respiratoria infecciosa que persista por tiempo prolongado (más de 3 meses) con pérdida de peso. También con la aparición de fiebre prolongada, habitualmente de grado moderado, a predominio vespertino, que es una de las causas frecuentes de fiebre de origen desconocido, más aún en países con alta prevalencia de la enfermedad, en VIH positivos, diabéticos, usuarios de esteroides, citostáticos o agentes biológicos (antifactor de necrosis tumoral). Dado que la localización pulmonar es la más prevalente, uno de los primeros estudios es la Rx de tórax, en el cual se observa el complejo de Ghon (foco pulmonar asociado a una linfadenitis mediastínica), infiltrados o cavernas en lóbulos superiores, particularmente en los segmentos apical y posterior, y presencia de calcificaciones que indican un proceso inflamatorio crónico. Se recomiendan los siguientes estudios:

1. *Bacteriología*. La baciloscopia y los cultivos resultan positivos en el 85% de los casos; la identificación del germen se hace comúnmente con la coloración de Ziehl-Neelsen, y con la técnica fluorescente (auramina-rodamina) su positividad aumenta hasta el 96%, por cuya razón, muchos laboratorios prefieren hacer esta última. Las muestras deben ser procesadas en la mañana y repetidas 3 veces, aunque en pacientes hospitalizados puede ser tomada cada 8 horas y la última debe recogerse para cultivo. Una buena muestra proviene del árbol bronquial recogida de un esfuerzo de tos. Las muestras se deben procesar lo más rápido posible, y de no ser posible se puede guardar en nevera por un lapso de 7 días para la baciloscopia y 3 días para cultivo. Si no hay nevera se guarda en un lugar fresco protegido de la luz por un máximo de 48 horas. Cuando no se puede evaluar la muestra dentro de estos lapsos se hace un extendido en lámina, y si la muestra va a ser procesada solo para baciloscopia y hay que conservarla por unos días, se le puede agregar 5 gotas de fenol al 5%. El informe de la baciloscopia se reporta así:

- no se observan BAAR, en 100 campos observados
- +menos de 1 BAAR por campo, en 100 campos observados
- ++ de 1 a 10 BAAR por campo, en 50 campos observados
- +++ más de 10 BAAR por campo, en 20 campos observados

El resultado del cultivo del BK se logra a las 4 o 6 semanas, y los medios más usados son los de Lowenstein-Jensen y el de Middlebrook, que pueden ser positivos hasta en un 98%.

2. *Hematología.* La fórmula blanca puede ser normal, aunque a veces se observa una reacción leucemoide en la neumonía tuberculosa o en la sepsis tuberculosa. Puede encontrarse una anemia normocítica normocrómica.

3. *Inmunología.* Tuberculina o PPD (derivado proteico purificado). Es una prueba prototipo de hipersensibilidad retardada. Consiste en la inyección intradérmica de 0.1 ml de PPD (5 unidades de tuberculina UT). La prueba se lee de 48 a 72 horas. Se puede encontrar una pápula con los siguientes valores: negativa (0 a 4 mm), dudosa (5 a 9 mm) (producto de vacunación con BCG o hipersensibilidad relacionada con otras bacterias), y positiva (mayor de 10 mm), lo cual indica la presencia de infección tuberculosa. Esta prueba puede ser negativa en la TBC diseminada, meníngea y peritoneal y en los pacientes inmunosuprimidos o que reciben esteroides, en cuyos casos se puede intentar un PPD reforzado *second strength* que tiene 250 UT.

4. *Histología.* La biopsia es útil en los casos de TBC extrapulmonar; se observan granulomas caseosos con o sin bacilos ácido-alcohol resistente.

5. *Especiales* en secreciones y tejidos. Amplificación del RNA de la micobacteria (prueba de amplificación de antígenos nucleares = NAAT) y PCR. Asimismo, detección *in vitro* de la liberación de interferón gamma (IGRA) con exposición a antígenos específicos de *Mycobacterium*.

## TRATAMIENTO

El Ministerio del Poder Popular para la Salud, a través de la Dirección General de Programas de Salud y la Coordinación Nacional de Salud Respiratoria, tiene en Venezuela desde el 2009 el esquema de tratamiento de dosis fijas combinadas para la TBC según las recomendaciones de la OMS. La dosificación es por kilogramo de peso y se siguen los siguientes regímenes (Tablas 75,76,77 y 78).

## RÉGIMEN N° 1 ESQUEMA NORMADO DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

### Fase de inicio supervisado para 15 años de edad y más (casos nuevos, recaídas y recuperación de abandono)

TABLA 75. TRATAMIENTO TUBERCULOSIS. FASE DE INICIO SUPERVISADO PARA 15 AÑOS DE EDAD Y MÁS

FASE DE INICIO	H RZE*
PESO DEL PACIENTE (Kg)	CANTIDAD DE TABLETAS DIARIAS
30-37,9	2
38-54,9	3
55-70,9	4
71 y más	5
*(H) isoniacida, (R) rifampicina, (Z) pirazinamida (E) etambutol	

En esta fase inicial se da el tratamiento de lunes a viernes hasta completar 50 tomas. Es de suma importancia controlar el peso del paciente quincenalmente, ya que a medida que se recupera puede ganar peso y es necesario ajustar la dosis de los medicamentos. Si el paciente está hospitalizado se indica el tratamiento todos los días, inclusive el fin de semana, hasta completar las 50 tomas iniciales de esta fase. Estos medicamentos se deben dar en ayunas y evitar su toma con jugos ácidos y leche.

## RÉGIMEN N° 2 ESQUEMA NORMADO DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

### Fase de mantenimiento supervisado para 15 años y más

TABLA 76. TRATAMIENTO TUBERCULOSIS. FASE DE MANTENIMIENTO SUPERVISADO PARA 15 AÑOS Y MÁS

MEDICAMENTOS	DOSIS mg
Isoniazida	600
Rifampicina	600

Cada vial contiene isoniazida, 300 mg y rifampicina, 300 mg, por tanto se dan en la fase de mantenimiento 2 viales los días lunes, miércoles y viernes hasta completar 54 tomas, independientemente del peso del paciente, a diferencia de la fase inicial. Contrariamente al tratamiento con tabletas separadas, las combinadas no deben ser partidas, trituradas, masticadas o disueltas en algún líquido.

### RÉGIMEN N° 3 ESQUEMA NORMADO DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

#### Fase inicial supervisada para 0 a 14 años

TABLA 77. TRATAMIENTO TUBERCULOSIS, FASE INICIAL SUPERVISADA PARA 0 A 14 AÑOS

FASE	DROGAS Y DOSIS DIARIAS mg/Kg	FRECUENCIA	DURACIÓN
<b>PRIMERA (INTENSIVA)</b>	Isoniacida:5 Rifampicina: 10 Pirazinamida: 25	5 días/semana: lunes a viernes	Total 10 semanas: 50 tomas
<b>SEGUNDA (MANTENIMIENTO)</b>	Isoniacida:10 Rifampicina : 10	3 veces/semana: (L, M, V)	Total 18 semanas: 54 tomas

Este régimen se mantiene igual, con la particularidad de que la presentación de los medicamentos pediátricos contiene la siguiente dosificación:

TABLA 78. TRATAMIENTO TUBERCULOSIS, PEDIÁTRICOS

FASES	DROGAS Y DOSIS (por tableta)
<b>I</b>	Isoniacida 30 mg Pirazinamida 150 mg Rifampicina 60 mg
<b>II</b>	Isoniacida 60 mg Rifampicina 60 mg

Estas drogas de presentación pediátrica si son masticables y se calculan por Kg/ peso con la aproximación al número de tabletas requeridas para su dosificación.

Los efectos colaterales más notables de los medicamentos antituberculosos son los siguientes: isoniazida (hepatitis, neuritis periférica e hipersensibilidad cutánea), rifampicina (hepatitis, intolerancia gastrointestinal, hipersensibilidad cutánea y orina oscura), etambutol (neuritis retrobulbar con dosis altas); pirazinamida (anorexia, náuseas, hiperuricemia y hepatitis) y estreptomycin (tinnitus, mareo e hipersensibilidad cutánea).

La estreptomycin se puede utilizar cuando hay resistencia a cualquiera de las drogas de primera línea y en pacientes con infección por VIH que reciben inhibidores de *proteasas*. La rifampicina tiene interacción medicamentosa, razón por la que se debe sustituir por rifabutina, pero si no la hay se utiliza la estreptomycin, con la desventaja que debe aplicarse por vía intramuscular.

En el embarazo, las drogas de elección son isoniazida y etambutol; no se debe emplear la pirazinamida por su efecto teratogénico, ni la estreptomycin por ototoxicidad fetal, a menos que haya multirresistencia. Cuando no se logre aislar el germen, especialmente en TBC extrapulmonar, se recomienda el uso del etambutol (1.200 mg o 15-25 mg/Kg diarios) más isoniazida.

El tratamiento de la TBC, además de la quimioterapia, incluye un excelente régimen higiénico-dietético, psicoterapia de apoyo, educación y rehabilitación. El personal de salud debe usar máscaras descartables de alta eficiencia y el aislamiento debe mantenerse hasta que 3 BK en esputo sean negativos, lo cual, usualmente ocurre a las 2 a 4 semanas de iniciar el tratamiento. Por otra parte se debe insistir en un seguimiento estricto acerca de la evolución y tratamiento ambulatorio del paciente y los contactos. Los enfermos deben ser aislados en habitaciones privadas, y si es posible con ambiente a presión negativa. La recidiva bacteriológica que ocurre luego de la curación con los esquemas de corta duración (esquemas 1 y 2) o por el abandono del tratamiento, debe ser tratada con los mismos esquemas utilizados para casos nuevos y se recomienda mantener hospitalización hasta la negativización del esputo.

Para pacientes con SIDA con TBC se impone el régimen de isoniazida, rifampicina (10 mg/Kg máximo 600 mg diarios) y pirazinamida por 6 a 9 meses, y si hay resistencia a este régimen, se agrega etambutol. En caso del complejo *Mycobacterium avium* se recomienda el rifabutina, 300 mg VO diarios; claritromicina, 250 mg VO BID y etambutol, 800 a 1.600 mg VO OD por tiempo indefinido. Para la profilaxis, azitromicina, 1.500 mg VO semanales. Recordemos que los pacientes VIH positivos deben ser tratados primero para la TBC antes

de iniciar el tratamiento antirretroviral, y que una vez iniciado hay que tener cuidado con las múltiples interacciones de la rifampicina, motivo por el cual es preferible la rifabutin. El retratamiento está indicado cuando fracasa un esquema previo y se confirma por la persistencia de BK al tercer mes del tratamiento. Algunas de las causas son resistencia a los medicamentos, irresponsabilidad en el cumplimiento y uso de bajas dosis. Se sospecha TBC multirresistente si el paciente tiene historia de tratamiento previo para TBC, si ha nacido o vivido en un sitio de alta prevalencia de resistencia, si ha estado expuesto a un caso con TBC resistente y si la enfermedad progresa a pesar de recibir tratamiento adecuado. El esquema será modificado según los resultados obtenidos en las pruebas de resistencia de los cultivos y bajo supervisión estricta.

Para casos de TBC multirresistente, el CDC de Atlanta ha incluido en sus guías de tratamiento al fumarato de bedaquilina, una diarilquinolina con una estructura que recuerda las quinolonas, pero que no actúa sobre la *ADN girasa*, sino que inhibe la *ATP sintasa*. Es la primera droga antituberculosa en los últimos 40 años después de la rifampicina, y al igual que el resto de la drogas debe indicarse en conjunto con otros tuberculostáticos.

El tratamiento de la TBC extrapulmonar, cualquiera que sea, en esencia es el mismo que para la TBC pulmonar. La TBC genitourinaria responde muy bien porque la carga bacteriana es menor que la pulmonar y, además, las drogas antituberculosas alcanzan muy buenas concentraciones en las vías urinarias, lo cual facilita que un tratamiento corto (6 meses) sea efectivo, siempre y cuando no haya resistencia. Para la meningitis TBC es necesario destacar que la isoniacida alcanza en el LCR concentraciones cerca del 90% del nivel sérico, con o sin inflamación. Estreptomina, rifampicina, pirazinamida, etambutol y etionamida atraviesan la barrera hematoencefálica en presencia de inflamación de las meninges. Inicialmente se puede tratar con dos drogas: isoniacida a la dosis máxima de 500 mg/día y rifampicina, 600 mg/día más piridoxina, 50 mg/día (para prevenir la neuropatía periférica). En pacientes graves se puede añadirle estreptomina, 1 g/día por tres meses. El etambutol no es tan efectivo y solo penetra las meninges en presencia de inflamación; se debe usar a dosis altas, lo que incrementa la posibilidad de efectos colaterales y la duración del tratamiento es más larga (desde 9 hasta 12 meses). En niños se debe usar ordinariamente la dexametasona, así como en adultos cuando existiera trastorno del estado de conciencia, signos de focalización neurológica, hipertensión endocraneana con presión del LCR superior a 300 mm de agua

(para prevenir la herniación del tallo encefálico), niveles altos de proteínas en el LCR y en casos de bloqueo espinal. La dosis es de 20 mg/día EV, que puede reducirse a la mitad en la segunda o tercera semana y disminuirla luego progresivamente durante cuatro meses.

La vacunación con BCG (bacilos vivos liofilizados atenuados) previene la tuberculosis y limita su diseminación y la meningitis. Se recomienda la aplicación de 0.1 ml intradérmica en la región deltoidea en todo niño desde el primer mes hasta los 14 años sin PPD previo; se les puede revacunar al ingresar a la escuela primaria.

**Quimioprofilaxis.** Se usa la isoniazida a la dosis de 5 mg/Kg (máximo 300 mg) VO diarios por 6 a 12 meses. Dada la hepatotoxicidad de esta droga es recomendable el control mensual de las aminotransferasas. Se emplea para evitar el desarrollo de la enfermedad en sujetos que han padecido la primoinfección. Los pacientes que básicamente ameritan observación y/o tratamiento, son los siguientes:

***Contactos menores de 15 años***

1. No se les ha aplicado la BCG (sin cicatriz) y asintomáticos
  - a. PPD 0 a 9 mm: se aplica la BCG
  - b. PPD mayor de 10 mm: se ofrece quimioprofilaxis
2. Se ha aplicado la BCG (con cicatriz)
  - a. Asintomático o sintomático con pruebas de esputo y cultivo negativos: observación
  - b. Sintomático con pruebas positivas: tratamiento

***Contactos mayores de 15 años con o sin BCG***

1. Asintomático con pruebas negativas: observación
2. Sintomático con pruebas positivas: tratamiento
3. Pacientes PPD positivos con situaciones clínicas especiales como el uso prolongado de corticoesteroides u otras drogas inmunosupresoras, SIDA, leucemias, linfomas, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, drogadictos y alcohólicos crónicos: quimioprofilaxis.

## REFERENCIAS

- DIVISION OF TUBERCULOSIS ELIMINATION, NATIONAL CENTER FOR HIV/AIDS, VIRAL HEPATITIS, STD, AND TB PREVENTION, CDC. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2013; 62:1-12.
- KEANE J, GERSHON S, WISE RP, MIRABILE-LEVENS E, KASZNICA J, SCHWIETERMAN WD, ET AL. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
- KIM NJ, CHOO EJ, KWAK YG, ET AL. Tuberculous peritonitis in cirrhotic patients: comparison of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Escherichia coli* with tuberculous peritonitis. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41:852.
- LIENHARDT C ET AL: New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: Review of the drug development pipeline and implications of national programmes. *Curr Opin Pulmon Med.* 2010; 16: 186.
- MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD. Dirección General de Programas de Salud y la Coordinación Nacional de Salud Respiratoria. 2009.
- PERTUISSET E, BEAUDRENIL ET AL. Spinal tuberculosis in adults. *Medicine.* 1999; 78: 309-320.
- PAIM ET AL.: Evidence-based tuberculosis diagnosis. *PLoS medicine.* 2008; 5: e156.
- TÖRÖK ME; FARRAR JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med.*2011; 365(16):1538-40.
- VERHAGEN LM, VAN DEN HOF S, VAN DEUTEKOM H, HERMANS PW, KREMER K, BORGDORFF MW, ET AL. Mycobacterial factors relevant for transmission of tuberculosis. *J Infect Dis.*2011; 203(9):1249-55.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Treatment of tuberculosis: Guidelines, 4<sup>th</sup> ed. Geneva, WHO, 2009 ([www.who.int/tb/publications/2009/who-htm-tb-2009-420-beforeprint.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2009/who-htm-tb-2009-420-beforeprint.pdf)).

## LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

*Nacarid Aránzazu H.*

*Olga Zerpa R.*

*Leticia Acosta*

### INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad crónica, granulomatosa, infectocontagiosa y endémica en muchos países y se conoce también como *enfermedad de Hansen*, mal de Lázaro, mal de San Antonio, mal de Job y Cocobe. Es ocasionada por el *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que genera un cuadro clínico variado que depende de la respuesta inmunológica del huésped. Es una bacteria del orden de los *Actinomycetales*, familia *Micobacteriáceas*, intracelular estricto (en macrófagos), tiene forma de bastón y mide de 5 a 8  $\mu$ m de largo, es ácido alcohol resistente (BAAR), Gram positiva, dopa positiva. Es la única *Mycobacteria* capaz de perder su ácido alcohol resistencia al ser tratada con piridina.

En las últimas décadas, la OMS ha propuesto eliminar la lepra como problema de salud pública por el advenimiento de las excelentes terapias con multidrogas. Para 1999 se curaron cerca de 10 millones de pacientes con estos esquemas, hubo alrededor de 0.1% de recaídas por año y pocos casos de resistencia a estas drogas. En 1999, según la OMS, había 1.624.654 pacientes con lepra en el mundo. Venezuela se encuentra en la fase de eliminación de esta enfermedad; sin embargo se han encontrado focos hiperendémicos, particularmente en los llanos centrales. En 1998, la tasa de prevalencia era de 0,6 por 10.000 habitantes con una incidencia de 0,2 por 10.000 habitantes (Figura 17).

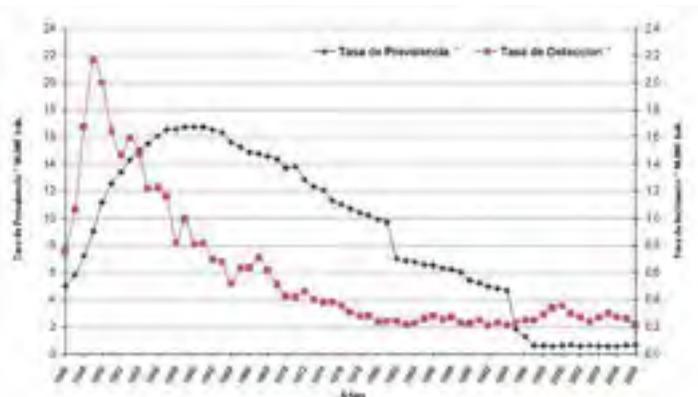


FIGURA 17. TASAS DE PREVALENCIA Y DETECCIÓN DE HANSEN (VENEZUELA 1946-2008)

La lepra se presenta en cualquier edad, con picos entre los 10-14 y 30-60 años; predomina en el sexo masculino en la proporción de 2:1 y no se han podido determinar marcadores genéticos ligados a la susceptibilidad de la enfermedad. La distribución geográfica de la lepra no es uniforme, pues las formas lepromatosas predominan en América y Asia, pero con menos frecuencia en África. La principal fuente de infección es el hombre, sobre todo a través de las secreciones de la mucosa nasal, piel con soluciones de continuidad e insectos vectores. Igualmente, el reservorio principal es el hombre, aunque se ha encontrado lepra natural en armadillos y algunos primates.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas clínicas de la lepra dependen de la respuesta de la inmunidad celular (IC) del individuo ante la presencia de *M. leprae* y no de su virulencia, pues no se ha demostrado la existencia de diferentes cepas de esta bacteria. Por tanto, en estos enfermos se puede encontrar un espectro clínico e histopatológico que va a depender de su respuesta inmunológica. Ridley y Joplin clasifican en 5 grupos las formas clínicas de la lepra y su correlación con el estado inmunológico: lepra indeterminada, lepromatosa, *borderline* o dimorfa (lepromatosa, *borderline*, tuberculoide) y tuberculoide.

**LEPRA INDETERMINADA (LI).** Un 20 a 30% de los pacientes comienza con esta forma de lepra y, como su nombre indica, los fenómenos inmunológicos y la forma clínica no se han definido. Después de un tiempo variable, la persona

puede desarrollar fenómenos de inmunidad celular y definirse en alguna de las formas clínicas o evolucionar hacia la resolución espontánea. El examen físico revela una o pocas manchas hipocrómicas, mal definidas, con trastornos sensitivos (hiperestesia, hipoestesia o anestesia) y la prueba de la histamina es anormal (Fotografía 1). La histopatología muestra un infiltrado inflamatorio linfohistiocitario perivascular, perineural y perianexial; los bacilos son muy escasos y se deben buscar exhaustivamente en los nervios y anexos, sobre todo en el músculo piloerector. El frotis de la lesión cutánea es BAAR negativo. Las pruebas de IC *in vivo* e *in vitro* dan resultados variables.



FOTOGRAFÍA 1. LEPROA INDETERMINADA

**LEPROA LEPROMATOSA (LL).** Es la forma difusa de la enfermedad y está asociada a un defecto de la IC que permite la multiplicación exagerada de la bacteria con invasión de la piel, tejido celular subcutáneo y órganos internos, excepto pulmón y SNC. En el curso crónico de esta forma de lepra se presentan fenómenos agudos de naturaleza inmunológica tipo 2 producidos por títulos altos de anticuerpos, como eritema nodoso, eritema polimorfo, neuritis, iritis, iridociclitis, orquitis, orquiepididimitis, hepatitis, adenitis, nefritis y vasculitis.



FOTOGRAFÍA 2. LEPROA LEPROMATOSA

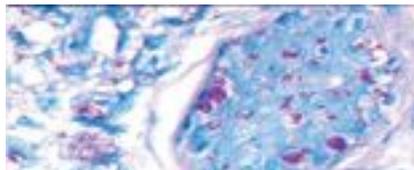


FIGURA 18. BIOPSIA DE LEPRA LEPROMATOSA. INFILTRADO GRANULOMATOSO DIFUSO, MACRÓFAGO ESPUMOSOS REPLETOS DE ABUNDANTES BACTERIAS, ESCASOS LINFOCITOS Y AUSENCIA DE CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS TIPO LANGHANS

En la LL se observan lesiones muy variadas difusas y simétricas: máculas eritematohipocrómicas o eritematopigmentadas de color ocre y localización y tamaño variables, piel con infiltrado eritematoso difuso, generalizado, de mayor intensidad en la cara (facies leonina) y pabellones auriculares. También pueden presentarse madarosis (cejas con alopecia de la cola) y nódulos aislados o confluentes que forman placas (lepromas), duros y brillantes que no llegan a los planos profundos (Fotografía 2). El daño neural es lento y progresivo. Por lo general, los nervios periféricos de los miembros superiores e inferiores están afectados con anestesia localizada en las lesiones y en casos de larga evolución anestesia en distribución de “botas y guantes”, clásica de las neuropatías periféricas. En estos pacientes es posible encontrar múltiples manifestaciones: perforación del tabique nasal, “nariz en silla de montar”, uveítis, orquitis con trastornos de la función sexual (impotencia e infertilidad), amiloidosis (insuficiencia renal y hepática).

La reacción de Mitsuda (lepromina) y el antígeno soluble son persistentemente negativos y las pruebas *in vitro* de IC también. Hay una titulación alta (95%) de anticuerpos séricos IgM contra elGPL-1 (antiglicolípido fenólico 1 o anti-GLP-1). Coloración de Fite-Faraco (F-F) de 4-6+ y el frotis de pielson positivos entre 5 y 6+ para BAAR.

Las lesiones están en la dermis reticular (la dermis papilar está respetada) y existe una banda de colágeno subepidérmica, aunque estas se pueden encontrar en todas las estructuras de la piel. El cuadro histológico se caracteriza por un infiltrado granulomatoso difuso, macrófagos espumosos (con diferentes grados de vacuolización) repletos de abundantes bacterias, escasos linfocitos (0-1+), predominio de los linfocitos T CD8+ sobre los T CD4+ colaboradores en la proporción 2:1 y ausencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans

(Figura 18). En los nervios periféricos, *M. leprae* invade las células de Schwann, lo cual lleva a una mielinización degenerativa espumosa, degeneración axónica y, luego, de tipo walleriano.

**LEPRA BORDERLINE.** Esta puede ser borderline lepromatosa, borderline-borderline y borderline-tuberculoide.

**Lepra borderline lepromatosa (BL)** En esta, la distribución de las lesiones es bilateral pero a diferencia de la LL es asimétrica, y el tipo de lesiones es también similar pero son menos numerosas. Se presentan máculas eritematosas, eritematopigmentadas o violáceas, placas, pápulas y nódulos. Puede haber hipoestesia o anestesia total, sobre todo en el centro de las lesiones y en casos avanzados anestesia en “botas y guantes” (Fotografía 3).

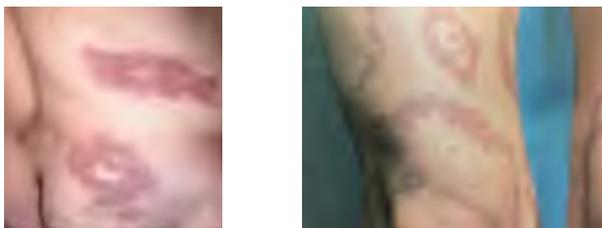


FOTOGRAFÍA 3. LEPRA BORDERLINE LEPROMATOSA

El cuadro histológico se caracteriza por un granuloma macrofágico con diversos grados de vacuolización y escasos linfocitos. Coloración de Fite-Faraco (F-F) entre 4 y 5+ con distribución irregular de bacilos y frotis de piel para BAAR positivo 4 a 5+. La reacción de Mitsuda y el antígeno soluble son negativos. Las pruebas *in vitro* de IC son negativas. Se encuentra un alto título de anticuerpos contra el GLP-1.

**Lepra borderline-borderline (BB).** Las lesiones son intermedias entre LL y LT. Las placas en número variable son rojizas o “asalmonadas”, ovales o redondas; la típica lesión BB es una placa de centro claro con un borde de infiltración variable, contorno interno muy bien limitado y externo difuso; puede haber anestesia, sobre todo en el centro de la placa (Fotografía 4). La histopatología revela células epitelioides difusamente esparcidas en el granuloma sin células gigantes, macrófagos indiferenciados, linfocitos distribuidos irregularmente y los nervios están infiltrados pero reconocibles. Coloración de F-F 3 a 4+. Frotis de piel para BAAR 1 a 3+. La reacción de Mitsuda, generalmente es negativa, pero en algunos casos puede ser débilmente positiva. El antígeno

soluble es negativo y las pruebas *in vitro* de IC también. Los títulos de GLP-1 son moderadamente positivos.



FOTOGRAFÍA 4. LEPRA *BORDERLINE-BORDERLINE*

**Lepra *borderline tuberculoide* (BT)** Presencia de máculas o placas en número variable, más o menos bien limitadas, asimétricas, rojizas, parduzcas o hipocrómicas. Pueden ser elevadas en su superficie o con un centro claro (Fotografía 5). Los nervios periféricos son frecuentemente afectados. Los cortes histológicos muestran un granuloma de células epitelioides focalizados o rodeados de linfocitos con numerosas células gigantes. Los nervios y anexos están infiltrados pero pueden ser reconocidos. En la coloración de F-F se observa la presencia de bacilos escasos predominantemente en los nervios. Los frotis bacteriológicos de la piel para BAAR son negativos o ligeramente positivos de 1 a 2+. La reacción de Mitsuda y el antígeno soluble pueden ser positivos. Las pruebas *in vitro* de IC son positivas y los anticuerpos son débilmente positivos.



FOTOGRAFÍA 5. LEPRA *BORDERLINE TUBERCULOIDE*

**LEPRA TUBERCULOIDE.** Las lesiones son generalmente únicas: máculas o placas rojizas o parduzcas y en algunos casos hipocrómicas, redondeadas u ovales, de bordes bien definidos; de superficie limpia y brillante, puede haber placas circulares eritematosas o violáceas, cuya región central puede

ser hipocrómica y mostrar atrofia con centro regresivo (ausencia de glándulas sudoríparas y folículos pilosos). La piel en la lesión es seca, generalmente escamosa, alopecica, anhidrótica y con anestesia marcada (Fotografía 6). En la LT predomina la neuropatía periférica; la hipoestesia/anestesia afecta el tacto discriminador, el dolor y la temperatura, pero respeta la sensibilidad profunda (vibración, presión y posición). La lesión del nervio cubital ocasiona mano en garra de los dedos cuarto y quinto, atrofia hipotenar y anestesia en la zona de distribución; el mediano atrofia tenar y dificultad de la oposición del pulgar con el meñique; el radial "mano caída"; safeno interno y tibial posterior (anestesia plantar) con úlceras plantares en los sitios de apoyo. Puede afectarse el nervio retroauricular y presentarse la articulación de Charcot. A veces, la lepra tuberculoide se presenta inicialmente con solo un nervio infiltrado y abscedado muy aumentado de tamaño, o con una pequeña zona anestésica o hiperalérgica, o con atrofia muscular por neuropatía periférica.

En la LT, la lesión neural es importante; las células T desgarran el perineuro, hay destrucción de las células de Schwann y los axones que lleva a fibrosis del epineuro, con sustitución del endoneuro por granulomas epiteliales y necrosis caseosa. Los nervios, la mayoría de las veces son irreconocibles, los más afectados son los de la dermis y nervios de las extremidades.



FOTOGRAFÍA 6. LEPRÁ TUBERCULOIDE

El cuadro histológico se presenta como un denso granuloma formado por células epitelioides, (macrófagos diferenciados con alto poder de fagocitar y eliminar bacilos) y una notable corona de linfocitos. Las células Langhans pueden estar presentes en gran número y predominan los linfocitos T CD4+ colaboradores sobre los T CD8+ en la proporción 2:1. Los nervios y anexos están muy infiltrados y a la coloración de F-F no se encuentran bacilos o son muy escasos. El frotis bacteriológico de la piel es negativo. La reacción de Mitsuda

es fuertemente positiva; el antígeno soluble y las pruebas *in vitro* de IC son positivas. Los anticuerpos contra GLP-1 son negativos o muy débiles.

**COMPLICACIONES DE LA LEPRA.** Los estados reactivos leprosos abarcan varios cuadros inflamatorios, por lo general debidos a mecanismos inmunes que pueden ocurrir antes del diagnóstico de la enfermedad o una vez instalado el tratamiento. Estas son las reacciones leprosas de tipo 1 y 2.

**Reacciones leprosas tipo 1.** Se presenta en el 50% de los pacientes con lepra *borderline*. Se caracterizan por fiebre, compromiso del estado general, las lesiones preexistentes se exacerban y aparecen nuevas; hay además neuritis sobre todo del cubital, que se muestra muy inflamado y doloroso, y lesión del nervio tibial anterior (peroneo profundo) con el clásico “pie caído”. El compromiso neural debe ser tratado antes de las 24 horas con corticoesteroides para evitar secuelas irreversibles. Cuando estas lesiones aparecen antes del tratamiento se denominan reacciones de degradación y el proceso histopatológico se aproxima más a la lepra lepromatosa, y cuando aparecen después del tratamiento se llaman *reacciones de inversión*, fenómeno que se acerca más a la forma tuberculoides.

**Reacciones leprosas tipo 2.** La presencia de complejos inmunes desencadena una reacción inmunológica tipo 2 que origina complicaciones agudas como los fenómenos reaccionales de la lepra lepromatosa y *borderline* lepromatosa: eritema nodoso y fenómeno de Lucio.

**Eritema nudoso.** Afecta el 50% de los pacientes del extremo lepromatoso (LL y BL). Puede aparecer antes del diagnóstico; pero en el 90% después de iniciada la quimioterapia antimicrobiana específica y puede recaer. Se presentan pápulas eritematosas y dolorosas que desaparecen y aparecen espontáneamente, malestar y fiebre; la biopsia de las lesiones cutánea revela signos de vasculitis o de paniculitis, a veces con abundantes linfocitos y PMN. Otras manifestaciones son neuritis, linfadenitis, uveitis, orquitis, glomerulonefritis, anemia, leucocitosis, elevación de las aminotransferasas y aumento del FNT

**Fenómeno de Lucio (lepromatosis difusa).** Se observa en pacientes con LL, especialmente en los no tratados. El paciente presenta brotes repetidos de grandes lesiones ulcerosas de bordes bien definidos, particularmente en los miembros inferiores, pero que pueden generalizarse y desencadenar septicemia fatal. Histológicamente se observa necrosis isquémica de la epidermis y dermis, intensa concentración de *H. leprae* en las células endoteliales, proliferación

endotelial y formación de trombos. No responde al uso de corticoesteroides y talidomida; han sido útiles la dapsona asociada a los corticoesteroides y la exsanguinotransfusión.

El diagnóstico diferencial de la lepra incluye:

1. Enfermedades que cursan con máculas hipocrómicas *per se* (pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, nevusacrómico) o con lesiones residuales (hipocromías postinflamatorias y lesiones residuales de psoriasis).
2. Enfermedades que presenten una o pocas placas eritematosas que puedan confundirse con la lepra tuberculoide o *borderline* tuberculoide: granuloma anular, tiña corporis, pitiriasis rosada, psoriasis activa, esclerodermia, lupus eritematoso subagudo y sarcoidosis.
3. Enfermedades que evolucionan con numerosas lesiones de tipo máculas, placas y nódulos que pueden ser confundidas con lepra lepromatosa o con el grupo intermedio como leishmaniasis difusa anérgica, neurofibromatosis, sífilis, xantomatosis, linfoma, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, micosis profunda, eritema nodoso de diferentes etiologías, eritema multiforme y granuloma por sustancias inertes (polímeros).

## DIAGNÓSTICO

El estudio integral del paciente con sospecha de lepra es clínico, bacteriológico, histopatológico e inmunológico. El examen bacteriológico es muy sencillo y se efectúa mediante el frotis de las lesiones de la piel en sitios establecidos internacionalmente coloreándolos con Ziehl-Neelsen (bacilo ácido-alcohol resistente: BAAR); los frotis son reportados de 1+ a 6+ (según la cantidad de bacilos) por normas de lectura de la OMS. El examen histológico se hace con la biopsia de la lesión coloreada con hematoxilina y eosina (H y E) y Fite-Faraco (FF). El estudio inmunológico se evalúa con la inmunidad celular (IC) tanto *in vivo* como *in vitro* y con la inmunidad humoral. Las pruebas *in vivo* de IC son las intradérmicas, para las cuales se utilizan dos tipos de antígenos (Mitsuda y antígeno soluble). Las pruebas *in vitro* del IC incluyen transformación linfocitaria (LTT), inhibición de migración macrofágica (MIF), células supresoras y determinación de linfoquinas. La inmunidad humoral se mide con la titulación de anticuerpos contra los antígenos de la bacteria, especialmente contra PLG-1 por el método de ELISA.

Se deben agotar todos los recursos para lograr el diagnóstico de lepra en un enfermo porque “es preferible hacer el diagnóstico de lepra sin encontrar la enfermedad, que dejar de tratar a un paciente leproso”.

1. *Mitsuda*. La lepromina es un extracto crudo semiestandarizado de bacilos muertos por calor procedentes de nódulos lepromatosos que se utilizan en una prueba cutánea para mostrar la respuesta inmune celular. Se inocula 0.1 ml de lepromina intradérmica y se examina el sitio después de 72 horas (reacción de Fernández) o 3 a 4 semanas después (reacción de Mitsuda). El diámetro de la induración producida se mide y califica: a) negativa sin induración; b) dudosa 1-2 mm; c) positiva + 3-5 mm; positiva++ >5 mm y positiva+++ pápula con ulceración. La reacción positiva de Mitsuda puede indicar que una persona ha sido expuesta a los antígenos de *M. leprae* o que ha sido capaz de desarrollar una respuesta específica mediada por células en contra *M. leprae*, por lo que dicha reacción tiene valor pronóstico, pues permite clasificar y pronosticar el estado de resistencia ante la enfermedad. La reacción a las 48 horas es precoz, similar a la reacción al antígeno soluble, y la lectura al mes se expresa como un nódulo que se considera positivo por encima de 5 mm.
2. *Antígeno soluble*. Es una prueba usada para medir infección con un antígeno de tipo tuberculínico. Se considera positiva una induración  $\geq$  de 12 mm, leída a las 48 horas de su aplicación.
3. *Reacción a la histamina*. Esta prueba consiste en una inyección intradérmica de 0,1 ml de una solución de histamina al 1 X 1000 y determina la llamada triple respuesta de Lewis, que consiste en *eritema* inicial, *eritema reflejo secundario* y *pápula edematosa*. El resultado de la prueba es normal cuando la *tríada* se presenta en su totalidad, y patológica cuando falta el eritema reflejo secundario, lo cual indica que hay lesión en las terminaciones nerviosas.
4. Otras pruebas alteradas son hipergammaglobulinemia policlonal, VDRL falso positivo, AAN+ y factor reumatoide positivo.

## TRATAMIENTO

El Grupo de Estudio de la OMS sobre Quimioterapia de la Lepra (Ginebra 1981) establece regímenes multidrogas y clasifica los pacientes en multibacilares (MB) si los frotis de piel son positivos para BAAR, o en paucibacilares (PB) si

son negativos. Desde entonces han mostrado gran efectividad con tasas de recaída extremadamente bajas, y solo se han modificado los períodos de tiempo establecidos. Los objetivos del tratamiento son la eliminación de *M. leprae* en el menor tiempo posible, así como prevenir de la aparición de cepas resistentes, factores que evitan el fracaso terapéutico y las recidivas. A continuación se describen los medicamentos actualmente usados en el tratamiento de la lepra.

**Clofazimina (Lampren).** Es un colorante débilmente bactericida para *M. leprae*, con efecto antiinflamatorio, que se deposita principalmente en el tejido celular subcutáneo y en las células del sistema mononuclear fagocítico. La droga se vincula a la base guanina del ADN de *M. leprae* y por tanto bloquea la función del ADN e inhibe la proliferación bacteriana. También aumenta la actividad de la *fosfolipasa A2*, lo cual lleva a liberación y acumulación de lisofosfolípidos, que son tóxicos e inhiben la proliferación bacteriana. Los efectos colaterales son hiperpigmentación pardo negruzca (reversible varios meses después de suspender el medicamento), xerosis, ictiosis, prurito, fototoxicidad y erupciones acneiformes, además de náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso y pigmentación conjuntival que no interfiere con la agudeza visual.

**Rifampicina.** Es un bactericida producido por *Streptomyces mediterranei* que inhibe la *ARN polimerasa* dependiente del ADN de *M. leprae* al vincular la subunidad beta previniendo la transcripción al ARN y su traslación a las proteínas. Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y se elimina por la bilis y la circulación enterohepática. Los efectos colaterales son eritema, prurito, dolor abdominal, náuseas, diarrea, "síndrome gripal" con fiebre, escalofríos, mal estado general, cefalea, dolores óseos, dificultad respiratoria y elevación de las enzimas hepáticas. La ictericia es rara, al igual que la aparición de púrpura, anemia hemolítica e insuficiencia renal. La dosis terapéutica recomendada es de 4.8 mg/kg. La rifampicina a la dosis de 600 mg VO mensuales es tan eficaz como la administración diaria y elimina el 99% de bacilos.

**Dapsona (4,4diaminodiphenilsulfone, DDS).** La dapsona es una sulfamida que inhibe la síntesis bacteriana del dihidrofolato o DHF (sustrato necesario para la síntesis de ADN) a través de la competencia con el para-amino-benzoato sobre el sitio activo de la *dihidropteroato-sintetasa*. La dapsona también tiene efectos antiinflamatorios mediante inhibición de la *mieloperoxidasa* neutrofílica. Los efectos colaterales más comunes son metahemoglobinemia y hemólisis en grado variable, acentuada en pacientes con déficit de *glucosa-6-fosfato*

*deshidrogenasa*, además de anorexia, náuseas, vómitos, cefalea, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatía periférica, psicosis, prurito, toxicodermia y un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa.

Actualmente, los regímenes recomendados, conocidos como terapia de multidrogas son:

***Lepra multibacilar en adultos:*** rifampicina, 600 mg VO una vez al mes supervisada; dapsona, 100 mg VO día (autoadministrada); clofazimina, 300 mg VO una vez al mes (supervisada) y 50 mg día (autoadministrada) durante 24 meses.

***Lepra paucibacilar en adultos:*** rifampicina, 600 mg VO una vez al mes (supervisada); dapsona, 100 mg VO día (autoadministrada) durante 6 meses.

***Lepra multibacilar en niños de 10 a 14 años:*** rifampicina, 450 mg VO mensual; dapsona, 50 mg VO día y clofazimina, 50 mg VO interdiarios y 150 mg VO una vez al mes durante 2 años

***Lepra paucibacilar en niños de 10 a 14 años:*** rifampicina 450, mg VO mensual y dapsona, 50 mg VO día durante 6 meses.

***Lepra en niños menores de 10 años:*** rifampicina, 10 a 15 mg VO kg/día; dapsona, 1 a 2 mg VO kg/día durante 6 meses.

***Tratamiento de las complicaciones de la lepra.*** Las complicaciones de la lepra mejoran de una manera notable al liberar el enfermo de la inmensa carga bacilar presente en la lepra multibacilar.

***Fenómenos reaccionales tipo 1.*** Cuando los fenómenos de reversión comprometen los nervios, ojos, hígado y riñón se usa prednisona, 1 mg/kg/día VO con disminución progresiva semanal por 3 a 6 meses. También se puede usar la clofazimina por su efecto antiinflamatorio, a dosis altas: 200-300 mg/día.

***Fenómenos reaccionales tipo 2*** (reacciones agudas). El eritema nodoso con afectación del estado general, fiebre y otros órganos responde a la prednisona, 40-60 mg/día por una a dos semanas. En caso de persistir o reaparecer las manifestaciones clínicas se usa talidomida (*imida del ácido N-ftalilglutámico*), derivado del ácido glutámico. En casos severos se comienza con 400 mg VO diarios hasta que los signos y síntomas disminuyan, es preferible dividirla en dos tomas (mañana y noche) en pacientes hospitalizados y en horas nocturnas en pacientes con actividad laboral. La dosis habitual es de 300 mg diarios con disminución cada tres días si la evolución

es satisfactoria; su mantenimiento es de 100-50 mg diarios hasta lograr una dosis interdiaria por 3 a 6 meses. Se deben tomar precauciones por su efecto teratogénico (focomelia) y la neuritis. Los pacientes que no pueden recibir talidomida deben ser tratados con dosis altas de clofazimina, 300 mg en la noche, asociada a la prednisona.

**Inmunoprofilaxis e inmunoterapia.** La vacuna con doble función permitirá la erradicación de esta enfermedad milenaria. El tratamiento ideal de la lepra es la combinación de un régimen multidroga y un cambio de las condiciones inmunológicas del paciente con la vacuna. En el Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela, la inmunoterapia usada en pacientes con LL y BL es una mezcla de *M. leprae* muerto por calor y BCG vivo. Estos pacientes, después de 8 a 10 dosis presentaron cambios inmunológicos mostrados tanto *in vivo* (positivización del Mitsuda y del antígeno soluble) como *in vitro* (LTT positiva). Estos cambios se acompañan también de mejoría clínica hasta la curación y cambios histopatológicos que demostraba la reversión hacia formas más limitadas de lepra. Lo importante de la inmunoterapia se basa en que sirvió como base para estudios de inmunoprofilaxis.

Los resultados de un estudio preliminar de vacunación inmunoprolifática de 29.000 contactos sanos susceptibles, vacunados con la mezcla elaborada ya no en el Instituto Biomedicina, sino preparada en un laboratorio escogido por la OMS, no demostraron diferencias significativas con el grupo control vacunado con BCG solo. Tras esta vacunación se hicieron estudios en laboratorios independientes de Europa y América con análisis morfológicos, químicos e inmunológicos de la vacuna suministrada por la Organización Mundial de la Salud para el estudio preliminar de inmunoprofilaxis y de la vacuna preparada en el Instituto Biomedicina, encontrándose que la de la OMS era menos activa y con una antigenicidad mucho menor que la vacuna preparada en Venezuela, que fue usada preliminarmente para los estudios de inmunoterapia y de un pequeño grupo de inmunoprofilaxis.

## REFERENCIAS

- BENASSAR A ET AL. Aspectos histológicos de la lepra. Piel (Barc, Ed. Impr.). 2010. doi:10.1016/j. pirl.09.012.
- CONVIT J, SAMPSON C, ZÚÑIGA M, SMITH PG, PLATA J, SILVA J, MOLINA J, PINARDI ME, BLOOM BR, SALGADO A, Immunoprophylactic trials with

combined *Mycobacterium leprae*/BCG. Vaccine against leprosy: preliminary results. *The Lancet*. 1992; 339:446-50.

FAJARDO TT ET AL. A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81: 330

MODLIN RL, REA TH. Immunology of leprosy granulomas. *Springer Semin Immunopathol*. 1998; 10: 359.

RIDLEY DS AND JOPLING WH. Clasification of leprosy according to inmunity a five group sistem. *Int J Lepr*. 1966; 34-255-273.

RIDLEY DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull Health Organ*. 1974; 51: 451.

RODRIGUES LC, LOCKWOOD DNJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet Infec*. 2011; 11: 464-470.

THE 2009 REPORT OF THE WHO. Technical Advisory Group on Leprosy Control stated.

WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY: Seveth Report. WHO Tech Rep Ser No. 874. Geneva, World Health Organization, 1998.

## MALARIA (PALUDISMO)

Mario S. Rivera P.

### INTRODUCCIÓN

La infección malárica acompaña al hombre desde tiempos ancestrales y ha sido evidenciada en muestras obtenidas de momias egipcias, mediante técnicas de ELISA. En efecto, un estudio en un museo italiano reportó que de 50 muestras tomadas 21 resultaron positivas para una proteína del parásito. Además, existe amplio registro de personajes célebres de la historia como Alberto Durero y Alejandro Magno, entre otros, quienes padecieron o murieron de entidades febriles, posiblemente de malaria.

La malaria (término internacionalmente aceptado) o paludismo es causada por un protozoo del grupo Apicomplexa (organelos complejos) y el género *Plasmodium*. Cuatro especies infectan al hombre: *P. vivax*, responsable de la mayoría de los casos, *P. falciparum*, segundo en frecuencia, y un 7% de los casos se debe a *P. malariae* y *P. ovale*. En Venezuela, *P. vivax* y *P. falciparum* ocasionan el 98% de las infecciones maláricas (70% *P. vivax* y 28% *P. Falciparum*). El *P. ovale* no se ha descrito. Una quinta especie ha sido descrita, *P. knowlesi*, como importante patógeno humano que puede causar enfermedad severa y muerte, descrita particularmente en el sureste asiático y Sudamérica. Al microscopio se confunde con *P. malariae* y usualmente infecta a monos macacos, por lo que pertenece al grupo de la denominada malaria simiana.

La infección se adquiere cuando un mosquito hembra del género *Anopheles*, infectado unos 10 días antes con una persona malárica, inyecta desde sus glándulas salivales *esporozoitos* al hombre sano durante la succión de sangre para alimentarse. Pocos minutos después, estos *esporozoitos* invaden el hígado, penetran al hepatocito e inician un período de reproducción asexual. Mediante este proceso de amplificación denominado *esquizogonia*

*intrahepática (preeritrocítica o tisular)* da origen al *esquizonte hepático*, que en un tiempo promedio de 15 días (1 a 3 semanas) rompe al hepatocito y libera al torrente sanguíneo miles de *merozoitos*. Una pequeña fracción de las formas intrahepáticas no se divide de inmediato, sino que se torna quiescente o “durmiente” (*hipnozoitos*) y permanece inactiva por meses o años; este estado explica las frecuentes recidivas observadas con *P. vivax* y *P. ovale*.

Al ingresar los merozoitos a la circulación sistémica parasitan los eritrocitos y se convierten en trofozoitos (típicamente en forma de anillos), y a medida que estos aumentan de tamaño adquieren una forma ameboide que en 48 horas para *P. vivax* y 72 para *P. malariae* ocupa gran parte del eritrocito y recibe el nombre de *esquizonte*, que después de múltiples divisiones nucleares se transforma en la *esquizogonia hemática o eritrocítica*, la cual, al romperse, libera merozoitos a la sangre, causantes de la fiebre y escalofríos propios de la enfermedad, además de liberar también pirógenos endógenos y citoquinas. Estos merozoitos invaden a su vez otros eritrocitos que prolongan y perpetúan la infección malárica. Las repeticiones de ambos ciclos, hepático y eritrocítico, poseen gran poder de amplificación de la infección (10 a 20 veces) y enorme capacidad de generar inmunidad en las personas infectadas, que les permiten tolerar mejor la enfermedad, contrariamente a los pacientes sin antecedentes de infecciones previas, quienes pueden presentar manifestaciones de malaria grave y morir si no son diagnosticados y tratados a tiempo. Algunos merozoitos del glóbulo rojo pueden desarrollar las formas sexuales del parásito, que son los *gametocitos* masculinos y femeninos, los cuales permanecen dentro del eritrocito hasta ser ingeridos por la hembra del mosquito anófeles. En la pared intestinal del insecto sigue un ciclo sexual de fertilización que da origen al cigoto; este, al madurar (ovoquiste), origina millares de esporozoitos que migran a las glándulas salivales en espera del momento propicio para ser inoculados al humano y repetir así el ciclo evolutivo. Es de señalar que también puede ocurrir transmisión vertical al feto por transfusiones y trasplante de órganos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la malaria oscila entre 7 y 14 días según la especie, en cambio, en la malaria inducida (agujas, soluciones o jeringas contaminadas), este período es breve. La tríada clínica clásica, fiebre, escalofríos y sudoración profusa, pasa luego a un período variable de “relativo” bienestar. Esta tríada simple se modifica algunas veces por la inmunidad adquirida en repetidas infecciones; otras veces ocurren manifestaciones raras, aparatosas

y graves en personas inmunodeficientes, tales como manifestaciones del SNC (cefalea, coma o convulsiones), respiratorias (SDRA), alteraciones de la coagulación y falla renal. Para cada una de estas presentaciones hay criterios diagnósticos precisos de malaria severa o complicada establecidos por la OMS. En nuestro medio se establecen en orden de frecuencia la insuficiencia renal aguda, la CID, la malaria cerebral y la SDRA. La alternancia de los paroxismos febriles (fiebres tercianas, cada 2 días por *P. vivax* y cuartanas, cada 3 días por *P. malariae*) en la actualidad no se observa, posiblemente por el solapamiento de reinfecciones sucesivas y la ocurrencia de varios ciclos simultáneos. La cefalea ha sido reportada como muy frecuente.

Los hallazgos al examen físico más resaltantes son palidez acentuada por anemia ( $Hb < 7 \text{ g\%}$ ), hepatomegalia dolorosa y esplenomegalia, desde un polo palpable (grado I), que es lo más frecuente, hasta llegar al ombligo (grado III), catalogada como esplenomegalia málrica hiperreactiva y también llamada “esplenomegalia tropical”. Las manifestaciones de malaria severa o complicada incluye coma, sangramiento espontáneo por mucosas o venipunturas (alteración de las pruebas de coagulación), ictericia, elevación de las aminotransferasas y creatinina  $>$  de  $3 \text{ mg\%}$  (que persiste luego de la expansión hidrosalina), *shock*, hipoglicemia (principalmente en niños y embarazadas) y, en pocos casos, ruptura esplénica espontánea, particularmente por *P. vivax*.

## DIAGNÓSTICO

Es importante investigar la parte epidemiológica del paciente, si proviene de una zona endémica de malaria o viajó a esas áreas. La tríada trombocitopenia-linfocitosis atípica-elevación de la LDH debe hacer pensar en malaria. La confirmación se hace con una muestra de sangre capilar obtenida generalmente del lóbulo de la oreja, en la cual se observa al microscopio el *Plasmodium* intraeritrocitario. El parásito puede ser encontrado en cualquier momento, independientemente de la crisis febril, y la visualización del parásito en sangre periférica depende de la densidad parasitaria y de su biomasa, aunque se ve más frecuentemente en los períodos febriles; sin embargo, en caso de no ser observado y persistir la sospecha es recomendable tomar muestras cada 8 horas por 2 a 3 días antes de descartar el diagnóstico. Mediante coloración de Wright o Giemsa se demuestra la presencia de los “anillos” de *Plasmodium* en la gota gruesa de sangre (extendido grueso); seguidamente, la observación del frotis o extendido fino permite precisar la especie según la morfología

del eritrocito parasitado, el número de anillos en su interior y la presencia o no de gránulos. La gota gruesa y el extendido de sangre periférica continúan siendo el estándar oro para el diagnóstico de la malaria. Se debe señalar que *P. falciparum* puede concentrarse en la microvasculatura o lechos vasculares del cerebro y pulmón y no expresarse en la sangre periférica. Actualmente hay otras pruebas diagnósticas como detección de antígenos utilizando anticuerpos monoclonales contra una proteína rica en histidina de *P. falciparum*, y la coloración de naranja de acridina de la capa leucocitaria (*buffy coat*), la cual hace fluorescer los eritrocitos parasitados con *P. falciparum*; esta posee una sensibilidad del 90-95%. En la actualidad hay otras pruebas de detección rápida de antígenos con tarjetas o tiras colorimétricas, igualmente más sensibles y específicas que el estudio microscópico, y que tienen la ventaja que pueden emplearse hasta 2 semanas de iniciar el tratamiento, por la persistencia de antígenos circulantes, aunque son menos efectivas cuando los niveles de parasitemia están por debajo de 100/ml de sangre. Para cuantificar la parasitemia y evaluar la respuesta al tratamiento se utiliza el porcentaje de eritrocitos parasitados por campo observado. Otros hallazgos de laboratorio son anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia por hiperesplenismo, elevación de aminotransferasas, hipoglicemia, principalmente en niños y embarazadas. Pueden encontrarse además falso positivos de VDRL.

## TRATAMIENTO

Existe una relación altamente significativa entre el retardo de iniciar el tratamiento y la mortalidad por malaria, debido a la aparición de las complicaciones. Es necesario determinar el tratamiento de la malaria no complicada y la severa; en la primera se utilizan esquemas por vía oral, y en la segunda debe ser parenteral, oportuno, estrictamente dosificado (Kg/peso), con tiempo estipulado y según la especie involucrada. En ambos casos, el seguimiento debe ser semanal: evaluación clínica, gota gruesa y extendido de sangre periférica, hasta el día 28, cuando culmina el control. Los pacientes con paludismo por *P. falciparum*, síntomas severos, manifestaciones del SNC y con elevada parasitemia (> 5% de glóbulos rojos infectados) deben ser hospitalizados.

Los medicamentos específicos orales y parenterales actualmente utilizados en Venezuela para el tratamiento de la malaria son distribuidos por el (MPPS), inclusive antibióticos con actividad antimalárica como doxiciclina y clindamicina. Existen preparados orales y parenterales.

**Vía oral.** Existen tabletas con la siguiente concentración: cloroquina (150-250 mg), primaquina (5 mg pediátricas y 15 mg para el adulto), artesunato (100 mg), mefloquina (250 mg), quinina (500 mg), doxiciclina (100 mg), clindamicina (300 mg), artemeter/lumefantrina (20 /120 mg).

Cuando se utiliza la primaquina deben determinarse los niveles de 6-G-PD (*6 glucosa fosfato deshidrogenasa*) por el riesgo de desencadenar hemolisis por la deficiencia grave de esta enzima. La mefloquina debe evitarse en pacientes con problemas neuropsiquiátricos porque desencadena ansiedad, depresión, confusión y paranoia, además de vértigo, tinnitus, convulsiones y pérdida del balance, los cuales pueden permanecer después de suspender el tratamiento.

**Vía parenteral.** Existen ampollas con las siguientes concentraciones: clorhidrato quinina (2 ml, 250 mg base); no olvidemos que la quinina puede desencadenar hipoglicemia con síntomas neurológicos que podrían confundirse con malaria cerebral (control periódico de la glicemia), artemeter (amp 80 mg), artesunato (1 ml/80 mg), clindamicina (600 mg). El gluconato de quinidina, congénere de la quinina, se ha utilizado por vía endovenosa para casos de malaria severa; también es posible utilizar la vía oral bajo la forma de sulfato de quinidina.

En Venezuela, desde hace 3 décadas, se ha demostrado resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina, posteriormente a la mezcla de sulfadoxina más pirimetamina (Fansidar®) y más recientemente a la quinina, circunstancias que obligaron al Ministerio de Salud a actualizar los esquemas terapéuticos. *P. vivax* presenta con relativa frecuencia recidivas en semanas o meses luego de finalizado el tratamiento, lo cual se explica por la reactivación de los hipnozoitos hepáticos, pero también puede deberse a una forma de resistencia del parásito a los medicamentos antimaláricos. Es importante recordar que cuando se planifica el tratamiento debe considerarse la posibilidad de infección haya sido producida por más de una especie.

## ESQUEMAS ESTABLECIDOS POR EL MPPS

### **Malaria por *P. vivax* no complicada (tratamiento oral)**

Cloroquina (3 días): 10 mg/Kg (días 1 y 2) y 5 mg/Kg (día 3) + primaquina (14 días): 0,25 mg/kg. Para un paciente de peso promedio de 70 Kg: cloroquina: 4 tabletas primero y segundo día, y 2 tabletas el tercer día + primaquina: una tableta diaria por 14 días (Tabla 79).

**Malaria por *P. vivax* complicada (clínico o de laboratorio).** Debe tratarse como malaria por *P. falciparum* complicada, con quinina endovenosa (ver adelante), no se utiliza el artesunato por no ser efectivo contra *P. vivax*.

**Malaria por *P. malariae*.** Debe ser tratado igual que *P. vivax*

### **Malaria por *P. falciparum* no complicada**

#### **Primera elección:**

Artesunato (3 días): 4 mg/kg (1°, 2° y 3er día)

Mefloquina (2 días): 15 mg/kg (2° día) y 10 mg/Kg (3er día)

Primaquina (3 días): 0,25 mg/kg (1°, 2° y 3er día)

Para un paciente de 70 Kg (promedio): artesunato: 3 tabletas diarias por 3 días + mefloquina: 4 tabletas 2° día y 3 tabletas 3° día + primaquina: 1 tableta (1°, 2° y 3° día).

**Segunda elección:** Artemether + lumefantrina: 4 tabletas a las 0 y 8 horas; luego, 1 tableta BID por dos días (total 6 dosis). Se debe tomar con alimentos.

**Tercera elección:** Quinina: 500 mg VO por 7 días + doxiciclina 100 mg VO por 7 días + primaquina: 15 Kg VO por 3 días o también quinina: 500 ml VO por 7 días + clindamicina 300 mg VO por 7 días + primaquina 15 mg VO por 3 días.

**Malaria por *P. falciparum* complicada (para el paciente adulto).** Deben establecerse los criterios clínicos y de laboratorio de malaria complicada establecidos por la OMS (Tablas 80 y 81).

**Primera elección:** artemeter: dosis de carga, 1 ampolla IM cada 12 horas el 1er día. Dosis de mantenimiento: 1 ampolla IM OD durante los 6 días siguientes. Alternativa: artemeter: 1 ampolla IM cada 12 horas durante 4 días. Añadir mefloquina: 12 mg/kg el 2° día y 10 mg/kg el 3° día + primaquina: 15 mg VO diarias durante 3 días.

**Segunda elección:** clorhidrato de quinina: dosis de carga: 20 mg/Kg diluidos en 500 ml de solución dextrosa 5%EV en 4 horas para evitar la hipoglicemia inducida por la quinina. Dosis de mantenimiento: 10 mg/Kg en 500 ml de solución dextrosa al 5% en 4 horas, cada 8 horas, hasta que el paciente tolere la vía oral (alrededor de las 48-72 h) y se pueda hacer el cambio a vía oral: quinina: 500 mg VO cada 6 horas hasta cumplir 7 días. Añadir clindamicina a la dosis de 30 mg/kg/EV diaria, repartidos cada 8 horas + primaquina 15 mg VO durante 3 días.

**Malaria en mujeres embarazadas.** Por *P. vivax*: cloroquina, 150 mg VO OD por 3 días; luego, 300 mg semanales hasta el parto. En el puerperio se indica primaquina, 15 mg VO OD por 14 días. Para *P. falciparum*, primer trimestre, quinina 500 mg

(10 mg/kg) VO TID por 7 días + clindamicina, 300 mg (5 mg/kg) VO TID por 7 días. Segundo y tercer trimestre: artesunato, 100 mg (4 mg/kg/día) VO TID por 3 días. En embarazadas están contraindicadas primaquina, doxiciclina y tetraciclinas.

**Malaria en mujeres lactantes.** No está contraindicada ninguna droga antimalárica. Las dosis y los tiempos de tratamientos son los mismos.

### MALARIA PRODUCIDA POR *P. VIVAX*

TABLA 79. ESQUEMA SIMPLIFICADO EN VENEZUELA

PESO (KG)	DIA 1		DIA 2		DIA 3		DIA 4 AL 14
	Cloroquina 10 mg/Kg	Primaquina 0,25 mg/Kg	Cloroquina 10 mg/Kg	Primaquina 0,25 mg/Kg	Cloroquina 5 mg/Kg	Primaquina 0,25 mg/Kg	Primaquina 0,25 mg/Kg
35-49	3 tabl	2 tabl	3 tabl	1 tabl	2 tabl	1 tab	1 tabl
50-64	4 tabl	2 tabl	4 tabl	1 tabl	2,5 tabl	1 tabl	1 tabl
65-78	5 tabl	2 tabl	5 tabl	1 tabl	2,5 tabl	1 tabl	1 tabl
79-94	6 tabl	2 tabl	6 tabl	2 tabl	3,5 tabl	2 tabl	2 tabl
95-100	6,5 tabl	2 tabl	6,5 tabl	2 tabl	3,5 tabl	2 tabl	2 tabl

Presentaciones en tabletas: artesunato, 100 mg; mefloquina, 250 mg; primaquina, 5 y 15 mg; cloroquina, 150 mg.

### MALARIA PRODUCIDA POR *P. FALCIPARUM*

TABLA 80. ESQUEMA SIMPLIFICADO DE TRATAMIENTO EN VENEZUELA

PESO (Kg)	DIA 1		DIA 2			DIA 3		
	Artesunato 4 mg/Kg	Primaquina 0,25mg/Kg	Artesunato 4 mg/Kg	Mefloquina 15 mg/Kg	Primaquina 0,25mg/Kg	Artesunato 4 mg/Kg	Mefloquina 10 mg/Kg	Primaquina 0,25mg/Kg
35-44	1,5 tabl	2 tabl	1,5 tabl	2,5 tabl	1 tabl	1,5 tabl	1,5 tabl	1 tabl
45-56	2 tabl	1 tabl	2 tabl	3 tabl	1 tabl	2 tabl	2 tabl	1 tabl
57-68	2,5 tabl	1 tabl	2,5 tabl	4 tabl	1 tabl	2,5 tabl	2,5 tabl	1 tabl
69-82	3 tabl	1 tabl	3 tabl	4,5 tabl	1 tabl	3 tabl	3,5 tabl	1 tabl
83-94	3,5 tabl	1,5 tabl	3,5 tabl	5 tabl	1,5 tabl	3,5 tabl	4 tabl	1,5 tabl
95 - 100	4 tabl	2 tabl	4 tabl	6 tabl	2 tabl	4 tabl	4 tabl	2 tabl

TABLA 81. ALTERNATIVA SIMPLIFICADA PARA MALARIA POR P. FALCIPARUM  
(SI ES MALARIA COMPLICADA DOSIS EV)

Primera		
Droga	Nº Días	Días (del 1 al día 7 )
Quinina (VO o EV)	7	20 mg/kg (carga). Mantenimiento 10 mg/Kg c/8h en 4 horas
Doxiciclina (VO)	7	4 mg/Kg/día
Primaquina (VO)	3	0,25 mg /Kg
Segunda (modificada)		
Quinina (VO o EV)	7	20 mg/kg (carga): mantenimiento 10 mg/Kg c/8h en 4 horas
Clindamicina ( EV )	7	15 mg mg/Kg/dia
Primaquina (VO)	3	0,25 mg /Kg

**QUIMIOPROFILAXIS.** No es recomendada por el MPPS debido a que no asegura la protección, incrementa la resistencia a las drogas antimaláricas, riesgo de efectos tóxico y la posibilidad de dificultar el diagnóstico en casos complicados. Internacionalmente está aceptada y, se le administra a quien la solicite. Se usa la primaquina a la dosis de 15 mg semanal o, doxiciclina 100 mg VO día. La profilaxis se inicia una semana antes de penetrar al área malárica, durante la estadía y 2 semanas después de haber salido.

MPPS. Telefax: (0285 – 6328152) Email: [malariabol@hotmail.com](mailto:malariabol@hotmail.com)

## MEDIDAS ADICIONALES

1. Tratar la hipovolemia, hipoglicemia y trastornos electrolíticos (hiponatremia e hipokalemia)
2. Concentrado globular (10 ml/Kg) en caso de anemia severa (hemoglobina menor de 7 g/dl) La anemia debe corregirse antes de iniciar la infusión de quinina
3. Usar plasma fresco congelado (15 ml/kg) en caso de alteración de las pruebas de coagulación (PT, PTT). En sangrado activo con plaquetas < 30 x 10/L se usa el concentrado plaquetario: 1 unidad por cada 10 kg de peso. Debe limitarse su uso por el elevado riesgo de reacciones inmunológicas que

inactiven el futuro el uso plaquetas y la mayor probabilidad de inducción de infecciones

4. Vitamina K1: 10 mg EV cada 12 horas; protección de la mucosa gástrica con inhibidores de bomba de protones; profilaxia con anticonvulsivantes (difenhidantoina, fenobarbital, clonazepam)
5. Trasladar al paciente a UCI si existen criterios clínicos, radiológicos y gaseométricos para SDRA por malaria
6. Alcalinizar la orina con bicarbonato EV si existe hemoglobinuria.

### QUIMIOPROFILAXIS PARA VIAJES A REGIONES ENDÉMICAS

Muchos medicamentos pueden ser usados para prevenir la malaria, por lo que el uso de la quimioprofilaxis es una práctica habitual en viajeros (por corto tiempo) a zonas endémicas de alto riesgo. La quimioprofilaxis consiste en el uso de dosis subterapéuticas, es decir, no curativas. Hay evidencias en niños de países endémicos de que la quimioprofilaxis continua disminuye la incidencia de enfermedad clínica, sobre todo en las formas severas. Sin embargo, esto ha sido considerado impráctico por varias razones: costo, efectos colaterales, resistencia a los medicamentos, así como disminución de la inmunidad adquirida en forma natural. Por tanto, la quimioprofilaxis se reserva para individuos vulnerables o grupos de personas expuestos a la malaria por períodos de tiempo definidos. Las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles a padecer de malaria, y junto con los niños tienen mayor tendencia a desarrollar complicaciones. Los esquemas utilizados son los siguientes:

*Doxiciclina*: 100 mg VO OD. Iniciar un día antes y mantenerla durante el tiempo de permanencia en el área hasta una semana después de abandonar el área malárica.

*Primaquina*: 15 mg VO OD. Igualmente, iniciar un día antes y mantenerla durante la permanencia en el área malárica hasta una semana después de abandonar el área. Brinda menor protección contra *P. vivax*.

*Cloroquina*: 300 mg de la droga base, VO semanalmente por 1 a 2 semanas antes del viaje para probar la tolerancia y alcanzar un buen nivel sérico; continuar con igual dosis durante la permanencia en la región y durante cuatro semanas después de salir del sitio de exposición. En caso de intolerancia a la cloroquina se puede dividir la dosis dos veces por semana y tomarla con los alimentos.

Dentro de las medidas preventivas se incluyen la protección de la picadura por mosquitos (ropa larga, mosquiteros, utilización de repelentes y evitar el uso de perfumes y colonias). En algunos sitios se han empleado mallas protectoras que contienen permetrina y artemisina, pero ya se han reportados casos de anófeles resistentes.

**VACUNAS.** Actualmente se trabaja en la elaboración de vacunas que podrían ser efectivas según los estadios de evolución del parásito. En los Estados Unidos se estudia una vacuna contra el esporozoito, y en la Universidad Nacional de Bogotá, Colombia, se está ensayando una contra los merozoitos común para todas las especies de plasmodium humano. También en Ginebra se experimenta con un grupo de vacunas contra el merozoito de *P. falciparum*. Todas se encuentran en la fase experimental III y IV. En países asiáticos, por otra parte, se han identificado proteínas que inhiben los gametocitos y los hacen incapaces de unirse y fertilizarse al ser ingeridos por el mosquito. La vacuna ideal debería actuar en las diferentes fases del ciclo del plasmodium, además de ser efectiva, bien tolerada e inocua para los seres humanos. Hace 12 años se aplicó experimentalmente en el estado Bolívar una vacuna SPF66 sintetizada por el doctor Manuel Elkin Patarroyo de Colombia, demostrándose que generaba inmunogenicidad pero no la suficiente. Se ha probado recientemente una vacuna (RTS, S/AS01) en niños africanos (5-17 años) con una efectividad de 55,8% contra malaria por *P. falciparum*, lo cual abre perspectivas futuras de ser aplicada en esa región para el año 2015.

## REFERENCIAS

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC Health information for travel 2009. Atlanta: US Department of Health and Human Services. Public health service. 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Notice to Readers: Malaria Rapid Diagnostic Test. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5627a4.htm>. Accessed September 30, 2011.
- COX-SINGH J, DAVIS TM, LEE KS, ET AL. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008; 46:165-71.

- MINISTERIO DE SALUD (MPPS). Tratamiento general para infecciones de Malaria complicada y no complicada en el Territorio Nacional. Telefax (0285): 6328152. Email: malariabol@hotmail.com
- RIVERA P. Tratamiento de la malaria en el foco meridional de Venezuela. Consideraciones actuales. Revista SABER Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la UDO. Memorias del V Congreso Científico de La Universidad de Oriente 18-22 Octubre de 2004.
- RIVERA P. M., CONDE J., FUENTES C. Malaria Severa en el Estado Bolívar. Características, Tratamiento. Evolución. Bol. Venezolano de Infectología. Vol 16 N° 1 Enero – Julio 2005.
- SANDOVAL M, RIVERA M. Revista SABER U.D.O. Características Clínicas del Paludismo en el foco meridional de Venezuela: Complicaciones y tratamiento. Año III, Vol III, N° 3 Sept. 1990.
- SCHLAGENHAUF P. Malaria: from prehistory to present. *Infect Dis Clin N Am.* 2004; 18: 19.
- TRAPE JF, TALL A, DIAGNE N, NDIATH O, LY AB, FAYE J, ET AL. Malaria morbidity and pyrethroid resistance after the introduction of insecticide-treated bednets and artemisinin-based combination therapies: a longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* Dec. 2011;11(12):925-32.
- US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects. FDA. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362232.pdf>. Accessed 2013.
- WHITE NJ. A vaccine for malaria (editorial). *N Engl J Med.* 2011; 365:1925-1927.



# TOXOPLASMOSIS

Morella Bouchard

## INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis cosmopolita común en el hombre, aunque generalmente no ocasiona manifestaciones clínicas. Mediante pruebas serológicas se ha demostrado una prevalencia en Venezuela, que oscila entre un 14 y 88%. Es causada por *Toxoplasma gondii*, protozooario perteneciente a la clase Sporozoa, de forma semilunar y proliferación intracelular obligada.

La enfermedad tiene dos fases en su ciclo evolutivo: la *asexual*, que se desarrolla en un huésped intermediario como hombre, oveja, cerdo o ratón, y la *sexual* o principal, en la que se aloja en el huésped definitivo, el gato. En el hombre, el ciclo se inicia con la ingestión de ovoquistes esporulados presentes en el suelo, agua, alimentos o quistes tisulares incluidos en carnes poco cocinadas. Por acción del jugo gástrico, los ovoquistes liberan esporozoitos y los quistes tisulares bradizoitos. Los bradizoitos, resistentes a los jugos gástricos, se albergan en el intestino Delgado, en donde se multiplican y transforman en taquizoitos invasores, que por vía hematogena invaden diferentes áreas como el sistema mononuclear fagocítico (histiocitos y macrófagos), SNC, retina, hígado y músculo esquelético. Ya en los tejidos, por la presión de la respuesta inmune, los taquizoitos se enquistan para formar los quistes tisulares que contienen múltiples bradizoitos y se genera la formación aguda de anticuerpos. Los quistes tisulares pueden permanecer latentes en los tejidos de por vida, pero en condiciones de inmunosupresión pueden ser liberados e invadir órganos blancos (toxoplasmosis del SNC u ocular). La *fase sexual* ocurre en el intestino del gato. Se inicia con la ingestión de quistes tisulares que contienen bradizoitos, que se transforman en gametos y luego originan cigotos que al fusionarse forman los ovoquistes no esporulados, que al ser expulsados por las heces al suelo se convierten en las formas infectantes orales u ovoquistes

esporulados que contienen numerosos esporozoitos para el hombre o cualquier mamífero (ovino, porcino o vacuno).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxoplasmosis puede presentarse en forma aguda o crónica, sintomática o asintomática. La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática o presenta solo síntomas leves. Sin embargo, puede causar morbilidad significativa y mortalidad en dos situaciones: en individuos inmunocomprometidos por la primoinfección o reactivación de la forma latente y en el desarrollo del feto durante la primoinfección de la mujer embarazada. El compromiso ocular es la forma clínica más frecuente de la toxoplasmosis y por ende de impacto epidemiológico.

**Personas inmunocompetentes.** En adultos y niños inmunocompetentes, el 90% de las infecciones primarias es asintomático; la sintomática suele ser autolimitada y en pocas situaciones requiere tratamiento. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, como linfadenopatías cervicales o generalizadas indoloras, fiebre, mialgias, astenia y cefalea, además de exantema máculopapular. Rara vez se observa hepatoesplenomegalia, miocarditis, polimiositis neumonitis, meningoencefalitis o hepatitis. En ocasiones pueden observarse linfadenopatías crónicas hasta por seis meses.

**Personas inmunocomprometidas.** Se consideran en este caso personas con SIDA y uso de citotóxicos (recipientes de trasplantes de órganos o pacientes con cáncer). Generalmente se presenta como consecuencia de la reactivación de una infección crónica latente. El sitio más afectado es SNC, aunque puede ocurrir en forma simultánea o aislada coriorretinitis, neumonitis o miocarditis. La encefalitis dada por múltiples focos de necrosis y nódulos de la microglia puede ocasionar desde un proceso subagudo que evoluciona en semanas o un estado confusional agudo con fiebre, convulsiones, hemiparesia, hemianopsia, trastornos cerebelosos y sensitivos. Los pacientes con SIDA pueden presentar múltiples abscesos cerebrales.

**Toxoplasmosis congénita.** La toxoplasmosis congénita se desarrolla por la invasión transplacentaria de taquizoitos al feto. Esta forma de infección ocurre cuando la mujer embarazada desarrolla una infección aguda o primaria. El riesgo para el feto en el primer trimestre es de 10-25%, en el segundo de 30-54% y en el tercero de 60-65%. Si ocurre tempranamente puede ocasionar un aborto

espontáneo (nunca abortos seguidos) o muerte fetal en el útero, y en los nacidos vivos ocasiona hidrocefalia, microcefalia, meningoencefalitis, calcificaciones intracraneales y coriorretinitis, o signos de infección generalizada como hepatoesplenomegalia, ictericia, erupción cutánea, anemia y trombocitopenia. Si ocurre al final del embarazo se produce una toxoplasmosis congénita subclínica en el nacimiento (88%) que ocasiona, meses o años después, lesiones oculares.

Por lo general, las madres que dan a luz un hijo con toxoplasmosis congénita no saben que han sufrido la infección durante el embarazo y en las gestaciones subsiguientes el riesgo de tener otro caso similar es inexistente. Esto significa que una mujer embarazada con serología negativa para la toxoplasmosis debe extremar las medidas profilácticas durante el embarazo para evitar la infección; así, la serología positiva previa indica que no hay riesgo de primoinfección.

**Toxoplasmosis ocular.** Puede ser resultado de infección aguda, reactivación de la forma crónica o consecuencia de la infección congénita. Es responsable del 30 al 50% de las uveítis posteriores en individuos inmunocompetentes. La manifestación más frecuente es la coriorretinitis, que se presenta en forma recurrente con focos de retinitis aguda adyacente a cicatrices de lesiones antiguas. Estas reactivaciones se presentan cuando, por factores no claramente identificados, los parásitos contenidos en los quistes oculares son liberados hacia las células retinianas, en donde originan una respuesta inflamatoria local. Las manifestaciones clínicas son visión borrosa, fotofobia, dolor ocular, ojo rojo, presión ocular alta y ceguera.

## DIAGNÓSTICO

La toxoplasmosis es una enfermedad de difícil diagnóstico clínico y parasitológico, pues no es fácil demostrar el agente etiológico y establecer la relación entre la infección y la enfermedad. El diagnóstico se basa principalmente en métodos indirectos como los serológicos, pero también en métodos de detección directa del parásito. En muchos casos es necesario combinarlos para conseguir una adecuada evaluación.

La respuesta inmune en la infección primaria se caracteriza por la aparición de IgM específica, que ocurre en la primera semana posterior a la infección, alcanza su pico máximo a la 2 a 4 semanas cuando comienza a declinar hasta desaparecer y en ocasiones puede durar más de 2 años. La IgA tiene una duración más corta, entre 4 y 5 meses, aunque puede persistir positiva más

de un año. La IgG se evidencia 2 semanas después de la infección, alcanza su pico entre 2 a 6 semanas y puede ser detectada de por vida. La presencia de una serología positiva *solo para IgG* nos indica la exposición previa al parásito y, obviamente, excluye la infección aguda. En caso del diagnóstico de infección aguda, el problema es más complejo, dado que los resultados falsos positivos y la persistencia de títulos de IgM por años dificultan una correcta interpretación. *Títulos altos de IgM con títulos de IgG negativa o bajos títulos sugieren infección aguda; por el contrario, títulos bajos de IgM con altos de IgG sugieren infección crónica.* Estos anticuerpos IgG pueden ser detectados después de 3 semanas de la infección por técnicas como prueba de tinción o Dye de Sabin-Feldman, hemaglutinación indirecta (HAI), ELISA o inmunofluorescencia indirecta (IFI). Recientemente se ha introducido la determinación de la avidéz de la IgG, que se basa en el incremento a través del tiempo de la afinidad funcional (avidéz) entre la IgG específica a *T. gondii* y su antígeno. Valores bajos de avidéz (<30%) nos indican una formación de anticuerpos inferior a 3 meses, y una alta avidéz (>70%) orienta a una infección crónica (Tabla 82).

TABLA 82. RESULTADOS DE ESTUDIOS SEROLÓGICOS EN LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y AVIDEZ DE LA IG G ANTI-T. GONDII

IgM	IgA	IgG	Avidéz	Diagnóstico
Negativo	Negativo	Negativo	NR	No existe infección, tomar medidas preventivas
Positivo	Negativo	Negativo	NR	Probable Infección aguda
Positivo	Positivo	Negativo	NR	Probable Infección aguda
Positivo	Positivo	Positivo	Baja	Probable Infección aguda
Positivo	Positivo	Positivo	Alta	Infección crónica
Positivo	Negativo	Positivo	Alta	Infección crónica
Negativo	Negativo	Positivo	Alta	Infección crónica

NR: no efectuado

El diagnóstico neonatal es complicado porque los anticuerpos IgM e IgA y la PCR en sangre y LCR pueden ser falsamente negativos. En estos casos puede hacerse mediante la constatación de un ascenso significativo de los anticuerpos IgG o su persistencia después del año de vida.

La detección directa del parásito puede hacerse por su visualización en el frotis de cualquier líquido o tejido (sangre, esputo, LCR o muestras de órganos), lo cual es posible en raras ocasiones, o por métodos de inoculación del ratón y cultivos celulares. Estos métodos tradicionales tienen la desventaja de ser poco sensibles, además de arrojar resultados tardíos de hasta 6 semanas para obtener un diagnóstico. En la actualidad, la identificación molecular por la amplificación de un segmento de ADN del parásito (PCR) ofrece la ventaja de una mayor sensibilidad y rapidez.

En el compromiso del SNC se debe practicar una TC, que puede revelar encefalitis, imágenes en masa, nodulares y anillos con doble contraste, muy característicos de toxoplasmosis. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria (10 a 15 células/mm<sup>3</sup>), ligera hiperproteinorraquia y aumento de las gammaglobulinas.

## TRATAMIENTO

Se consideran pacientes para ser tratados por toxoplasmosis los niños nacidos con infección congénita, las mujeres que adquieren la infección durante el embarazo, los pacientes con SIDA y los que presentan toxoplasmosis ocular. No se recomienda tratamiento en pacientes con linfadenopatías y moderados síntomas constitucionales, muy comunes en la práctica diaria; estos son objeto de tratamientos farmacológicos innecesarios presionados por el paciente, la familia y el 'amable' consentimiento del médico. Los mejores tratamientos son la combinación de pirimetamina más sulfadiazina, por su sinergismo; como alternativa de la sulfadiazina están TMP/SMX, clindamicina, macrólidos o dapsona. La espiramicina se emplea en la mujer embarazada porque la pirimetamina es teratogénica. Estos medicamentos eliminan los taquizoitos pero no tienen efecto sobre los quistes tisulares.

**Pirimetamina.** Se utiliza en la toxoplasmosis aguda, congénita, ocular y cerebral. Antagoniza la síntesis de ácido fólico, necesaria para el desarrollo del parásito. Por esta razón, para evitar en el paciente la aparición de glositis, trombocitopenia, leucopenia y anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico se le administra ácido fólico (no el ácido fólico porque este, más bien inhibe la acción de la pirimetamina) a la dosis de 5 a 20 mg VO tres veces por semana hasta una semana después de haber suspendido la pirimetamina. La dosis de pirimetamina recomendada es de 200 mg VO OD el primer día, y luego, 50 a 75 mg OD por 4 semanas. Se debe combinar con la sulfadiazina, que es la sulfa

que ofrece el mejor sinergismo con la pirimetamina; la dosis es de 1 a 1.5 g VO QID por 4 semanas y es indispensable la ingestión de líquidos abundantes. Si existe coriorretinitis o meningitis se agrega prednisona durante la fase aguda.

**Clindamicina.** También se emplea como alternativa de la sulfadiazina, combinada con la pirimetamina, particularmente en pacientes con SIDA que padezcan toxoplasmosis cerebral. La dosis es variable según la gravedad del paciente, generalmente de 600 mg VO o EV cada 6-8 horas.

**Espiramicina.** Se usa en la mujer embarazada. La dosis es de 1 g VO cada 8 horas, con el estómago vacío, hasta el parto (reduce la infección fetal hasta en un 60%).

**Corticoesteroides.** Se deben emplear solo en toxoplasmosis congénita, meningoencefalitis, pacientes con SIDA y coriorretinitis aguda. La prednisona se usa a la dosis de 1 mg/Kg VO diarios hasta la mejoría clínica del LCR o cuanto la inflamación amenazante de la vista haya cedido.

Las recomendaciones para las diferentes formas clínicas son:

**Prenatal.** Persigue dos objetivos: disminuir el riesgo de infección fetal y reducir las secuelas de los fetos infectados. La transmisión vertical es menor con el uso de espiramicina cuando se inicia en las tres semanas siguientes a la seroconversión. Hay que mantenerla hasta la semana 16 o 18, seguida de al menos 4 semanas de terapia combinada de pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico, ya que la espiramicina no es tan efectiva como la pirimetamina para eliminar los taquizoitos.

**Congénita.** Depende de si es sintomática o asintomática (Tabla 83).

TABLA 83. TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

Características de la infección	Tratamiento	Dosis	Duración
Infección congénita sintomática	P	Inicio: 1 mg/Kg/12h, durante 48h Posteriormente: 1 mg/Kg/día hasta los 6 meses. Del mes 6 al 12: 1 mg/Kg lunes, miércoles y viernes. Dosis máxima: 25 mg.	12 meses
	S	100 mg/Kg/día, repartidos en dos dosis	12 meses
	AF	5-10 mg/ 3 días por semana	12 meses y una semana

<b>Infección congénita sintomática con afectación del LCR o coriorretinitis activa con alt. de la visión<sup>a</sup></b>	P+S+AF +Corticoesteroides	Igual que en el apartado anterior  1 mg Kg/día, repartidos en dos dosis	Igual que en el apartado anterior.  Hasta normalización del LCR o reducción de la inflamación de la retina
<b>Infección congénita asintomática</b>	P+S+AF <sup>b</sup>	Igual que en el primer apartado. En esta situación a partir del mes 2-6 puede pasarse a administrar dosis de pirimetamina en días alternos hasta el mes 12	12 meses
<b>Infección dudosa</b>	P+S+AF	Igual que en el primer apartado	Se mantiene hasta descartar la infección (seguimiento de IgG). De confirmarse, la pauta se mantendrá durante 12 meses
<p>AF: ácido fólico P: pirimetamina S: sulfadiazina</p> <p>a. Se considera que el LCR está alterado si las proteínas son &gt; 1 g/dl. Coriorretinitis activa que afecte a la mácula o esté cerca de ella.</p> <p>b. No hay información sobre el tratamiento de la infección asintomática. La mayoría de los expertos recomienda tratamiento durante 12 meses. Una alternativa en esta situación sería plantear un tratamiento corto de 3 meses siguiendo las recomendaciones de los autores daneses. Tomado de Baquero-Artigao y col, 2013.</p>			

**Inmunosuprimidos.** En pacientes con afectación cerebral se usa la pirimetamina a la dosis de 100 mg VO cada BID el primer día; luego, 75 mg diarios, más sulfadiazina, 1 a 1.5 g VO C/6h por 4 a 6 semanas o TMP/SMX, 10/50 mg Kg diarios dividida cada 12 horas por 30 días. También se usa como alternativa de la sulfadiazina cualquiera de los siguientes fármacos: clindamicina, 600 mg EV cada 6 horas; claritromicina, 1 g VO BID; azitromicina, 1 a 1.5 g VO OD o dapsona, 100 mg VO OD por 4 a 6 semanas. En pacientes con SIDA y toxoplasmosis cerebral se mantiene el tratamiento de por vida en la forma siguiente: pirimetamina, 50 mg VO diarios; sulfadiazina, 0.5 a 1 g cada 6 horas más ácido fólico.

**Ocular.** El objetivo del tratamiento es detener la multiplicación del parásito durante el periodo activo de la retinocoroiditis y minimizar el daño de la retina y el disco óptico. El medicamento ideal debería ser capaz de eliminar parásitos, quistes, alcanzar concentraciones óptimas en el segmento posterior y tener un perfil de tolerancia

aceptable. Ninguna de los disponibles actualmente cumple estos criterios. Debido a la naturaleza autolimitada de la enfermedad y las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos se sugiere tratar a los pacientes con lesiones en la arcada vascular del polo posterior (zona 1), vitritis densa o inflamación ocular severa. En estos casos, el esquema clásico por un mes de pirimetamina, sulfadiazina y corticoesteroides sigue siendo el más recomendado.

## TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA TOXOPLASMOSIS

1. No consumir carnes crudas o mal cocinadas
2. Evitar el contacto con gatos o sus deyecciones, particularmente las mujeres embarazadas
3. Alimentar a los gatos caseros con comidas cocidas, enlatadas o desecadas

## REFERENCIAS

- ALARCÓN DE NOYA B, ROMERO J, SANCHEZ E, JESÚS L, SALINAS R, ORTIZ L PACHECO M, DÍAZ-BELLO Z, MAURIELLO L, SOTO M, DÍAZ MP, LÓPEZ-MORA JA. Despiñaje de toxoplasmosis y enfermedad de Chagas en la Consulta Prenatal del Hospital Universitario de Caracas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010. 70 (2):75-81.
- BAQUERO-ARTIGAO F, DEL CASTILLO MARTÍN F, FUENTES CORRIPIO I, GONCÉ MELLGREN A, FORTUNY GUASCH C, DE LA CALLE FERNÁNDEZ-MIRANDA M ET AL. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc).* 2013; 79(2):116.e1-116.e16.
- BODAGHI B, TOUTOU V, FARDEAU C, PARIS L, LEHOANG P. Toxoplasmosis: new challenges for an old disease. *Eye (Lond).* 2012; 26 (2):241.
- CASTILLO F. Toxoplasmosis Congénita. Una enfermedad con demasiadas interrogantes. *Ann Pediatr.* 2004; 61: 115-117.
- DE LA ROSA M, BOLÍVAR J, PÉREZ H. *Toxoplasma gondii* infection in Amerindians of Venezuelan Amazon. *Medicina (B Aires).* 1999. 59:759-62.
- DÍAZ-SUÁREZ O, ESTEVEZ J. Seroepidemiology of toxoplasmosis in women of childbearing age from a marginal community of Maracaibo, Venezuela. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009. 51(1):13-7.

- FILISSETTI D AND CANDOLFI E. Immune response to *Toxoplasma gondii*. Ann Ist Super Sanità. 2004; 40:71-80.
- HOTOP A, HLOBIL H, GROSS U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2012; 54(11):1545-52.
- LAPPALAINEN M AND HEDMAN K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. Ann Ist Super Sanità 2004; 40:81-88
- MARTÍNEZ MÉNDEZ D, MARTÍNEZ LEAL E, OBERTO L Y NAVAS P. Seroprevalencia de la toxoplasmosis en mujeres que asistieron al Hospital "Dr. Rafael Gallardo". Coro, estado Falcón. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2009; 29 (1):49-51.
- MONTOYA J & LIESENFELD O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363 (9425):1965-76
- PARK YH, NAM HW. Clinical features and treatment of ocular toxoplasmosis. Korean J Parasitol. 2013; 51(4):393-9.
- RORMAN E, ZAMIR CH, RILKIS I & BEN-DAVID H. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. Reprod Toxicol 2006; 21: 458-72
- SEDDON J AND BHAGANI S. Antimicrobial therapy for the treatment of opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a critical appraisal. HIV AIDS (Auckl). 2011;3:19-33
- SUZUKI Y. Immunopathogenesis of Cerebral Toxoplasmosis. The Journal of Infectious Diseases 2002;186:234-240
- SWITAJ, K, MASTER A, SKZYPCZAK M AND ZABOROWSKI P. Recent trends in molecular diagnostic for *Toxoplasma gondii* infections. Clin Microbiol Infect. 2005; 11:170-76.
- THIÉBAUT R, LEPROUST S, CHÊNE G, GILBERT R. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007;369(9556):115-22.
- TRIOLO-MIESES M, TRAVIEZO-VALLES L. Seroprevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* en gestantes del municipio Palavecino, estado Lara, Venezuela. Kámara. 2006. 34 (1): 07-13.

URDANETA H, RAMÍREZ A, MUÑOZ J. Toxoplasmosis: Evaluación seroepidemiológica efectuada en Trujillo. Boletín de la Dirección de Malariología y saneamiento ambiental 1990. XXX: 39- 47.

## LEISHMANIASIS VISCERAL O KALA-AZAR

Olga Zerpa

### INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral o kala-azar (fiebre negra) es una zoonosis potencialmente mortal con amplia distribución geográfica tanto en el viejo como en el nuevo mundo. Su permanencia es asegurada por la existencia de una cadena epidemiológica constituida por fuentes de infección, agentes transmisores y hospedadores susceptibles. Es endémica en el medio rural y no es raro que aparezcan varios pacientes en una misma casa o en el vecindario durante el lapso de semanas o meses, y ha ocurrido un desplazamiento del hombre a zonas urbanas marginales. Tiene como reservorio animales selváticos y como huéspedes accidentales el hombre y el perro.

En Venezuela, desde 1995 hasta el 2000 se registraron 242 casos en 12 entidades federales (Anzoátegui, Aragua, Cojedes, Carabobo, Falcón, Guárico, Lara, Nueva Esparta, Portuguesa, Sucre y Trujillo). La tasa de incidencia fue de 0.2 casos por 100.000 habitantes. Los estados con mayor incidencia fueron Nueva Esparta, Anzoátegui, Lara, Sucre, Aragua y Guárico, con tasas variables entre 3.8 y 0.1 por 100.000 habitaciones por año. Esta enfermedad afecta especialmente a los niños y adolescentes del sexo masculino, ocasionalmente al adulto desnutrido y a pacientes con SIDA.

La enfermedad es producida por protozoarios flagelados pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae*, género *Leishmania* y subespecie *Viannia*. Son parásitos eucariotas intracelulares obligados que atacan los macrófagos y dañan el sistema mononuclear fagocítico de muchos órganos (bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos). Presentan una forma flagelada o promastigote, que se multiplica en el tubo digestivo del insecto vector y una forma no flagelada o amastigote que se reproduce en los tejidos de los hospederos vertebrados. En Venezuela fue identificada *L. chagasi* (*L. infantum* en el viejo mundo)

en muestras de pacientes y perros del estado Nueva Esparta y Trujillo. *L. amazonensis*, *L. columbiensis* y *L. mexicana* se ha reportado ocasionalmente como productoras de leishmaniasis visceral en América. En Europa, *L. infantum* es el agente etiológico más importante, y *L. donovani* en África y la India.

Como reservorio y fuente de infección se han identificado los cánidos; en el viejo mundo, el lobo (*Canis lupus*) y el chacal (*Canis aureus*), pero por la distancia entre ellos y los humanos no se les considera una fuente de infección importante. En América se encuentra infectado el zorro cangrejero (*Cerdocyon thous*) y los marsupiales didélfidos; sin embargo, el perro doméstico (*Canis familiaris*) es el reservorio y fuente de infección más importante en el viejo y nuevo mundo.

La enfermedad es transmitida por un díptero malvolador perteneciente a la familia *Psychodidae*, género *Lutzomyia*, llamado comúnmente *flebotómo*, cuyo nombre autóctono varía en las diferentes zonas geográficas. Las especies *Lutzomyia longipalpis* y *L. evansi* están involucradas en la transmisión de la enfermedad en Aragua, Carabobo y Nueva Esparta. La transmisión puede ser *antroponótica* (el vector transmite la infección de un ser humano infectado al hombre sano) o *zoonótica* (de un reservorio animal al humano). El mosquito hembra transmite la enfermedad por una picadura dolorosa y pruriginosa; cuando la persona la percibe, aplasta el insecto y al rascarse favorece la penetración del parásito flagelado (promastigote) a través de la pequeña abrasión. El período de incubación de la enfermedad es de aproximadamente 1 a 12 meses, aunque se han reportado períodos de incubación de hasta 10 años.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un alto porcentaje de individuos infectados por *Leishmania* que habitan en áreas endémicas puede presentar una enfermedad subclínica sin manifestaciones clínicas evidentes o síntomas muy leves y vagos que generalmente pasan desapercibidos y un aumento transitorio de anticuerpos antileishmania. Un 5% de los casos presenta una forma cutánea de leishmaniasis después del tratamiento denominada *leishmaniasis dérmica post-kalazar*, caracterizada por la presencia de máculas, placas y nódulos generalizados que contienen abundantes parásitos

El inicio de la leishmaniasis visceral puede ser repentino, como ocurre frecuentemente en niños pequeños, o insidioso en los infantes más grandes, adolescentes y adultos. Sin embargo, generalmente, la enfermedad comienza con fiebre insidiosa y prolongada a predominio nocturno, posteriormente

se hace irregular u ondulante, en ocasiones con dos picos máximos diarios (mañana y tarde) acompañados de sudoración. Otros síntomas son anorexia, adelgazamiento, astenia, epistaxis, vómito, diarrea y tos. A veces cursa con episodios psicóticos y depresión. El examen físico revela un abdomen globuloso, hepatomegalia moderada (66-93%), esplenomegalia gigante blanda e indolora (95-100%), linfadenopatías generalizadas no dolorosas, firmes y móviles (36-84%) y edema de miembros inferiores por hipoalbuminemia.

Puede presentarse una púrpura trombocitopénica, ictericia, anemia severa, leucopenia, hipergammaglobulinemia (fundamentalmente IgG) y, eventualmente, hipertensión portal por fibrosis hepática. Son complicaciones frecuentes las infecciones, en particular la bronconeumonía, las hemorragias y la glomerulonefritis por complejos inmunes. Las recaídas de la enfermedad ocurren hasta en un 50%, inclusive un año después de haber culminado el tratamiento con meglumina. Son inusuales la amiloidosis secundaria y la fibrosis hepática que llevan a la hipertensión portal. La enfermedad se confunde fácilmente con paludismo, fiebre tifoidea, leptospirosis, la enfermedad de Hodgkin y leucemias.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico consiste en pruebas generales, métodos para identificar el parásito y pruebas inmunológicas.

### *Pruebas generales*

1. Anemia. Generalmente es mixta (microcítica, macrocítica o normocítica, con anisocitosis, poiquilocitosis y policromtofilia). Puede haber hemólisis autoinmune, trombocitopenia por hiperesplenismo y hemorragias digestivas
2. Leucopenia ( $2-3 \times 10^9/L$ ), agranulocitosis y linfocitosis relativa
3. Inversión del índice albúmina/globulina: hipoalbuminemia marcada con hipergammaglobulinemia policlonal. La relación albúmina/globulina se encuentra invertida
4. Proteinuria y hematuria, si existe una glomerulonefritis
5. Pruebas hepáticas. Pueden encontrarse elevadas las aminotransferasas hasta 5 veces sus valores normales, y la GGT hasta 3 veces. Los niveles de bilirrubina total y directa suelen ser normales.
6. Varias. Pueden encontrarse complejos inmunes circulantes (AAN+) y factor reumatoide.

### ***Métodos de identificación del parásito***

1. Tinción con Giemsa. Se hace un extendido de una muestra de aspirado, biopsia de bazo o de médula ósea y se tiñe. Se observan las formas amastigotes del parásito en el interior de los macrófagos o dispersos, por la ruptura de estas células; tiene una sensibilidad en el frotis del bazo de 95%, médula ósea 60% y ganglios 55%.
2. Cultivo. La leishmania crece en cultivos de agar-sangre de conejo al 10%. Se observan los parásitos en la formas promastigotes.
3. Biopsia ganglionar y la punción esplénica. Pueden mostrar el parásito en el 60% de los pacientes.

### **INMUNODIAGNÓSTICO**

1. ELISA. Es altamente sensible pero poco específica. El objeto de esta técnica es la detección de anticuerpos circulantes contra *L. chagasi* en el suero del paciente, para lo cual se utilizan antígenos específicos (promastigotes) de *L. donovani*
2. Prueba indirecta de anticuerpos inmunofluorescentes (IFAT)
3. Prueba inmunocromatográfica rápida. Se basa en la detección de anticuerpos contra un antígeno recombinante, rk39 de *L. infantum*. Tiene una sensibilidad ~de 98% y una especificidad de 90%.
4. Prueba cutánea con la leishmanina (prueba de Montenegro). Se basa en un tipo de sensibilidad tardía contra antígenos de *Leishmania* que se hace positiva a las 6 u 8 semanas después de curada la enfermedad, razón por la que se usa para diagnósticos tardíos. Consiste en la inyección intradérmica 0.1 ml de promastigotes muertos, cuya reacción es positiva cuando a las 48 horas se produce una pápula indurada > de 5 mm.
5. Reacción en cadena de la polimerasa. Su objetivo es la detección del ADN del parásito infectante. Esta técnica permite la identificación de la especie pero está limitada a laboratorios especializados.

### **TRATAMIENTO**

Antes de iniciar el tratamiento deben ser estabilizadas las condiciones clínicas del paciente, como anemia, desnutrición e infecciones concomitantes.

Los medicamentos utilizados son los compuestos de antimonio pentavalente (antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio), anfotericina B, paromomicina, miltefosina, pentamidina e interferón gamma.

**Antimoniato de meglumina o *N*-metil-glucamina (Glucantime).** Es el tratamiento de elección para la leishmaniasis visceral. Es un antimonio pentavalente cuyo mecanismo de acción es inhibir la *fosfofrutoquinasa* del amastigote, por lo que se bloquea la producción de ATP y no se absorbe por el tubo digestivo. Cuando se usa en las etapas iniciales de la enfermedad se obtiene una curación hasta del 90%. La dosis recomendada por la OMS es de 20 mg/kg/día (máximo, 4 ampollas; cada una de 5 ml, que contiene 425 mg de antimonio pentavalente) IM o EV por 30 días continuos, y si el paciente no presenta completa mejoría puede extenderse hasta por 40 días. La vía IM es recomendada para niños en una dosis única diaria. En adultos que requieren una dosis mayor se recomienda administrar las ampollas en una infusión diluida en 100 ml de dextrosa al 5%, EV en 10 minutos. Las dosis mayores de 3 ampollas deben dividirse en dos aplicaciones diarias. En los casos de recidiva de la enfermedad se debe repetir un segundo tratamiento con la misma dosis por 40 días antes de considerarse la resistencia al tratamiento con antimoniales.

El glucantime, en el 40% de los casos produce fatiga, mialgias, artralgias, diarrea, tos, erupción cutánea, hemorragias, pancreatitis, agranulocitosis, neumonía y está contraindicado en el embarazo. Dado que es hepatotóxico, nefrotóxico y cardiotóxico es preferible el tratamiento hospitalario y controles seriados de bilirrubina, enzimas hepáticas, creatinina y evaluación cardiovascular continua. El ECG puede revelar elevación cóncava del segmento ST, aplanamiento de la onda T y prolongación del QTc > de 0.5 seg, lo que advierte una arritmia ventricular y muerte súbita. Los criterios de cura son desaparición de la fiebre y disminución de la visceromegalia (el bazo disminuye un 50% al final del tratamiento). Si el paciente es refractario al tratamiento y se ha confirmado que este se ha cumplido regularmente, deben utilizarse los otros medicamentos.

En pacientes con leishmaniasis visceral y SIDA, el tratamiento de elección sigue siendo la meglumina y para evitar recaídas se debe administrar anfotericina B, 1 mg/kg/día EV, máximo 50 mg por aplicación, dos veces por semana por tiempo indefinido.

**Anfotericina B convencional.** Antibiótico poliénico derivado del cultivo del *Streptomyces nodosum* que se emplea solo cuando hay resistencia o toxicidad

con el uso de los antimoniales pentavalentes ola paromomicina. Con una sola serie se obtiene una curación de hasta el 98%. La droga se une a las membranas celulares que contienen colesterol. La dosis es de 1 mg/kg EV diario por 15-20 días o cada tercer día por 8 semanas (para un total de 15 a 20 mg/kg). La primera dosis diaria debe ser de 0.5 mg/Kg EV en solución glucosada al 5% para observar la tolerancia; al cuarto día, si es tolerada, se aumenta a 0,5 mg/kg hasta 1 mg/kg/día (revisar las técnicas de administración de este medicamento: como es fotolábil se debe proteger con papel aluminio o carbón). Los efectos colaterales son flebitis, cefalea, fiebre, astenia, mialgias, artralgias, vómitos e hipotensión. En vista de poseer un gran efecto hepatotóxico, nefrotóxico y hematológico, es conveniente controlar cada 2 a 3 días aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatinina, electrolitos y orina.

**Anfotericina B liposomal.** Aprobada por la FDA en huéspedes inmunocompetentes. Posee menos efectos colaterales que la anfotericina convencional sin embargo se puede observar fiebre, escalofríos, vómitos, flebitis local, falla renal, hipopotasemia, miocarditis e hipoplasia medular. Posee una semivida terminal ~ de 150 h. La dosis es de 3 mg/kg EV diaria en una a dos horas, los días 1 al 5, 14 y 21 (dosis total, 21 mg/kg). Otros regímenes alternos son 10 mg/kg los días 1 y 2 o 10 mg/kg como dosis única.

**Paromomicina (aminosidina).** Es un aminoglucósido antileishmánico que puede actuar de forma sinérgica con los antimoniales pentavalentes. La dosis sugerida es 11 mg/kg/día IM por 21 días, conjuntamente con antimonio de meglumina, 20 mg/kg/día por el mismo período de tiempo, en inyecciones separadas. El efecto colateral más importante es hepatotóxico y nefrotóxico, por lo que se recomienda ir evaluando la urea y creatinina antes y durante el tratamiento.

**Miltefosina.** Es un fosfolípido alquilado análogo de la fosfocolina que inhibe las señales transmembranas y la síntesis de la membrana celular. Tiene una vida media ~ de 150-200 h. Originalmente se desarrolló como droga antineoplásica. Ha sido usado en India para el tratamiento de leishmaniasis visceral a la dosis de 2- 2.5 mg/kg/día (máximo, 150 mg/día) VO por 28 días. Tiene una buena tolerancia y una tasa de curación de 95%, pero tiende a crear resistencia. Los efectos colaterales más frecuentes son vómitos, diarrea, elevación de la AST y de la creatinina sérica. Se han descrito efectos teratogénicos en animales y anomalías oftalmológicas en roedores; sin embargo, estudios multicéntricos en la India no observaron alteraciones oftalmológicas en pacientes tratados con esta droga.

***Pentamidina.*** Es otra alternativa en caso de dificultades con los medicamentos anteriores. Es una diamina aromática que posee efectos colaterales importantes como anorexia, astenia, vómitos, hipotensión, hipoglicemia, pancreatitis, arritmias cardíacas, discrasias sanguíneas y nefrotoxicidad reversible. La dosis es de 2 a 4 mg/Kg IM o EV en días alternos durante 5 semanas. En la leishmaniasis cutáneomucosa se emplea por 5 días.

***Interferón gamma.*** En pacientes resistentes a los antimoniales pentavalentes y los otros medicamentos, así como en individuos severamente enfermos, se ha usado la combinación de meglumina a la dosis habitual con interferón gamma recombinante humano, lo que incrementa la muerte intracelular del parásito a la dosis de 100 mg por m<sup>2</sup> IM diarios por 10 a 20 días según la respuesta del paciente.

***Terapia combinada.*** Dada la resistencia a las drogas usadas para la leishmaniasis visceral, sus efectos colaterales y las recidivas de la enfermedad, actualmente se estudia la posibilidad de ofrecer una combinación de los medicamentos antileishmania. Con el uso de varias drogas se lograría reducir tiempo, dosis, efectos colaterales, recidivas, costos e instancia hospitalaria. Es probable que en un futuro prefieran utilizar el tratamiento multidroga para esta enfermedad.

***Medidas generales.*** Reposo en cama, hidratación, transfusiones sanguíneas en caso de anemia, trombocitopenia y leucopenia. Antibioticoterapia para las infecciones intercurrentes. Es importante recordar las medidas profilácticas de la enfermedad en las áreas endémicas (detectar y destruir animales y perros infectados y fumar con plaguicidas específicos).

## REFERENCIAS

- ALVAR J ET AL. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 334.
- BALDUCCI V, COLMENARES J, VENTIN MD, RODRÍGUEZ Y, QUIÑONES M Y SALHA ABDUL-HADI S. Hipertensión portal como complicación infrecuente de leishmaniasis visceral. *Med. Intern. (Caracas).* 1998; 14 (4): 209-213.
- CHAPPUIS F ET AL. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol.* 2007; 11: 873.

- DELGADO O, ORIHUELA R, SCORZA JV ET AL. Especificidad y sensibilidad de las técnicas de contraelectroforesis e inmunofluorescencia indirecta en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral. *Boletín Venez Infect.* 1992; 3 (1,2): 13-16.
- DEN BOER ML ET AL. Developments in the treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009; 14: 395.
- GUERIN PJ, OLLIARO P, SUNDAR S, ET AL: Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 494-501.
- SUNDAR S ET AL. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2010; 362: 504.
- VAN GRIENSVEN J ET AL. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010; 10 (3) Review.

## ESQUISTOSOMOSIS

Nathalie Chacón Fonseca

### INTRODUCCIÓN

La esquistosomosis es una infección parasitaria causada por trematodos del género *Schistosoma*. Hay en la actualidad 77 países endémicos, la mitad de los cuales clasificados como los más pobres del planeta. Se calcula que hay 240 millones de personas infectadas (WHO, 2014) por esquistosomosis, 700 millones viven en zonas endémicas y el 85% habita en África subsahariana con más de 200.000 muertes por año. El número de personas tratadas de esta enfermedad aumentó de 12,4 millones en el 2006 a 33,5 millones en 2010. La esquistosomosis intestinal, causada por *Schistosoma mansoni*, prevalece en África, el Caribe, Oriente Medio y Sudamérica (Brasil, Venezuela, Surinam e islas del Caribe). Las otras formas de esquistosomosis son causadas por *S. japonicum* y *S. mekongi*, que prevalecen en Asia y regiones del Pacífico. *S. intercalatum* se encuentra en África (OMS, 2012). La mayor prevalencia de la esquistosomosis ocurre en menores de 30 años de edad, etapa de mayor productividad socioeconómica y la mayor gravedad se presenta en escolares.

En Venezuela, la principal zona endémica de *S. mansoni* es la región centronorte del país (la de mayor densidad de población) y abarca los estados Carabobo, Aragua, Vargas, Distrito Capital y norte del estado Guárico. Entre los hospedadores intermediarios transmisores de la enfermedad se encuentran, en orden de frecuencia, las especies *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria prona* y *Biomphalaria straminea*. Para 1981, la población expuesta era de unos 4.000.000 y en 1987 había alrededor de 50.000 personas infectadas; en los últimos años, la verdadera prevalencia de la enfermedad en Venezuela está subestimada (Incáni N, 1987). La eliminación de alrededor de 100 huevos/gramo de heces por cerca del 80% de individuos infectados podría ser la responsable del mantenimiento del foco endémico, hecho que limita las medidas de control (Alarcón de Noya y cols, 1999).

La reducción de la morbilidad y mortalidad, la menor intensidad de la carga parasitaria, el control de *Biomphalaria glabrata* y el uso de la serología han sido los logros más importantes en los programas de control en los últimos quince años. Actualmente han mejorado las pruebas inmunológicas para el diagnóstico temprano mediante el uso de enzimas como antígenos (APIA) y péptidos sintetizados derivados de las moléculas del parásito, tanto en ensayos indirectos para determinar anticuerpos como para ensayos directos encaminados a la captura de antígenos circulantes. Los focos de esquistosomosis en Venezuela se pueden clasificar en:

- *Transmisión pasada*. Se caracteriza por escasos caracoles y pocos casos activos

- *Riesgo potencial*. Presencia de fuentes de aguas contaminadas con material fecal de humanos infectados con *Schistosoma*, cuyos miracidios son capaces de infectar caracoles. Esta zona se caracteriza por personas jóvenes infectadas

- *Reemergente*. Igual al anterior y se han reportado casos activos previamente.

**Ciclo de vida del parásito.** Los esquistosomas poseen un ciclo de vida complejo que comprende un caracol como hospedador intermediario y hospedadores definitivos como el hombre y algunos roedores silvestres. De los huevos expulsados con las heces del hospedador definitivo (hombre infectado) emergen *miracidios* que penetran en el cuerpo del molusco, allí se transforman en esporoquistes primarios, luego, en esporoquistes secundarios y finalmente emergen como *cercarias* (*fase asexual del ciclo*). Las *cercarias* emergen por el manto del caracol, estimuladas por la elevación de la temperatura y el aumento de la intensidad de la luz del medio ambiente, nadan y pueden penetrar e infectar al hombre u otro vertebrado. Durante la penetración en la piel del hospedador, la *cercaria* pierde la cola y sufre una serie de cambios que la transforman en *esquistosómulo*; estos permanecen alrededor de 48 horas en la piel y migran luego por vía sanguínea hacia los pulmones, en donde se acumulan cerca del 5° o 7° día. Los parásitos salen de los pulmones a la circulación general para ubicarse en el sistema porta, en donde continúan su crecimiento hasta diferenciarse en vermes adultos (machos y hembras). Después de aparearse (*fase sexual del ciclo*), migran hacia su hábitat definitivo: para la esquistosomosis intestinal es a las venas mesentéricas y para la urinaria a las cercanas a la vejiga. Alrededor de 6 a 7 semanas después de iniciar la infección, la hembra comienza a depositar los huevos y un 50% de los cuales atraviesa la pared intestinal y pasa a las heces, que al ser eliminadas en los cursos de agua dulce, los huevos pueden eclosionar y

liberar los *miracidios* para iniciar un nuevo ciclo. La otra mitad de los huevos no logra salir al exterior y queda atrapada en los tejidos, principalmente en el intestino, vejiga, pulmones o hígado, dependiendo de la especie de *Schistosoma*, en donde ocasionan las lesiones inmunopatológicas que caracterizan la enfermedad.

Las lesiones observadas en la infección son causadas por la acción directa del parásito, pero mayormente por la respuesta inmunomoduladora del huésped definitivo. Las principales manifestaciones clínicas derivan de la reacción inflamatoria que se genera alrededor de los huevos atrapados en los tejidos y secundariamente por las *cercarias* y *esquistosómulos*. Por estos mecanismos se conocen cuatro eventos inmunopatológicos en la esquistosomosis intestinal: dermatitis cercariana, toxemia (fiebre de Katayama), síndrome nefrótico y granulomas bilharzianos (Tabla 84). Clínicamente se reconocen cinco fases de la enfermedad: toxémica, intestinal, hepatointestinal, hepatoesplénica compensada y hepatoesplénica descompensada.

TABLA 84. FORMAS INMUNOPATOLÓGICAS DE LA ESQUISTOSOMOSIS

FASE	CLÍNICA	INMUNOPATOLOGÍA
I Dermatitis cercariana	Lesiones papulares, eritema, prurito. Pulmón (síndrome de Löeffler)	Hipersensibilidad tipo I
II Toxémica	Fiebre, esplenomegalia linfadenopatías, urticaria, eosinofilia	Hipersensibilidad tipo III
III Nefropatía bilharziana	Glomerulonefritis y síndrome nefrótico	Hipersensibilidad tipo III
IV Granuloma y fibrosis bilharziana	Hipertensión portal	Hipersensibilidad retardada. Tipo IV

La hipersensibilidad tipo IV, en la fase crónica de la enfermedad determina la formación de granulomas alrededor de los huevos en el intestino, hígado y pulmón. La fibrosis hepática producida por los múltiples granulomas ocasiona hipertensión portal con circulación venosa colateral y hemorragia digestiva superior por ruptura de várices esofágicas. De igual manera, estas vías anastomóticas porto-cava establecen un cortacircuito que facilita el transporte de los huevos directamente de las venas intestinales hacia los pulmones y otros órganos. La oclusión de los vasos pulmonares puede conducir en forma

progresiva a hipertensión pulmonar, dilatación e hipertrofia ventricular derecha, insuficiencia cardíaca y, finalmente, *cor pulmonale* esquistosomótico.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esquistosomosis en los niños puede causar anemia, retraso del crecimiento y problemas de aprendizaje, generalmente reversibles con el tratamiento específico. En el adulto, la esquistosomosis crónica afecta la capacidad laboral del individuo y en algunos casos es mortal. En Venezuela, la enfermedad por *S. mansoni* puede ser asintomática debido a la baja carga parasitaria o sintomática con manifestaciones agudas o crónicas (Tabla 85).

### *Manifestaciones agudas*

1. Dermatitis cercariana. La penetración por la piel de las cercarias puede determinar exantema, prurito y otras manifestaciones alérgicas locales mediadas por hipersensibilidad tipo I. Se caracteriza inicialmente por un infiltrado local de polimorfonucleares y luego por linfocitos y macrófagos. Las lesiones son transitorias y varían en severidad según la inmunidad del individuo y el número de reinfecciones ocurridas.
2. Fiebre y/o toxemia. Se presenta en zonas de alta endemicidad. Cursa con astenia, fiebre, dolor en epigastrio, linfadenopatías, cefalea y hepatoesplenomegalia dolorosa. El laboratorio revela leucocitosis, eosinofilia, VSG aumentada y prueba de Kato-Katz negativa para huevos en heces.

### *Manifestaciones crónicas*

1. Hepatointestinal (insidiosa). Puede cursar con diarrea en un 50% de los pacientes, ciclos de disentería, fatigabilidad, dispepsia, sensación de llenura y hepatomegalia moderada.
2. Hepatoesplénica con crisis diarreicas. Se presenta con diarreas, debilidad, cansancio, palidez, palpitaciones, dolor en hipocondrio derecho, hemorragia digestiva superior (hematemesis y melenas), red venosa colateral, hepatomegalia dura de borde cortante, esplenomegalia discreta y ascitis.
3. Pulmonar. Los mecanismos de hipersensibilidad producen alteraciones en las paredes de los vasos pulmonares (arteritis, endarteritis y oclusión vascular), que finalmente los obstruyen y crean hipertensión de la circulación pulmonar, repercusión cardíaca y *cor pulmonale*.

4. Mielitis transversa. Afecta sobre todo la médula espinal lumbosacra.
5. Nefropatías glomerulares. Un 12 a 15% de los pacientes con hepatoesplenomegalia cursa con hipertensión arterial, proteinuria e insuficiencia renal irreversible debido a una glomerulonefritis difusa o esclerosante por acumulación de inmunocomplejos circulantes en los glomérulos. Esta se caracteriza por engrosamiento del mesangio, alteraciones de la membrana basal y proliferación celular.
6. Otras patologías ocurren por ubicación de la respuesta inflamatoria en el miocardio, páncreas, vesícula biliar, piel, suprarrenales y SNC.

TABLA 85. FORMAS CLÍNICAS DE LA ESQUISTOSOMOSIS

TIPO	CLÍNICA
O. Toxémica	Dermatitis cercariana Fiebre Síntomas pulmonares Diarrea
I. Intestinal	Asintomático Diarrea Disenteria Dolor abdominal
II. Hepatointestinal	Diarrea Dolor en epigastrio Dolor en hipocondrio derecho Hepatomegalia
III. Hepatoesplénica compensada IV. Hepatoesplénica descompensada	Hepatomegalia Bazo palpable Esplenomegalia Hígado (fibrótico) pequeño Red venosa colateral Hematemesis Ascitis

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esquistosomosis se orienta por la epidemiología, la clínica y los exámenes paraclínicos. El diagnóstico epidemiológico se basa en los antecedentes de baños en fuentes de agua dulce (ríos, acequias, quebradas) de áreas endémicas 1 a 2 meses antes del inicio de la enfermedad. El diagnóstico de laboratorio de certeza, incluye *métodos directos* Kato-Katz y biopsia de tejidos y *métodos indirectos*\*: PPCO (Prueba de Precipitación Circumoval), ELISA-MPS (ELISA con metaperiodato de sodio), IEFA (Inmunoensayo de la fosfatasa alcalina) e IgM por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o por Dot-ELISA. El diagnóstico imagenológico se logra con el ultrasonido abdominal. Según los resultados de las pruebas de laboratorio se utilizan criterios para definir los *casos de* esquistosomosis. En Venezuela, la razón por la cual se emplean estos criterios es porque los pacientes positivos excretan menos de 100 huevos por gramo de heces. La poca intensidad de la infección y la baja carga parasitaria impiden el diagnóstico parasitológico y clínico precoz. En países con áreas endémicas de baja transmisión, como Venezuela y Brasil, el Kato-Katz es un método poco sensible, por lo que la combinación de los métodos diagnósticos (directos e indirectos) mejora la sensibilidad y la detección de los casos positivos. Los criterios de laboratorio utilizados en el diagnóstico son:

**Criterio I:** huevos de *S. mansoni* presentes en las heces y positividad de las pruebas PPCO, ELISA-MPS y IEFA

**Criterio II:** heces sin huevos de *S. mansoni* y PPCO positiva en individuos que no hayan recibido tratamiento en los últimos 12 meses

**Criterio III:** heces sin huevos de *S. mansoni*, PPCO negativa, ELISA-MPS y IEFA positivas en individuos que no hayan recibido tratamiento en los últimos 12 meses.

\*En Venezuela, las pruebas inmunológicas se pueden hacer en:

1. Infección con parásitos atenuados por irradiación o fármacos (cercaria-esquistosómulo); rango de protección: 75% y 90%.
2. Inmunización con extractos crudos de esquistosómulos por inoculación subcutánea (22% a 48%)

## TRATAMIENTO

Existe el tratamiento farmacológico, quirúrgico y preventivo.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**Praziquantel (PZQ).** Se usa para *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. intercalatum*. La dosis estándar es de 40 mg/kg VO OD, dosis única o dividida con un intervalo de 4 a 6 horas. La tasa de curación en Brasil es de 78% y en África de 70-100%. En Venezuela se han empleado diferentes esquemas de tratamiento y evidenciado que la respuesta de cura serológica (PPCO e IgM por IFI) depende del tipo de transmisión del área endémica donde proceda el paciente, ya sea baja, baja interrumpida o alta transmisión activa. Los diferentes esquemas de PZQ son los siguientes: *zonas de baja transmisión*: PZQ 60 mg/kg dosis única; *zonas de baja transmisión interrumpida*, PZQ 40 mg/Kg, repetida a los 3 meses y *alta transmisión activa*: PZQ 40 mg/kg dosis única, seguida de oxamniquina a la dosis única de 20 mg/Kg (García N y cols., 2006).

Las tasas de curación con praziquantel se alcanzan entre los 3 y 12 meses, excepto cuando se usa el PZQ a la dosis de 60 mg/Kg en zonas de baja transmisión, con curación antes de los 3 meses. La mayor tasa de éxito es en las zonas de baja transmisión y baja transmisión interrumpida, y la menor tasa de curación es en las zonas de alta transmisión activa. Los efectos adversos incluyen: cefalea, urticaria y gastrointestinales. Está contraindicado el uso en pacientes con neurocisticercosis.

**Oxamniquina.** Se usa para *S. mansoni*, aunque se han descrito parásitos resistentes a esta droga. La dosis es de 15 mg/kg VO OD; en niños menores de 30 Kg se prefiere 10 mg/kg BID con una separación de 4 o 6 horas. En adultos, el esquema capaz de curar hasta el 95% es de 15 mg/Kg BID por dos días consecutivos (total de 60 mg/Kg).

Actualmente se estudian potenciales blancos terapéuticos en la vía glicolítica y en la vía de señalización de la insulina del parásito por cumplir ambas un papel crítico en la obtención de carbohidratos como fuente de energía por parte de los esquistosomas. La hembra fecundada pone numerosos huevos diarios, para lo cual requiere energía, siendo el bloqueo farmacológico de los nutrientes el responsable de la disminución de su fecundidad. Los criterios de curación farmacológica de la enfermedad son los siguientes:

**Criterios de laboratorio.** Usualmente se utilizan dos exámenes de los tres disponibles, pero se debe incluir la PPCO, posterior al tratamiento completo.

1. PPCO negativa a los 6 meses

2. Biopsia rectal (ovograma) negativa a los 4 meses
3. Examen seriado de heces (Kato-Katz) negativo a los 4 meses y al año
4. IgM por inmunofluorescencia a partir del tercer mes posterior al tratamiento

**Criterio clínico.** Resolución de los síntomas reversibles tomando en cuenta que las secuelas de las formas crónicas avanzadas no son reversibles.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se usa en casos de hipertensión portal por el riesgo de ruptura de várices esofágicas y solo se recomienda para aquellos pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva. La cirugía de elección es la esplenectomía con ligadura de las várices esofágicas, y, si es posible, ligadura de la vena gástrica izquierda. En la neuroesquistosomosis, por la cual los huevos causan una reacción inflamatoria en el cerebro o la médula espinal, la cirugía está reservada para la descompresión por los granulomas o casos complicados a pesar del tratamiento farmacológico. En la infección por *S. haematobium* se requiere cirugía de la vejiga y se utilizan las distintas técnicas de derivación o sustitución de la vejiga urinaria.

### Medidas preventivas

Las medidas preventivas básicas que se han utilizado son:

1. Control del vector biológico o caracol de agua dulce: molusquicidas químicos y biológicos (moluscos que no transmiten la infección pero compiten con el transmisor)
2. Control de las excretas provenientes del huésped definitivo (orina y heces): disposición de excretas que eviten la contaminación de las aguas
3. Diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.

Muchas de las medidas exitosas en el pasado, hoy día no lo son, por lo que se buscan alternativas como la creación de una vacuna *antischistosoma*. La búsqueda debe orientarse hacia el uso de una vacuna económica, sencilla y de fácil distribución que reduzca las tasas de reinfección y las cargas parasitarias en zonas de poco acceso al tratamiento farmacológico, como África subsahariana.

El desarrollo de una vacuna clásica para la esquistosomosis ha enfrentado múltiples dificultades debido a que el establecimiento de la respuesta protectora se desarrolla de manera lenta y parcial. Para explicar esto debemos recordar que la severidad de la morbilidad está relacionada con la intensidad de la fibrosis hepática establecida, y que los signos clínicos no aparecerán hasta que la carga parasitaria sea incrementada por acción de las infecciones recurrentes que generan un número importante de granulomas hepáticos e intestinales alrededor de los huevos. Además, se hace difícil contar con un modelo animal experimental que se asemeje al proceso patológico crónico de la enfermedad como ocurre en el humano, ya que ratones y hamsters poseen una vida media corta. Tomando en cuenta estas limitaciones se han utilizado cuatro estrategias diferentes para la identificación de antígenos involucrados en la inmunidad protectora (Chacón N., 2000).

1. Infección con parásitos atenuados por irradiación o fármacos (cercaria-esquistosómulo); rango de protección: 75% y 90%.
2. Inmunización con extractos crudos de esquistosómulos por inoculación subcutánea (22% a 48%)
3. Anticuerpos monoclonales que identifican antígenos que han demostrado mediar protección *in vitro* mediante ensayos de transferencia pasiva y a través de ensayos de fijación de complemento y citotoxicidad celular mediada por complemento (ADCC, siglas en inglés). La disminución de carga parasitaria oscila entre un 27 y 76%.
4. Antígenos purificados obtenidos por ingeniería genética o síntesis química, como, por ej., la utilización de péptidos sintéticos. Muchos antígenos purificados se encuentran identificados tanto en la membrana del esquistosómulo como sobre el tegumento del verme adulto, en donde se ha caracterizado un gran número de antígenos entre 8 y 200 kDa.

## REFERENCIAS

- ALARCÓN DE NOYA B, RUIZ R, LOSADA S, COLMENARES C, CONTRERAS R, CESARI IM, NOYA O. Detection of schistosomiasis cases in low-transmission areas based on coprologic and serologic criteria The Venezuelan experience. *Acta Trop.* 2007; 103 (1):41-9.

- ALARCÓN DE NOYA, B., BALZAN, C., ARTEAGA, C., CESARI, I.M. AND NOYA, O. The last fifteen years of schistosomiasis in Venezuela: features and evolution. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1999; 94(2):139-46.
- BRANDÃO SC, GONDRA LDE A, VIANA RA, ANDRADE LR, BRANDT CT. Late Splenosis Evaluation After Autoimplantation of Spleen Morsels in Major Omentum in Hepatosplenic Schistosomiasis Patients Using SPECT/CT Imaging. Clin Nucl Med. 2012; 37(4):372-373.
- CARVALHO DO ESPÍRITO-SANTO MC, PINTO PL, GARGIONI C, ALVARADO-MORA MV, PAGLIUSI CASTILHO VL, PINHO JR, DE ALBUQUERQUE LUNA EJ, BORGES GRYSCHKEK RC. Detection of *Schistosoma mansoni* Antibodies in a Low-Endemicity Area Using Indirect Immunofluorescence and Circumoval Precipitin Test. Am J Trop Med Hyg. 2014 4;90:1146-52.
- CHACÓN N. Inmunoprofilaxis con péptidos sintéticos derivados de antígenos enzimáticos de *Schistosoma mansoni* en el modelo murino. Instituto Venezolano de investigaciones Científicas. Centro de Estudios Avanzados. Trabajo de grado para optar al título de *Philosophus Scientiarum* en Biología mención Inmunología. Tutor: Italo. M. Cesari. Caracas Venezuela, 1999. pp 170.
- GARCÍA N, ISTURIZ G, AULAR S, INCANI RN. The efficacy of human schistosomicide treatment may depend on the rate of transmission. Parasitol Res. 2006; 98(6):545-549.
- INCANI, R.N. The Venezuelan experience in the control of Schistosomiasis mansoni. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1987; 82(S IV):89-93.
- KATZ, N., CHAVES, A. AND PELLEGRINO, J.A simple device for quantitative stool thick smear technique in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1972; 14: 397-400.
- KELNER S. Critical evaluation of schistosomiasis portal hypertension surgery. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1992; 87 Suppl 4:357-68.
- NAVARRO P, COLMENARES LA, CHACÓN N, MARTÍN A, MONTERO R, GARRIDO E, MENDOZA I Y CORASPE V. El Diagnóstico Presuntivo en Enfermedades Infecciosas Parasitarias. Casos Clínicos Relevantes. Informe Médico. 2011; 13(1).
- OLIVER-GONZALEZ J. Anti-egg precipitin in sera of humans infected with *Schistosoma mansoni*. J Infect Dis 1954; 95: 86-91.

- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Centro de prensa. Esquistosomosis Nota descriptiva N°115. [pagina web: internet] [7 páginas]disponible en: URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/es/index.html>.. OMS, enero de 2012.
- PHILLIPS, M.S. AND COLLEY, D.G. Immunologic aspects of host responses to Schistosomiasis: Resistance, immunopathology and eosinophil involvement. *Prog. Allergy*. 1978;24:49-182.
- PINTO PL, KANAMURA HY, SILVA RM, ROSSI CR, DE ANDRADE JÚNIOR HF, AMATO NETO V. DOT-ELISA for the detection of IgM and IgG antibodies to *Schistosoma mansoni* worm and egg antigens, associated with egg excretion by patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995; 37:109-15.
- PUJOL FH, ALARCÓN DE NOYA B. AND CESARI IM. Immunodiagnosis of Schistosomiasis mansoni with APIA (Alkaline phosphatase immunoassay). *Inmunol. Invest*. 1989; 18: 1071-1080.
- YOU H, STEPHENSON RJ, GOBERT GN, MCMANUS DP. Revisiting glucose uptake and metabolism in schistosomes: new molecular insights for improved schistosomiasis therapies. *Front Genet*. 2014; 5:176.
- WHO. Schistosomiasis. [WHO Home Pag: internet][7 páginas]Disponible en URL: <http://www.who.int/schistosomiasis/en/>. Acceso : 3 de julio de 2014. WHO, 2014.



## MICOSIS PROFUNDAS

*José Cedeño Morales*  
*José Agustín Caraballo S.*

### INTRODUCCIÓN

Las micosis en general son infecciones producidas por hongos, bien sea por levaduras o mohos. Se clasifican según su sitio de localización: las profundas o invasivas se refieren a las que comprometen órganos internos, es decir, más allá de la piel y tejido celular subcutáneo. La puerta de entrada más inmediata es la vía respiratoria, por lo que, frecuentemente, los pulmones son los primeros órganos afectados. Las micosis profundas pueden ser causadas por patógenos primarios (capaces de infectar al huésped normal) o por agentes oportunistas que afectan al huésped comprometido. Los primarios incluyen *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Coccidioides immitis*. Los agentes oportunistas o secundarios son *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Penicillium marneffeii*, *Trichosporon beigeli* y *Mucorales*. Este último grupo ha aumentado considerablemente su número en el transcurso del tiempo debido al incremento de personas susceptibles por tratamientos inmunosupresores, agentes biológicos, trasplantes de órganos, diabéticos, cirugías de gran magnitud y uso de antibióticos de amplio espectro y por tiempo prolongado. También se ha incrementado la variedad de hongos causales; hoy en día vemos nuevos agentes infecciosos, de los cuales, muchos se consideraban simples colonizadores.

Las micosis profundas tienen algunas características en común que merecen ser resaltadas para su mejor comprensión.

1. Pertenecen al mismo grupo taxonómico, *Eumycota* (hongos verdaderos)
2. No son contagiosas del animal al humano o de humano a humano

3. La enfermedad se adquiere generalmente por inhalación de las esporas, y en pocos casos por implantación directa (traumática) de la piel o las mucosas
4. El órgano inicialmente comprometido, en la mayoría de los pacientes, es el pulmón, de donde se puede diseminar al resto del organismo por vía hematógica, y raras veces por contigüidad
5. Son más frecuentes en hombres que en mujeres, en una relación de 4-5:1
6. La mayoría son asintomáticas o se presentan como infecciones simples, confundidas con cualquier episodio viral. Cuando el inoculo de microorganismos es alto o cuando hay debilitamiento del huésped puede progresar hasta una enfermedad bien definida
7. Las pruebas cutáneas o “intradermorreacción”, con antígenos provenientes de extractos de estos hongos, tienen valor desde el punto de vista epidemiológico para evaluar prevalencia poblacional, no para el diagnóstico individualizado
8. El conteo globular blanco generalmente se encuentra dentro de rangos normales, pero aproximadamente en un 30% hay leucocitosis o leucopenia
9. Los anticuerpos pueden ser detectados por los métodos ELISA, contra-inmunolectroforesis, aglutinación de partículas de látex, inmunodifusión o precipitación en tubo. La prueba de fijación del complemento positiva y títulos crecientes mayores de 1:32 indican actividad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) detecta la secuencia del DNA del microorganismo, es más rápida y de gran sensibilidad y especificidad.
10. El estudio microscópico del tejido infectado, a menudo muestra una reacción granulomatosa con características tuberculoides y se pueden ver las células fúngicas en forma de levaduras o hifas.
11. El cultivo en medios apropiados, como el de Sabouraud, de especímenes clínicos (esputo, médula ósea, sangre, secreciones y muestras de biopsia), puede revelar el hongo en 4 a 6 semanas
12. El diagnóstico rápido y definitivo “estándar de oro” de las micosis profundas se logra con biopsias (coloreadas con el método de PAS, plata metenamina de Gomori o Grocott y Gram) de tejidos como ganglios, hígado, piel, mucosas, médula ósea, bloques celulares de esputo, y los extendidos de secreciones, como esputo, LCR, secreciones de úlceras y pus.

Con fines prácticos se estudian las micosis profundas de interés clínico más frecuentes observadas en nuestro medio: histoplasmosis, paracoccidioidomicosis,

criptococosis, coccidioidosis, candidiasis, aspergilosis y cigomicosis. No se analizarán otras por su baja incidencia.

## HISTOPLASMOSIS

La infección se produce por la inhalación de conidias (esporas de los mohos) de *Histoplasma capsulatum*, hongo dimórfico, sapróbico del ambiente perteneciente a la familia de los ascomicetos (micelio tabicado, con producción de esporas endógenas: macroconidios y microconidios). Se encuentra en todos los continentes (excepto en la Antártida), de hecho es la micosis profunda en humanos de mayor frecuencia. En Venezuela se reportan cifras de histoplasmina positiva hasta en un 89% en zonas de alta endemia, predominantemente en sitios donde hay cuevas y gallineros. Existen otros dos tipos de histoplasmosis: la causada por *Histoplasma duboisii*, observada solo en África, e *Histoplasma farciminosi* en equinos.

Las microconidias (esporas) son las formas infectantes del hongo, que una vez dentro del organismo humano, en un ambiente propicio a 37°C, germinan y se transforman en levaduras en gemación, que es su forma patógena. Así son transportados dentro de macrófagos por vía linfática y sanguínea hacia los ganglios linfáticos regionales y luego a sitios ricos en células mononucleares (hígado y bazo). Se describen varias formas clínicas de la enfermedad, que en gran parte dependen de la defensa inmune del hombre: histoplasmosis pulmonar aguda, mediastinitis granulomatosa, histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica e histoplasmosis diseminada progresiva.

**Histoplasmosis pulmonar aguda.** También denominada infección aguda primaria, es asintomática o muy benigna en el 95% de los casos y por tanto pasa desapercibida sin dejar secuelas y no requiere tratamiento. Este tipo de evolución sucede cuando la exposición al hongo es ligera y transitoria, pero una exposición mayor produce síntomas inespecíficos de tipo resfriado común caracterizados por fiebre, escalofríos, tos no productiva, dolor pleural, mialgias y cefalea. En esta forma de infección primaria se desarrolla un “complejo primario”, como en la tuberculosis, formado por un foco pulmonar, linfangitis y focos en los ganglios del hilio que luego se calcifican. Una exposición masiva del hongo ocasiona un daño pulmonar mayor con infiltrados micronodulares difusos tipo granulia o “miliar”, que puede diseminarse a otros órganos y tener un curso fatal (histoplasmosis diseminada progresiva). Sin embargo, estos infiltrados desaparecen por lo general y dejan como secuelas calcificaciones pequeñas y puntiformes, como “perdigones”, en ambos campos pulmonares.

Otra complicación de la histoplasmosis aguda primaria es el histoplasmoma, también muy infrecuente y localizado preferentemente en el pulmón. Se trata de un nido de levaduras que genera reacción inflamatoria y crece concéntricamente durante varios años. Radiográficamente se caracteriza por un nódulo de 3-4 cm de naturaleza cálcica en su parte central y en forma de anillos periféricos.

**Mediastinitis granulomatosa por histoplasmosis.** Es una rara complicación de la infección aguda consecuencia de un masivo agrandamiento de los ganglios linfáticos hiliares y mediastinales por la respuesta inflamatoria granulomatosa a *H. capsulatum*. La mediastinitis fibrótica engloba estructuras vecinas, vías aéreas mayores, vena cava superior y esófago, generando las manifestaciones clínicas propias por la compresión de cada órgano. El paciente puede presentar neumonías recurrentes, hemoptisis e insuficiencia respiratoria.

**Histoplasmosis pulmonar crónica.** Hay dos formas de histoplasmosis pulmonar crónica, la no cavitaria y la cavitaria. La *histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica* es rara en nuestro medio y prácticamente es indistinguible de la tuberculosis pulmonar cavitaria; está asociada preferentemente a pacientes con EPOC, lo que sugiere que los cambios estructurales producidos por esta enfermedad predisponen a la formación de cavidades. Se caracteriza por fiebre de bajo grado (febrícula), tos productiva, disnea, sudoración nocturna, anorexia y pérdida insidiosa de peso. La Rx de tórax (infiltrados en lóbulo superior, cavernas y engrosamiento pleural semejante a la TBCP) amerita tratamiento antimicótico.

**Histoplasmosis diseminada progresiva.** Se le denomina progresiva para diferenciarla de la histoplasmosis aguda primaria que, en esencia, también es diseminada, pero que no progresa al deterioro pulmonar. Se refiere a la inflamación granulomatosa presente en diversos órganos simultáneamente, frecuentemente hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, suprarrenales y SNC. Puede desarrollarse a consecuencia de reexposición o reactivación de un foco latente. Esto último es más probable en pacientes de edad avanzada (mayores de 54 años) y en inmunosuprimidos como receptores de trasplantes, quimioterapia y antifactores de necrosis tumoral y pacientes con SIDA, sobre todo cuando las células CD4+ descienden por debajo de 200/μl.

El espectro de la histoplasmosis diseminada progresiva es variable. Hay una forma aguda asociada a un curso fulminante con alta mortalidad que recibe el nombre de *histoplasmosis aguda diseminada progresiva*, pero existe todo un rango posible que incluye la subaguda progresiva con distribución focal en órganos.

La forma aguda se caracteriza por fiebre, tos, dolor pleural, disnea (infiltrados pulmonares intersticiales o reticulonodulares difusos), cefalea, anorexia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, meningitis, úlceras orales, insuficiencia respiratoria, CID, insuficiencia suprarrenal, choque y falla multiorgánica y síntomas reumatológicos, además de uveítis posterior o coroiditis, que deja cicatrices atróficas conocidas como *histospots*, y la peor complicación ocular, la hemorragia macular, probablemente relacionada con la neovascularización.

La *histoplasmosis progresiva subaguda* se caracteriza por un curso indolente muestra síntomas ligeros, predominantemente malestar general y sensación de letargia. Lo más frecuente al examen físico son las lesiones ulcerativas orofaríngeas, bien circunscritas e indoloras, que se confunden con el carcinoma de células escamosas, además de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y cianosis. El pulmón muestra un infiltrado fibronodular difuso, a veces tipo miliar. El compromiso suprarrenal puede llevar a una enfermedad de Addison. En un 10 al 20% se puede producir un cuadro de meningitis linfocitaria y, en similar porcentaje, un cuadro reumático con artralgia, artritis y eritema nudoso.

En la histoplasmosis activa, los exámenes de laboratorio revelan anemia, leucopenia con linfopenia, trombocitopenia, alteración de las pruebas hepáticas (elevación de la fosfatasa alcalina, AST-GOT, ALT-GOT, bilirrubina y, muy notablemente, la deshidrogenasa láctica). Algunos reportan elevación de la ferritina como hallazgo de relevancia. La Rx de del tórax puede mostrar el amplio espectro de lesiones que produce esta enfermedad. La determinación del antígeno de *histoplasma* (orina, suero, LCR) es una excelente prueba de alta sensibilidad diagnóstica y de respuesta terapéutica; están presentes en la orina en un 90% y en el suero en el 70%. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es por cultivo al demostrarse el dimorfismo (micelio y levadura); en la medula ósea puede ser hasta en un 75% de los pacientes. El examen directo de pus o de exudados puede sugerir el diagnóstico al observarse levaduras relativamente grandes, translúcidas, con gemación múltiple. Asimismo, la detección histoquímica con colorantes de plata, tipo GMS (Gomori Metenamina o Grocott) sirve como prueba rápida de identificación en tejidos. Incluso la coloración de Wright-Giemsa puede detectar el hongo hasta en un 40% en sangre de pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva. Las pruebas serológicas de inmunofijación y fijación de complemento para detectar anticuerpos IgM, IgG e IgE, tienen valor cuando aumentan en el curso de la enfermedad. La PCR, aunque de gran utilidad, no está disponible en los laboratorios clínicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la forma clínica presentada; por ejemplo, la forma aguda oligosintomática solo requiere medidas generales, pero si los síntomas persisten por más de un mes, se indican antifúngicos. Por razones obvias, los casos con infecciones severas como meningitis y endocarditis requieren un tratamiento fungicida intenso y parenteral. Otras formas de histoplasmosis como histoplasmosis, fibrosis mediastínica, pericarditis y coriorretinitis (presumiblemente histoplásmica) no ameritan antifúngicos. Los antifúngicos empleados en las micosis profundas básicamente incluyen los azólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) y las equinocandinas (casposfungina, anidulafungina y micafungina).

**Histoplasmosis pulmonar aguda (leve a moderada, síntomas < 4 semanas).** Generalmente no se trata, pero si los síntomas duran más de un mes se indica itraconazol, 200 mg VO TID por 3 días y después OD o BID durante 6-12 semanas.

**Histoplasmosis pulmonar aguda (moderadamente grave o grave).** AnfoBL, 3-5 mg/kg/día o ABCL, 5 mg/kg/día EV, o AnfoB, 0.7-1.0 mg/kg/día durante 1-2 semanas, después, itraconazol, 200 mg VO TID durante 3 días, luego, BID por 12 semanas + metilprednisolona, 0.5-1 mg/kg/día por 1-2 semanas.

**Histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica.** Itraconazol 200 mg VO TID durante 3 días; después, OD o BID durante al menos 12 meses (algunos prefieren 18-24 meses). Documentar niveles sanguíneos terapéuticos de itraconazol a las 2 semanas. Se producen recaídas en 9-15% de los pacientes.

**Linfadenitis mediastínica, granuloma mediastínico, pericarditis y síndromes reumatológicos (casos leves).** El tratamiento antifúngico no está indicado. Se usan AINES para pericarditis o síndromes reumatológicos, y si no hay respuesta a los AINES se indica prednisona, 0.5-1.0 mg/kg/día y disminuirlos durante 1-2 semanas.

**Linfadenitis mediastínica, granuloma mediastínico, pericarditis y síndromes reumatológicos (casos graves o severos).** Pericarditis con compromiso hemodinámico, linfadenopatías con obstrucción, síndromes de compresión o síndromes reumatológicos graves: itraconazol 200 mg VO OD o BID durante 6-12 semanas. Se puede administrar prednisona.

**Histoplasmosis diseminada progresiva (leve a moderada):** itraconazol, 200 mg VO TID por 3 días y después BID durante al menos 12 meses.

**Histoplasmosis diseminada progresiva (moderadamente grave a grave).**

AnfoBL, 3 mg/kg/día o ABLC, 5 mg/kg/día durante 1-2 semanas; después, itraconazol, 200 mg VO TID durante 3 días; luego, BID durante al menos 12 meses. Alternativa, AnfoB, 0.7-1.0 mg/kg/día.

**Histoplasmosis del SNC.** ABL, 5 mg/kg/día, para un total de 175 mg/kg en 4-6 semanas, después, itraconazol, 200 mg VO BID o TID durante al menos 12 meses. Fluconazol y voriconazol, probablemente sean efectivos para enfermedad del SNC o fracaso del itraconazol.

**Profilaxis en pacientes inmunodeprimidos.** Itraconazol, 200 mg VO OD. Considerar la profilaxis primaria en pacientes infectados por VIH con CD4 < 150 células/mm<sup>3</sup> en zonas de alta prevalencia. La profilaxis secundaria (es decir, el tratamiento de supresión) se indica en pacientes infectados por VIH con CD4 < 150 células/mm<sup>3</sup> y otros inmunocomprometidos en quienes la inmunosupresión es irreversible.

**Consideraciones terapéuticas**

1. Todas las recomendaciones de dosis son para adultos y asumen una función renal normal
2. Cuando se usa el itraconazol se deben comprobar sus niveles sanguíneos para documentar concentraciones terapéuticas (niveles terapéuticos 2-10 µg/ml)
3. Los niveles de antígeno urinario son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento y las recaídas
4. La anfoB puede utilizarse para pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad
5. La endocarditis por histoplasma amerita cirugía cardiovascular
6. *AnfoB* = anfotericina B desoxicolato (convencional); *ABL* (AnfoBL) = anfotericina B lipídica o liposomal (en liposomas); *ABCL* = anfotericina B en complejo lipídico; *ABDC* = anfotericina B dispersión coloidal
7. Los triazoles en altas dosis son teratogénicos.

**PARACOCCIDIOIDOMICOSIS**

También llamada blastomicosis sudamericana porque es propia de Centro y Sudamérica, particularmente en Colombia, Venezuela, Brasil, Ecuador y Argentina, es producida por un hongo dimórfico, el *Paracoccidioides brasiliensis*. La infección se adquiere probablemente por inhalación de conidias

del medio ambiente (el reservorio en la naturaleza aún se desconoce); sin embargo, existen casos de inoculación directa cutánea-mucosa en los que se produce un chancro constituido por una úlcera o nódulo. Ocasiona lesiones en órganos internos, fundamentalmente pulmón, hígado, bazo, suprarrenales, huesos, región anorrectal, piel y mucosas. Es una causa importante de muerte en pacientes infectados por VIH en Brasil. Desde el punto de vista clínico se presenta de dos formas: 1) aguda y subaguda, y 2) crónica.

*Paracoccidioidomycosis aguda.* También llamada juvenil porque aparece en niños, adolescentes y personas con inmunosupresión, representa el 10% de los casos. Progresa en forma rápida después de la exposición y tiende a afectar el sistema mononuclear fagocítico de una manera más severa. Aparece fiebre, malestar general, astenia, anorexia, diarrea y pérdida de peso. Se presentan linfadenopatías que pueden supurar y formar trayectos fistulosos.

*Paracoccidioidomycosis crónica.* Se presenta en el 90% de los pacientes y es llamada adulta por ser más frecuente en hombres de 30 a 50 años; con frecuencia produce fibrosis pulmonar progresiva. La reactivación ocurre meses o años después de la exposición, la cual puede ser unifocal si afecta un solo órgano (primariamente pulmones) o multifocal si compromete varios aparatos y sistemas simultáneamente, principalmente pulmones, membranas mucosas, piel y tejido linfático. Los síntomas generales son fiebre de bajo grado, malestar, pérdida de peso y síntomas locales, que dependen del sitio afectado; por ejemplo, tos (pulmones), dolor bucal, odinofagia, ronquera y disfagia (ulceras bucofaríngeas o laríngeas), cefalea (meningitis), diarrea (enteritis), hiperpigmentación y astenia (insuficiencia suprarrenal). Al examen físico se auscultan roncus, sibilancias y estertores bulosos. Las úlceras dérmicas y mucosas son superficiales, de fondo granuloso y sangrante, localizadas en la cara y mucosa bucal, nasal, faringe y laringe.

La Rx del tórax es de extraordinario valor para detectar el compromiso pulmonar de la paracoccidioidomycosis. En la forma crónica se encuentran imágenes fibronodulares a predominio de bases y regiones hiliares, nódulos de diferente tamaño, fibrosis, imágenes densas de aspecto neumónico y linfadenopatías mediastinales. Se debe pensar en paracoccidioidomycosis cada vez que un trabajador de la agricultura de una zona endémica presente lesiones pulmonares, activas o residuales, con o sin lesiones mucocutáneas. El diagnóstico es más común mediante la visualización de las típicas levaduras esféricas de pared gruesa con gemación en forma de “timón de barco” proveniente de material

purulento y biopsias se tejidos; lamentablemente, es de baja sensibilidad. La detección de anticuerpos por inmunodifusión en gel se emplea como prueba de tamizaje, diagnóstica y para seguimiento del tratamiento; tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad de más del 90%

El tratamiento tradicional de la paracoccidioidomicosis ha sido las sulfonamidas (trimetoprim/sulfametoxazol) y el ketoconazol, pero actualmente, el fármaco de elección es el itraconazol, al igual que para la histoplasmosis, y, por supuesto, la anfotericina B, que se utiliza en los casos severos o en el embarazo. Con itraconazol o ketoconazol se alcanza una mejoría de > 90%. Nuevos compuestos como el voriconazol y posaconazol no han demostrado superioridad.

1. Trimetoprim/sulfametoxazol: 800/160 mg VO BID o TID por 30 días, y después, 400/80 mg/día indefinidamente (1-3años). Se usa durante toda la vida en pacientes HIV+
2. Itraconazol: 100 o 200 mg VO al día por 6-12 meses
3. Ketoconazol 200-400 mg al día por 6-18 meses
4. AnfoB Se reserva para los casos más graves y para los intolerantes a otros agentes. Dosis total > 30 mg/kg; seguida de itraconazol, 200 mg VO BID por 12 meses.

## COCCIDIOIDOMICOSIS

LLamada fiebre del Valle de San Joaquín, es producida por *Coccidioides immitis* y *C. posadassi*, hongo igualmente dimórfico térmico como *H. capsulatum* y el *P. brasiliensis*. Su reservorio es el suelo árido, en donde forma esporas (artroconidios) que son inhaladas al pulmón o pueden entrar por la piel. Es endémica en zonas de desierto; en Venezuela se observa en los estados Falcón y Lara. En la mayoría de los casos, la infección no va seguida de síntomas o estos son tan leves que no se busca atención médica. Un 30% a 40% de los pacientes se hace sintomático con todo un rango de severidad, desde muy leve, como un simple resfriado transitorio (forma de coccidioidomicosis benigna), hasta muy severa y rara de afectación pulmonar con insuficiencia respiratoria.

La coccidioidosis, al igual que la TBC y otras micosis, se inicia como un complejo primario (primoinfección) que puede progresar a una neumonía subaguda o crónica (forma de coccidioidomicosis crónica). Estos casos se

caracterizan por fiebre, escalofríos, síntomas constitucionales (malestar general, sudores nocturnos y pérdida de peso), dolor torácico y tos con expectoración hemoptoica. La Rx del tórax puede mostrar evidencias de daño pulmonar crónico: acentuación de la trama pulmonar, lesiones nodulares y miliars, condensación, linfadenopatías de hilios pulmonares y mediastino, derrames pleurales, cavernas, fibrosis y calcificaciones.

En la coccidioidomicosis primaria son comunes las reacciones de hipersensibilidad cutánea. De hecho, entre un 25% a 50% de los pacientes después de 3 a 21 días desarrollan una erupción difusa, evanescente, maculopapular o urticaria que puede progresar a eritema nudoso o eritema polimorfo en los miembros inferiores, además de artritis. Asociadas a estas manifestaciones de reactividad cutánea aparecen frecuentemente reacciones de hipersensibilidad ocular (conjuntivitis, keratoconjuntivis, escleritis y epiescleritis). Así, un paciente proveniente de un área endémica que tenga síntomas respiratorios seguidos de una erupción en miembros inferiores debe hacer pensar en esta enfermedad. Tal tipo de reactividad cutánea es diferente a las lesiones dérmicas debidas a infección directa del hongo, como las lesiones verrugosas y úlcerovegetantes producto de diseminación sistémica o de inoculación directa. Es oportuno destacar que las manifestaciones de hipersensibilidad cutánea constituyen un signo de valor pronóstico favorable debido a que estos pacientes tienen menor riesgo de diseminación.

Para el diagnóstico de la coccidioidomicosis es importante el estudio serológico para determinar anticuerpos tipo IgM e IgG, ya que un resultado positivo es significativo si el cuadro clínico es compatible debido a que son sumamente raros los falsos positivos. Se usa precipitina en tubo, fijación del complemento, inmunodifusión y ELISA, y aparecen positivos en el suero y LCR a los pocos días de la infección y permanecen por semanas. Crecen rápidamente en cultivos agar-sangre y debe tenerse el cuidado de procesarse con medidas de bioseguridad porque hay gran peligro de contagio. Las muestras de esputo y otros líquidos coloreados con Papanicolaou o metenamina argéntica de Gomori muestran esférulas del *coccidioides*; igualmente se pueden ver con la coloración H&E y Gomori en las biopsias de tejido. La prueba de PCR ha resultado más segura y útil por su rapidez, su muy alta especificidad y su valor predictivo negativo. Otras alteraciones de laboratorio son eosinofilia periférica, derrame pleural mononuclear y LCR con linfocitosis y eosinofilia.

En cuanto al tratamiento, es necesario considerar el riesgo de diseminación, por ejemplo, comorbilidades (diabetes mellitus, embarazo), inmunosupresión, edades extremas de la vida y severidad de la enfermedad (síntomas que persistan por > de dos meses, sudores nocturnos por > de 3 semanas, 10% de pérdida de peso, fijación del complemento > 1:16 y afectación pulmonar extensa). Se recomienda itraconazol, fluconazol y anfotericina B. El posaconazol tiene un éxito del 73% en pacientes refractarios no meníngeos. A continuación se detalla el tratamiento en las diferentes formas de la coccidioidomicosis.

**Coccidioidomicosis en pacientes de bajo riesgo.** Con síntomas “gripales” por 1-2 meses, generalmente no se recomienda tratamiento antifúngico. Tratar si la fiebre, pérdida de peso y/o fatiga no se resuelven en varias semanas hasta 2 meses.

**Coccidioidomicosis pulmonar de gravedad de leve a moderada:** itraconazol, 200 mg VO OD o EV BID o fluconazol, 400 mg VO o EV OD por 3-12 meses

**Coccidioidomicosis local severa o diseminada:** Anfo B, 0.6-1 mg/kg por día por 7 días, después, 0.8 mg/kg cada tercer día o ABL, 3-5 mg/kg/día EV, o ABCL, 5 mg/kg/día EV, hasta la mejoría clínica (generalmente, varias semanas o más tiempo en enfermedad diseminada), seguido de itraconazol o fluconazol por al menos 1 año. Tratamiento de supresión vitalicio en pacientes VIH+ o hasta CD4 > 250 en infección controlada: fluconazol, 200 mg VO OD o itraconazol, 200 mg VO BID.

**Meningitis por *coccidioides*.** Ocurre en 30-50% de los pacientes con coccidioidomicosis diseminada. Se indica fluconazol, 400-1000 mg VO OD indefinidamente o itraconazol, 400-800 mg VO OD asociado a la Anfo B EV como para pulmonar + 0.1-0.3 mg al día intratecal (intraventricular) a través de dispositivo de depósito. Continuar fluconazol indefinidamente por alto porcentaje de recaídas. Alternativa, voriconazol en altas dosis (6 mg/kg EV BID seguido por fluconazol, 200 mg VO BID).

## CRIPTOCOCOSIS

Es producida por *Cryptococcus neoformans*, hongo levaduriforme cuya característica más prominente es su cápsula mucoide (polisacárida), la cual predice su capacidad de protección contra anticuerpos y su acción antifagocítica.

Existen varias especies, de las cuales *C. gatii* es la segunda en frecuencia. El reservorio más importante son los excrementos de paloma y la enfermedad se adquiere por inhalación pulmonar de las levaduras. Tiene especial predilección por el SNC, localización que representa el mayor peligro de este patógeno y a la que se le presta más atención, particularmente en SIDA, tratamiento prolongado con esteroides, trasplante de órganos, cáncer avanzado, diabetes mellitus y sarcoidosis; también en pacientes sometidos a tratamiento con los agentes biológicos. Sin embargo, en un 20% de los pacientes no se encuentra ningún tipo de enfermedad subyacente. Al ser la vía respiratoria puerta de entrada del *Cryptococcus*, es común la afectación pulmonar en pacientes inmunocompetentes, de ahí se disemina a otros órganos, particularmente al SNC en pacientes inmunosuprimidos.

**Criptococosis pulmonar.** Se manifiesta con dolor torácico, febrícula y tos crónica poco productiva; a la auscultación, estertores bulosos. A diferencia de las otras micosis profundas son raros cavitación, calcificaciones y compromiso linfático hiliar. Cualquier región del pulmón puede estar afectada y los infiltrados pueden ser unilaterales, bilaterales, lobares o multilobares. Es posible que haya compromiso extrapulmonar sin que necesariamente haya evidente afección pulmonar.

**Criptococosis del SNC.** Es la micosis más frecuente del SNC, común en pacientes inmunosuprimidos, particularmente con SIDA. La mayoría de los pacientes presenta una meningoencefalitis de evolución subaguda o crónica a predominio de la base del cerebro. Las manifestaciones iniciales comprenden irritabilidad, trastornos demenciales, cefalea, visión borrosa, amaurosis, vómitos, ataxia, convulsiones, parálisis pseudobulbar y focalización neurológica. La fiebre y la rigidez de nuca son leves o faltan por completo. Puede producirse un cuadro de hipertensión endocraneana con papiledema y parálisis asimétrica de los pares craneales. Síntomas o signos focales de déficit neurológico aparecen cuando se forman criptocomas. El progreso de la enfermedad conduce al coma con signos de compresión del tallo cerebral e hidrocefalia de no poner una derivación ventricular.

**Criptococosis de diferente localización.** Se producen lesiones cutáneas en un 10% como consecuencia de la diseminación hematógena; pueden verse pápulas indoloras que crecen y tienden a ulcerarse, placas, tumores. En un 5% de los pacientes aparecen lesiones osteolíticas que evolucionan a abscesos fríos del hueso. Algunas manifestaciones raras incluyen endocarditis, pericarditis, abscesos renales, hepatitis y prostatitis.

La criptococosis se confunde frecuentemente con tuberculosis pulmonar y del SNC, así como con histoplasmosis, coccidioidosis, meningitis viral aséptica, sarcoidosis y neoplasias.

La infección pulmonar por *Cryptococcus* en el paciente inmunocompetente, por lo general se resuelve por sí sola, no así la correspondiente al SNC. El tratamiento de elección es la Anfo B con el esquema convencional, asociada a la flucitocina. Si el paciente padece de SIDA debe mantenerse con fluconazol indefinidamente o por lo menos hasta que las CD4 suban por encima de 200 células. Otro medicamento que se puede usar como monoterapia es el fluconazol.

Antes de tratar la criptococosis en otras localizaciones debe hacerse estudio del LCR para descartar compromiso del SNC. En cuanto a la localización prostática, cabe destacar que el fluconazol tiene mejor difusión que la AFB, así que puede erradicar la infección más rápidamente. Cada vez que se haga punción lumbar debe medirse la presión del LCR debido a que es un factor de importancia pronóstica en la meningitis criptocócica; presiones iniciales por encima de 250 mm de agua requieren drenaje de LCR hasta llevarla a 200. El frotis del sedimento del LCR teñido con tinta china muestra levaduras encapsuladas; además, se observa disminución de la glucosa, aumento de las proteínas (40 a 600 mg%), pleocitosis a predominio de linfocitos y Pandy fuertemente positivo. El 90% de los pacientes con enfermedad invasiva tiene un antígeno criptococócico del polisacárido capsular demostrable en el LCR y sangre. El cultivo de *Cryptococcus* es de gran valor para el diagnóstico. Seguidamente se describen las diferentes modalidades terapéuticas según la inmunidad del huésped y el sitio de infección: pulmonar sin evidencia de diseminación extrapulmonar y criptococosis extrapulmonar sistémica con o sin meningoencefalitis.

**Criptococosis pulmonar (no SIDA).** Riesgo de 57% en trasplante de órgano y en quienes reciben otras formas de agentes inmunosupresores: fluconazol, 400 mg/día EV o VO durante 2-6 meses.

**Criptococosis pulmonar grave:** AnfoB, 0.5-0.8 mg/kg por día EV hasta respuesta y después cambiar a fluconazol, 400 mg VO OD por 8-10 semanas. Como alternativa, itraconazol, 200-400 mg EV OD por 6-12 meses o Anfo B, 0.3 mg/kg OD EV + flucitosina 37.5 mg/kg VO QID por 6 semanas.

**Meningoencefalitis criptocócica (no SIDA).** Anfo B, 0.5-0.8 mg/kg día EV + flucitosina, 37.5 mg/kg VO c/6 h hasta que el paciente esté afebril, y

cultivos neg (-6 semanas) después de interrumpir la Anfo B/flucitosina iniciar fluconazol, 200-400 mg VO OD por 8-10 semanas (paciente menos grave). Algunos recomiendan fluconazol durante 2 años para reducir la tasa de recaídas. El criptococoma se trata igual que la meningitis, iniciándose con AFB sola o combinada con flucitosina, pero el mantenimiento se hace por tiempo más prolongado: fluconazol, 400 mg VO OD por 1 a 2 años.

**Meningoencefalitis criptocócica (SIDA).** Anfo B, 0.7 mg/kg OD EV + flucitosina, 25 mg/kg VO cada 6 horas, durante al menos 2 semanas o más hasta que el LCR sea estéril. Como alternativa, Anf B o ABL más fluconazol, 400 mg VO o EV OD, o Anfo B, 0.7 mg/kg/día, o ABL solo 4 mg/kg/día EV, o Fluconazol <sup>3</sup> 800 mg/día (1.200 mg preferido VO o EV) más flucitosina, 25 mg/kg cada 6 h VO por 4-6 semanas. Terapia de consolidación: fluconazol, 400-800 mg VO OD para completar un curso de 10 semanas y después supresión.

**Fluconazol como monoterapia.** Tiene un 90% de efectividad para formas meníngea y no meníngea (tan eficaz como Anfo B). La combinación de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ -Ib 50  $\mu$ g m<sup>2</sup> SC 3 veces por semana por 9 semanas) más ABL, tiene adecuada respuesta en pacientes que no responden al tratamiento antifúngico. Posaconazol, 400-800 mg también fue eficaz en una pequeña serie de pacientes.

## CANDIDIASIS

Es una micosis oportunista producida por especies del género *Candida*. En el humano, la más frecuente es *Candida albicans*, levadura unicelular que reside normalmente en las mucosas orales, vagina e intestino. Generalmente produce una infección cutáneo-mucosa leve, sin embargo, en sujetos debilitados, con defectos inmunológicos, tratados con antibióticos de amplio espectro y por tiempo prolongado, se puede producir una candidiasis sistémica con infección visceral diseminada y compromiso del SNC (meningitis aguda o crónica); de hecho, es la más común de las micosis invasivas y representa la cuarta causa de infecciones sanguíneas intrahospitalarias.

**Lesiones sistémicas.** La candidiasis invasiva es un término que incluye candidemia, candidiasis diseminada, afección de un órgano interno, endocarditis, endoftalmítis y meningitis. Generalmente, *Candida albicans* es introducida directamente a la corriente sanguínea por catéteres endovenosos, inyecciones en drogadictos, quemaduras, heridas infectadas, uso de hiperalimentación parenteral y cirugía cardiovascular. El cuadro clínico consiste en fiebre, depresión del

sensorio, endocarditis y *shock*. En las formas diseminadas aparecen lesiones en la piel, que son indoloras, no pruriginosas, eritematosas, pustulosas o macronodulares, usualmente difusas en el tronco y extremidades proximales. Son fácilmente confirmadas mediante biopsia y su cultivo. Otro signo de valor diagnóstico son los exudados blancos en la retina producto de coriorretinitis, muy diferente a la endoftalmitis candidiásica porque la primera es un toque retiniano consecuencia de candidemia y la segunda es prácticamente un absceso profundo del ojo que generalmente requiere cirugía (vitrectomía). Igualmente, la extirpación quirúrgica de la válvula es necesaria en la endocarditis fúngica y ya que no hay forma de erradicar estas lesiones con tratamiento farmacológico.

La candidiasis bucofaríngea y cutánea no son manifestaciones sistémicas pero constituyen un factor de riesgo, al igual que la colonización en tracto urinario y tracto intestinal bajo. Aunque *C. albicans* es predominante en un 50%, ha habido un incremento de las especies no *albicans* como *C. glabrata* y *C. krusei* que predominan en pacientes con malignidades hematológicas y en receptores de trasplantes; *C. tropicalis* en pacientes con leucemia y neutropenia y *C. parapsilosis*, que lidera las infecciones asociadas con cateterismo venoso central, instalación de prótesis y sonda vesical.

La sepsis por *Candida* es difícil de distinguir de cualquier otra causa pero se puede estimar el riesgo, particularmente en pacientes críticamente enfermos. Debido al hecho de que la infección sistémica, generalmente proviene de fuente endógena, se ha empleado el índice de colonización por *Candida* como medida predictiva de candidiasis invasiva. Este se refiere a la proporción de sitios (no sanguíneos) colonizados por *Candida* sobre el número total de sitios cultivados. Los pacientes con un índice  $\geq 0,5$  se consideran altamente colonizados y, por tanto, de gran riesgo. Una escala más completa y que sirve para distinguir colonización de invasión consiste en asignar una numeración a los siguientes factores: cirugía 1 punto, colonización multifocal 2 puntos, nutrición parenteral total 1 punto y sepsis severa 2 puntos. Un resultado  $> 2,5$  puntos tiene una sensibilidad mayor del 80% a favor del beneficio de indicar terapia antifúngica temprana. Por el contrario, con un resultado  $< 3,0$  es poco probable una candidiasis invasiva.

El cultivo de sangre es positivo solo en el 50% de los pacientes, por tanto no es confiable cuando se reporta negativo. En preparados de secreciones en fresco (solución salina con KOH al 10%) se visualizan hifas, al igual que con tinción de Gram, argéntica metenamina y PAS de los tejidos. Otros métodos diagnósticos

empleados son la determinación antigénica de manan (polisacárido constitutivo de manosa) y de anticuerpos antimanan, así como también el *1,3 β glucano* (componente de la pared celular de una variedad de hongos), con una sensibilidad del 70% y especificidad de 87% para hongos, no exclusivamente para *Candida*, ya que se encuentra también en *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium* y especies de *Saccharomyces*.

El tratamiento usual de la candidiasis invasiva no neutropénica es el fluconazol por su fácil adquisición y costo. Este medicamento cubre las especies sensibles como *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*. Sin embargo, las equinocandinas han resultado ser más efectivas, tanto para las cepas azoles sensibles como para las resistentes como *C. glabrata* o *C. krusei*. La primera utilizada en nuestro medio ha sido la caspofungina, también se dispone de la anidulafungina. Como siempre, la anfotericina B sigue siendo una alternativa válida, sobre todo en casos de intolerancia o falla terapéutica. Cuando la infección es debida a *C. lusitaniae* o *C. guilliermondi* no se debe utilizar la AFB porque son intrínsecamente resistentes a este poliélico. Para el tratamiento se debe confirmar la inexistencia de compromiso del SNC por usarse un esquema específico. Aparte del tratamiento farmacológico, es imprescindible remover el foco causal, por ejemplo, catéteres intravenosos, prótesis, drenaje de absceso, cirugía de válvula cardiaca. A continuación se describe el tratamiento para la candidiasis diseminada y del SNC.

**Candidiasis diseminada y candidemia.** Caspofungina, 70 mg EV dosis de carga y después 50 mg EV al día o; micofungina, 100 mg EV OD; o anidulafungina, 200 mg EV dosis de carga y después 100 mg EV OD. Como alternativa, fluconazol, 800 mg (12 mg/kg) dosis EV de carga y después 400 mg EV diarios, o ABL, 3-5 mg/kg EV día, o Anfo, B 0.7 mg/kg EV día, voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) EV, o VO BID por 2 dosis y después 200 mg BID. La duración del tratamiento recomendada es de 14 días después del último hemocultivo positivo, y la duración del tratamiento sistémico debe extenderse a 4-6 semanas en caso del compromiso de los ojos.,

**Candidiasis del SNC.** ABL 3-5 mg/kg al día ± 5-fluoracilo 25 mg/kg QID. Como alternativa fluconazol, 400-800 mg (6-12 mg/kg) EV o VO. La duración del tratamiento es de varias semanas hasta la resolución de las anomalías radiográficas, clínicas y del LCR. Se recomienda la eliminación de dispositivos intraventriculares. Fluconazol, 400-800 mg VO/día como tratamiento de disminución gradual en pacientes estables y que no toleran la AnfoB.

## ASPERGILOSIS

Es una enfermedad producida por mohos ampliamente distribuidos en la naturaleza, cuyas especies más comunes son *Aspergillus fumigatus*, *niger*, *flavus* y *terreus*. La infección en el hombre se adquiere por inhalación de esporas, por la piel, los senos paranasales y el tubo digestivo. En personas normales puede causar una neumonitis aguda difusa y autolimitada, y en pacientes hipersensibles puede desencadenar un cuadro asmático denominado *aspergilosis broncopulmonar alérgica* que responde a esteroides e itraconazol. En presencia de enfermedades previas como cavernas tuberculosas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, quistes, abscesos crónicos y silicosis, se forman aspergilomas (pelotas fúngicas causantes de hemoptisis), pero que no producen invasión sistémica.

La *aspergilosis invasiva pulmonar o extrapulmonar* ocurre en el huésped severamente inmunocomprometido (trasplantes, quimioterapia, alcoholismo, tratamiento esteroideo prolongado neutropenia) (PMN < 0.5 x 10<sup>9</sup>/L). Pueden cursar con una neumonía necrotizante subaguda o crónica, generalmente asociada a enfermedad pulmonar subyacente. La *aspergilosis pulmonar invasiva* puede diseminarse más allá de los pulmones y potencialmente causa endoftalmitis, endocarditis, sinusitis y predilección por vasos sanguíneos con accidentes cerebrovasculares (infartos, abscesos, meningitis). Junto con *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans*, *Aspergillus* es de los hongos que más frecuentemente afectan el SNC. La *aspergilosis pulmonar crónica* se presenta como una neumonía progresiva cavitaria (signo del halo, cavitación o macronódulos).

El diagnóstico definitivo de aspergilosis radica en la demostración de *Aspergillus* en cultivos y biopsia de tejido. Sin embargo, en el huésped apropiado con lesiones pulmonares compatibles, en la visualización de *Aspergillus* con coloración de GMS de esputo o de lavado broncoalvelolar debe procederse a terapia antifúngica de inmediato, particularmente si se trata de receptores de trasplante de médula ósea, en quienes tal hallazgo tiene un 95% de valor predictivo positivo para enfermedad. Está disponible una prueba inmunológica en sangre que detecta galactomanano en sangre (manosa enlazada a galactosa), un componente de la pared celular del hongo. Se utiliza como elemento diagnóstico de aspergilosis invasiva, sobre todo cuando se usa en forma seriada. La aspergilosis invasiva es una enfermedad severa y rápidamente progresiva que requiere tratamiento urgente, de ahí que sea mejor prevenirla. Para eso

se emplean medidas como el flujo laminar y filtración de partículas aéreas de alta eficiencia, especialmente en aquellos pacientes más susceptibles como los trasplantados de médula ósea, de pulmón y en quienes reciben quimioterapia por leucosis agudas. Cuando se sospeche la enfermedad en las formas agresivas, el tratamiento debe ser inmediato.

**Aspergilosis pulmonar o extrapulmonar invasiva.** *Tratamiento primario.* Disponemos de las siguientes posibilidades: voriconazol, 6 mg/kg EV BID inicialmente y mantenimiento (4 mg/kg EV BID) o (200 mg VO BID para peso corporal <sup>3</sup>40 kg) por 6 semanas. Posaconazol, 200 mg QID y después 400 mg BID tras estabilización de la enfermedad, o itraconazol, 600 mg/día VO por 3 días y después 400 mg/día (2.5 mg/kg de solución oral una vez al día). *Tratamiento alternativo:* ABL, 3-5 mg/kg/día EV; ABCL, 5 mg/kg/día EV; caspofungina, 70 mg/día y después 50 mg/día, y a partir de entonces micafungina, 100 mg BID.

## CIGOMICOSIS

Es una infección causada por hongos del orden de los *Mucorales*, comúnmente llamados mucormicosis y *Rhizopus oryzae* que es el agente más común de esta enfermedad. El hongo está ampliamente distribuido en la naturaleza como agente saprofítico que rara vez causa enfermedad en individuos inmunocompetentes. Por el contrario, constituye el tercer agente productor más común de infección fúngica invasiva en huéspedes comprometidos, especialmente en diabéticos descompensados (cetoacidosis), trasplante de MO y enfermedades hematológicas malignas. Es menos frecuente en tratamiento con esteroides, con deferoxamina (quelante de hierro), pacientes con SIDA, abusadores de drogas intravenosas, traumas y quemaduras. Este microorganismo tiene particular predilección por vasos sanguíneos (angioinvasión), con la consecuente producción de necrosis y aparición de “pus negro”. Según la puerta de entrada se conocen cinco grandes tipos clínicos: rinocerebral, pulmonar, abdominopélvica (gastrointestinal), cutánea primaria y diseminada. La localización rinocerebral tiene una mortalidad fulminante del 85% debido a la invasión de órganos vitales. Es impresionante ver como a partir de una pequeña lesión nasal (escara similar), la infección progresa rápidamente a necrosis de estructuras nasales, oculares y de tejido cerebral contiguo. Se observan síntomas que sugieren sinusitis (o dolor facial lateral o entumecimiento), úlceras palatinas y escaras negras, así como aparición de ceguera unilateral en pacientes severamente enfermos. El diagnóstico se logra

por cultivo de tejido y coloración con PAS: hifas como listón ancho, no septado con variación en diámetro y ramificaciones en ángulo recto.

El tratamiento requiere intervención quirúrgica urgente y radical. Debe retirarse todo el tejido necrótico y corregir las alteraciones de base (hiperglicemia, acidosis, neutropenia y suspensión de esteroides). La terapia antimicótica debe iniciarse lo más pronto posible. Se emplea la anfoterina B, desoxicolato a la dosis convencional o las formulaciones lipídicas, que se prefieren para evitar las complicaciones con la preparación desoxicolato. La Anf B, 1-1.5 mg/kg/día o ABL, 5-10 mg/kg día; ABLC se emplea a la dosis de 5-7.5 mg/kg asociada a una de las siguientes equinocandinas: caspofungina, 70 mg EV OD inicialmente y luego 50 mg por 2 semanas; micafungina o anidulafungina, 100 mg/día EV por 2 semanas opoconazol, 400 mg VO TID o QID con las comidas

## REFERENCIAS

- AMPEL NM. Coccidioidomycosis: a review of recent advances. Clin Chest Med.2009; 30(2):241-51.
- CAGGIANO G, PUNTILLO F, CORETTI C ET AL. Colonization Index in Patients Admitted to an ICU. Int J Mol Sci. 2011; 12: 7038-7047.
- CHEN SC ET AL. Antigungal Therapy in invasive fungal infections. Curr Opin Pharmacol. 2010; 10: 522
- GALGIANI JN, AMPEL NM, BLAIR JE, CATANZARO A, JOHNSON RH, STEVENS DA, ET AL. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2005; 41(9):1217-23.
- HARMAN EM. Aspergillosis. <http://emedicine.medscape.com/article/296052-overview>. May 2012 .
- LEROY G, LAMBIOTTE FABIEN, ET AL. Evaluation of “*Candida* score“ in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Annals Intensive Care. 2011;1:50 .
- PEÑA CE. Deep mycotic infections in Colombia. A clinicopathologic study of 162 cases. Am J Clin Path. 1967; 47: 505-520.
- PARISH JM, BLAIR JE. Coccidioidomycosis. Mayo Clin Proc.2008; 83(3):343-48.

- PERFECT J. *Cryptococcus neoformans*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2009, 7th ed.; Chapter 263:477-95.
- RESTREPO A ET AL. Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008, 29: 2008.
- SALFELDER K, SCHWARZ J & SAWERTEIG E. *Micosis profundas en el hombre. Atlas en color*. Harla, Mexico, 1979.
- SPELLBERG B, IBRAHIM AS. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12: 423.
- WALSH TJ ET AL. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2008; 46:327.

# ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

*J. Agustín Caraballo S.*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son un grupo de entidades de muy diversa índole, mayormente microbianas, transmitidas durante relaciones sexuales. Inicialmente solo se incluían sífilis, gonorrea, chancro blando, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal, pero en realidad constituyen un número cada vez mayor de entidades como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), uretritis no gonocócica, herpes genital, tricomoniasis, candidiasis, vaginitis por *Gardnerella vaginalis* o *Haemophilus vaginalis*, ciertas enfermedades virales que comprometen los genitales (condilomas acuminados y el molusco contagioso), síndrome de Reiter, orquiepididimitis aguda, escabiosis, pediculosis del pubis, enfermedad inflamatoria pélvica y hepatitis viral. Es frecuente la presencia simultánea de dos enfermedades transmitidas por la misma vía, razón por la cual debe investigarse esa posibilidad, en particular la sífilis y la infección por VIH, ya que un diagnóstico precoz reduce el riesgo de complicaciones y, lo más importante, limita la transmisión a otras personas. Es importante resaltar que un alto porcentaje de mujeres que se mantienen asintomáticas por largos períodos de tiempo, particularmente las infectadas por gonococos y clamidias, de tal manera que hay que manejar un alto índice de sospecha para detectarlas. A continuación se describen las infecciones más comunes y sus alternativas terapéuticas.

## SÍFILIS

Es una enfermedad que cobra mucha importancia en la actualidad debido a su incremento mundial desde hace pocas décadas. Su nombre proviene de la palabra griega *syphlos* (incapacitado, inhabilitado, mermado, o desfigurado) debido al aspecto que adoptaban los afectados en tiempos remotos. Es producida

por una espiroqueta denominada *Treponema pallidum*, que invade el organismo a través de la piel y las mucosas (genital, anal u oral) generalmente durante las relaciones sexuales, aunque se puede transmitir por transfusiones de derivados sanguíneos y a través de la placenta al feto (sífilis congénita). A través de los tiempos, esta patología se ha considerado la “gran imitadora” de enfermedades debido a su potencial heterotrófico de afectar muchos tejidos, particularmente la piel, en donde puede dar una gran variedad de lesiones que simulan cualquier dermatopatía. Más aún, en épocas pasadas, cuando no existían pruebas diagnósticas ni tratamiento específico, la enfermedad progresaba generando todo tipo de manifestaciones. Las fases de la sífilis adquirida son primaria, secundaria, latente y terciaria.

**Sífilis primaria.** Comienza cuando el treponema penetra y se multiplica en el sitio de entrada, seguido a las 12 horas después de invasión a la sangre y su diseminación por todo el organismo, así que la sífilis es una infección sistémica desde su inicio. El conocido “chancro de inoculación” se hace evidente entre 9 días y 3 meses (generalmente al cabo de 2 a 3 semanas) y se caracteriza por una lesión papular eritematosa, indolora, generalmente única o doble, de uno a varios centímetros, que se ulcera en su centro en forma de cráter, de bordes elevados e indurados (para diferenciarlo del chancro blando o chancroide), es de fondo “limpio”, a veces cubierto por una costra, y se localiza en el sitio de la inoculación de la espiroqueta (genitales, labios, lengua, amígdalas, faringe, pezones o dedos); concomitantemente, a los 7 a 10 días después aparecen linfadenopatías inguinales, firmes e indoloras. El chancro desaparece espontáneamente a las 2-4 semanas y no deja cicatriz, a menos que se infecte secundariamente.

**Sífilis secundaria** o secundarismo. Se inicia 2 a 8 semanas después de haber desaparecido el chancro de inoculación. Se presenta fundamentalmente en la piel como una erupción leve y pasajera que puede ser erróneamente interpretada como irrelevante; es morbiliforme o maculopapular, pero a veces se observan placas, pústulas o acneiforme, variedad cutánea que hace honor a su designación como gran imitadora. Las lesiones se presentan en forma localizada o distribuidas en varias zonas del cuerpo, inicialmente en el tronco, y se diseminan centrífugamente. Son de 5 a 10 mm de tamaño, no pruriginosas, de aspecto cobrizo, curiosamente comprometen las palmas y las plantas, frecuentemente van acompañadas de linfadenopatías indoloras generalizadas. Otras manifestaciones cutáneas son los condilomas planos (condiloma lata) ubicados en áreas húmedas (mucosas, zonas intertriginosas), indoloros y altamente contagiosos. En el cuero cabelludo pueden

aparecer parches de alopecia como “comidos de polilla” y no citatriciales, así como también sobre el vello facial e incluso en las cejas.

En esta fase se pueden producir otros cuadros clínicos menos comunes que expresan la invasión del *T. pallidum* a muchos órganos de la economía: meningoencefalitis, hepatitis, glomerulonefritis, artritis, periostitis, iritis, escleritis y estomatitis, además de síntomas generales como fiebre, malestar, odinofagia, artralgiyas y mialgiyas. La meningoencefalitis sifilítica ocurre de 2 a 12 semanas después de la lesión primaria, tiende a predominar en la zona basal del cerebro, es de aparición insidiosa, de severidad moderada y cursa con náuseas, vómitos, cefalea, rigidez de nuca, compromiso de los pares craneales (VII y VIII), hidrocefalia obstructiva, sordera y diplejía facial. El líquido cefalorraquídeo revela pleocitosis a predominio de linfocitos, hipoglucorraquia y proteinorraquia. El diagnóstico se confirma mediante determinación de VDRL y FTA-ABS; la primera es más específica pero la segunda es más sensible en esta fase de la enfermedad.

**Sífilis latente.** Es un estado asintomático, tras pasar la etapa secundaria, en el que el paciente permanece serorreactivo. No implica ausencia de progresión de la enfermedad y en esta fase pueden experimentarse recurrencias de las manifestaciones cutáneas del secundarismo. Cerca de un tercio de los no tratados desarrolla sífilis terciaria. La sífilis latente se clasifica en temprana (menos de 1 año de evolución) y tardía (más de 1 año desde el contagio). Cerca de un 65% de los pacientes infectados por *T. pallidum* permanece latente de por vida, y cuanto más corto sea el tiempo de latencia, mayor es la posibilidad de ser infectantes.

**Sífilis terciaria.** Suele manifestarse entre los 4 y 30 años después de la lesión primaria y ocurre en el 35% de los pacientes que presentan la lesión inicial y cursan con pruebas serológicas positivas. Se conocen tres formas clínicas: la neurosífilis (5-10%), la sífilis cardiovascular (80-85%) y la sífilis gomata (10%).

*Neurosífilis* cuando el intervalo entre la infección primaria y el inicio de los síntomas de neurosífilis es mayor de 5 años. Los principales cuadros clínicos son la sífilis meningovascular y la parenquimatosa (parálisis general y la tabes dorsal). La neurosífilis es asintomática hasta en un 40% de los casos; solo se evidencia por un LCR alterado: aumento de linfocitos y de proteínas con disminución de la glucosa y, necesariamente, pruebas positivas para sífilis. Es oportuno resaltar que debido al uso generalizado de los antibióticos en la actualidad, las manifestaciones clínicas

de neurosífilis suelen aparecer de forma sutil e incompleta y no como el cuadro clásico. Es decir, que entre asintomáticos y oligosintomáticos se agrupa un porcentaje considerable de personas, lo que justifica y aumenta la necesidad de sospechar de tal posibilidad, sobre todo en personas de alto riesgo. Es útil tener en cuenta que, independientemente de que sea o no asintomática, el tratamiento debe llevarse a efecto de todas maneras en el intento de evitar la progresión de la enfermedad.

La *sífilis meningovascular* se debe a una arteritis sifilítica y cursa con focalización neurológica progresiva (accidente cerebrovascular) precedida de cefalea, vértigo y alteraciones psiquiátricas. La parálisis general aparece alrededor de los 20 años del contagio y presenta un cuadro sintomático que se abrevia con una regla nemotécnica en inglés: PARESIS, que incluye alteraciones de la **P**ersonalidad, **A**fecto, **R**eflejos exaltados, **E**ye (ojos), como pupila de Argyll-Robertson y atrofia óptica, **S**ensorio (ilusiones, delirio y alucinaciones), **I**ntelecto (alteraciones de la memoria reciente, cálculo, juicio y razonamiento) y **S**peech (lenguaje). La tabes dorsal aparece después de los 25 años de la lesión primaria, afecta los cordones posteriores de la médula espinal y cursa con ataxia, parestesias dolorosas, pérdida del sentido de posición, ausencia de reflejos patelar y aquiliano, de la sensibilidad vibratoria, signo de Romberg positivo incontinencia fecal/urinaria y artropatía de Charcot (afortunadamente, esta no se observa en la actualidad).

*Sífilis cardiovascular*. Aparece 10 a 30 años después de la lesión primaria. Se produce una aortitis con dilatación aneurismática, insuficiencia de la válvula aórtica e insuficiencia coronaria por endarteritis obliterante. Es importante resaltar que, aun con tratamiento, las lesiones cardiovasculares son irreversibles.

*Sífilis gomatosa*. Se destaca por presentar lesiones granulomatosas de textura semielástica (gomosas) y evolución crónica que se caracterizan por un centro necrótico y están localizadas en piel, huesos, SNC e hígado. Los gomas cutáneos presentan ulceraciones necróticas con bordes indurados, negruzcos y serpiginosos. Para el tratamiento de la sífilis cardiovascular y gomatosa se usa el mismo esquema que para la sífilis latente tardía.

**SÍFILIS Y EMBARAZO.** En el embarazo puede ocurrir la sífilis congénita (temprana), manifestada con abortos, mortinatos, prematuridad, bajo peso, anemia y trombocitopenia, o al final del embarazo (tardía) caracterizada por sordera, retardo mental, convulsiones, dientes de Hutchinson y deformidades óseas. La sífilis en la gestante debe ser tratada de la misma forma que en la

no embarazada para evitar los estigmas de la enfermedad en el feto. Hay que llevar un control clínico y serológico mensual hasta el momento del parto. La elevación de los títulos después de haber descendido por el tratamiento médico amerita considerar la posibilidad de reinfección.

**DIAGNÓSTICO.** En líneas generales, el diagnóstico de la sífilis se establece por la clínica, las pruebas serológicas y la visualización del *T. pallidum* en las lesiones mucocutáneas y ganglionares mediante la técnica del campo oscuro o el contraste de fase. La infección sifilítica provoca la aparición de anticuerpos que se detectan con dos tipos de pruebas: no treponémicas o reagínicas inespecíficas (VDRL y RPR) (reagina plasmática rápida), y treponémicas específicas (FTA-ABS (prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos), ITP (inmovilización del treponema), ADF-TP (anticuerpos fluorescentes directos frente al treponema) y MH-TP (método de microaglutinación para anticuerpos frente al treponema)).

*Prueba de VDRL.* Detecta anticuerpos treponémicos IgG e IgM dirigidos frente a un complejo antigénico constituido por cardiolipinas, lecitina y colesterol, que se determinan mediante técnicas de floculación. Es útil para la pesquisa de la enfermedad en la población general y se hace positiva en un plazo de 1 a 3 semanas después de la lesión primaria, puede ser negativa en un 25% de los pacientes con sífilis tardía y cuantifica los anticuerpos séricos de la enfermedad activa sirviendo para evaluar la respuesta al tratamiento. La desaparición de los títulos o la persistencia de 2 diluciones (reactivo débil) expresan una adecuada respuesta al tratamiento. Es importante conocer que un alto porcentaje de personas tiene VDRL falsamente positivo (generalmente reactivo débil) debido a ciertas entidades clínicas que desarrollan anticuerpos contra productos usados en la prueba (como anticardiolipinas). Las más frecuentes son lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, mononucleosis infecciosa y hepatitis viral. Otras menos factibles son SIDA, herpes genital, TBC, endocarditis bacteriana, lepra, paludismo, infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, uso de drogas ilícitas endovenosas, edad avanzada y vacunación reciente.

*Prueba de FTA-ABS.* Es muy específica y sensible, aunque puede haber un 2% de falsos positivos; es útil para confirmar la enfermedad en sus fases tempranas pero no para seguir la respuesta al tratamiento, puesto que persiste positiva indefinidamente. En vista de que el VDRL puede ser no reactivo en un

significativo porcentaje de pacientes con sífilis activa, por ejemplo, en los días iniciales de la fase primaria (cuando todavía no ha desarrollado anticuerpos) y en la fase latente tardía, la fuerte sospecha de la enfermedad debe hacer repetir el VDRL a las 2 semanas o confirmarse con la prueba de FT-ABS

**TRATAMIENTO.** El estudio serológico (VDRL y FTA-ABS) y citoquímico del LCR es esencial para evaluar cualquier paciente seropositivo con signos y síntomas neurológicos u oftálmicos, sífilis no tratada de duración desconocida o con un tiempo mayor de un año, sífilis terciaria, falla al tratamiento o pacientes con SIDA. El control serológico postratamiento se lleva solo con VDRL, no con pruebas treponémicas, a los 3, 6 y 12 meses después. Antes de iniciar el tratamiento para la sífilis deben investigarse antecedentes en el paciente de alergia a la penicilina. Si los hubiese, hay que considerar entonces la posibilidad de su desensibilización, sobre todo en pacientes embarazadas (Tablas 86 y 87).

TABLA 86. CUADRO. GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS (REINO UNIDO, 2005)

Estadio de la sífilis	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Sífilis primaria, secundaria y latente temprana	Penicilina benzatínica, 2.4 millones IM en una sola dosis o penicilina procaínica, 600.000 U IM OD por 10 días	Doxiciclina, 100 mg VO BID por 14 días*
Sífilis latente tardía	Penicilina benzatínica, 2.4 millones IM los días 0, 7 y 14, o penicilina procaínica, 900.000 U IM OD por 17 días	Doxiciclina 200, mg BID por 28 días
Neurosífilis	Penicilina procaínica, 2.4 millones IM OD por 17 días más probenecid, 500 mg VO QID	Doxiciclina, 200 mg BID por 28 días Azitromicina o ceftriaxona
* En pacientes alérgicos a la penicilina se usa la doxiciclina para facilitar su absorción. Debe tomarse 30 minutos antes o dos horas después de las comidas y no acompañarla de leche o antiácidos. También se emplea la ceftriaxona, 1 g IM por 8-10 días, o la azitromicina, 2 g VO STAT.		

TABLA 87. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) PARA EL SEGUIMIENTO DE LA SÍFILIS

Estadio de la sífilis	Seguimiento
Sífilis primaria o secundaria o latente temprana	El paciente debería ser reexaminado clínicamente y serológicamente a los 6 y 12 meses después del tratamiento
Sífilis latente tardía o sífilis latente de duración desconocida	Hacer seguimiento con VDRL a los 6, 12 y 24 meses después del tratamiento
Sífilis terciaria	No está establecida la respuesta clínica y el seguimiento
Neurosífilis	Examen del LCR cada 6 meses hasta que el contaje celular sea normal
Sífilis primaria, secundaria y latente primaria en personas infectadas con el HIV	Evaluación clínica y serológica para buscar falla en el tratamiento a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses. LCR 6 meses después del tratamiento
Sífilis latente tardía en personas infectadas con HIV	Evaluación clínica y serológica a los 6, 12, 18 y 24 meses después del tratamiento.
Fuente: "Centers for Disease Control and Prevention". Guías para las enfermedades de transmisión sexual. 2006. MMWR 2006; 55(No. RR-11):1-76	

En caso de meningitis sifilítica durante el secundarismo y sífilis meningovascular (con LCR anormal) que se presenta frecuentemente, sobre todo durante los estados inmunosuprimidos (SIDA), se recomienda penicilina cristalina, 4 millones de UI EV cada 4 horas por 10 a 14 días, seguida de penicilina G benzatínica, 2.4 millones IM semanalmente por 3 semanas.

Las tetraciclinas deben evitarse en el embarazo por causar efectos dañinos en el feto. En caso de que la madre tenga que ser tratada con eritromicina, en el recién nacido debe insistirse con penicilina G cristalina o penicilina G procaínica a razón de 50.000 U Kg IM repartidos cada 12 horas por 10 días. La penicilina cristalina también es preferible en niños menores de 30 días.

El tratamiento utilizado para la sífilis puede generar la reacción de Jarisch-Herxheimer, fenómeno alérgico debido a la destrucción masiva de treponemas que se caracteriza por fiebre, escalofríos, artralgias, cefalea, hipotensión transitoria, linfadenopatías y exacerbación de las lesiones cutáneas. La reacción, por lo general, es leve; comienza a las 6 horas de instalado el tratamiento y desaparece espontáneamente en uno a dos días. Puede tratarse con aspirina y antialérgicos y no amerita suspensión de los medicamentos a menos que el cuadro sea grave.

Los contactos del enfermo sifilítico durante los últimos 90 días también ameritan tratamiento (aun con pruebas negativas). Asimismo, requieren evaluación clínica y serológica cada 6 a 12 meses. La aparición de manifestaciones clínicas y de aumento de los títulos del VDRL amerita retratamiento.

## GONORREA

Es una infección causada por el diplococo gramnegativo intracelular *Neisseria gonorrhoeae* que tiene predilección por uretra, endocérvix, el canal del ano, faringe y conjuntivas. La uretritis gonocócica suele aparecer en los primeros 5 días del contacto sexual, aunque puede tardar hasta 2 semanas. El contagio es frecuente por mujeres asintomáticas (50%). La secreción uretral es espesa, amarillenta y el paciente experimenta notable disuria. En la mujer, la invasión de las estructuras vecinas produce bartolinitis, vaginitis, endometritis, salpingitis, peritonitis y enfermedad inflamatoria pélvica. En el hombre, ocasiona abscesos periuretrales, prostatitis y epididimitis. La afección anorrectal y faríngea es frecuente en los homosexuales; se manifiesta con prurito, tenesmo rectal y flujo mucoso o sanguinolento. En la rectosigmoidoscopia se aprecian abscesos y desgarros rectales. Cuando el gonococo invade el torrente sanguíneo da origen a gonorrea diseminada con manifestaciones sistémicas como el síndrome artritis-tenosinovitis-dermatitis (pústulas necróticas en el dorso de la mano) e, infrecuentemente, a miocarditis, endocarditis, pericarditis, meningitis y perihepatitis.

El diagnóstico de la gonorrea se logra mediante el frotis y la coloración de Gram (visualización de cocos gramnegativos en pares, intracelulares), cultivo de las secreciones en los medios de agar-chocolate o de Thayer-Martin (prueba oro) y pruebas de amplificación de ácido nucleico en orina y secreciones de uretra y endocérvix.

**TRATAMIENTO.** Dada la frecuente asociación de uretritis gonocócica y *Chlamydia trachomatis*, ambas deben ser tratadas simultáneamente; recordemos que durante la gestación debe evitarse el uso de las tetraciclinas por el riesgo de producir efectos nocivos en el feto. A continuación, las siguientes alternativas terapéuticas.

1. Ceftriaxona. Se puede emplear para todos los casos, incluyendo la localización faríngea, 250 mg IM, dosis única, y como alternativa la cefixima, 400 mg en dosis única

2. Alternativas: espectinomicina, 2 g IM; cefotaxima, 500 mg IM; cefuroxima, 1 g VO; cepodoxima, 400 mg VO o cefoxitina, 2 g IM más 1 g de probenecid
3. Azitromicina. Cualquiera que sea el tratamiento indicado se debe asociar este medicamento para clamidias: 1 g en dosis única o doxiciclina, 100 mg BID por 7 días
4. En casos de alergia a cefalosporinas se deja la azitromicina sola, pero 2 g STAT; recordemos que no es efectiva para faringitis gonocócica.
4. Cuando se emplee una terapia alternativa, por ejemplo, cefixima o azitromicina solas, debe asegurarse su cura a la semana después.
5. Considerando la preocupación sobre el potencial desarrollo de resistencia del gonococo, incluso hacia las cefalosporinas de tercera generación, se han experimentado nuevos esquemas terapéuticos. Una de ellas es la combinación de gentamicina, 240 STAT, con azitromicina, 2 g o gemifloxacina (fluroquinolona de amplio espectro) en dosis de 320 mg más azitromicina.
6. En la faringitis se deben aplicar además medidas generales, colutorios y gargarismos de solución salina tibia, así como analgésicos, y en conjuntivitis gonocócica se recomienda la irrigación salina y antibióticos tópicos, aparte de los sistémicos.

Para la gonorrea diseminada y la artritis gonocócica se utilizan las siguientes alternativas: ceftriaxona, 1 g IM STAT; cefotaxima, 1 g EV c/8h; ceftizoxima, 1 g EV c/8h, o espectinomicina, 2 g IM c/12h. Una vez que el paciente mejore (48 a 72 horas) se puede pasar a la cefixima VO hasta completar 7 días. En casos de epididimitis se extiende por 10 días, si es meningitis por 14 días y en caso de endocarditis por 4 semanas. La posible existencia de infección por clamidias obliga siempre a su cobertura.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Es una infección ascendente del tracto genital femenino que desencadena endometritis, salpingitis, absceso tubo-ovárico y pelvipерitonitis, y como potenciales secuelas, dolor pélvico crónico, infertilidad y embarazos ectópicos. Ocurre entre el 15 al 20% de las mujeres afectadas de gonorrea; sin embargo, frecuentemente puede ser producida o estar asociada a infecciones por *Chlamydia trachomatis*. Es frecuente la asociación de gérmenes anaeróbicos (*Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* y *Prevotella spp*) y otros gérmenes gramnegativos (*E. coli* o *Gardnerella vaginalis*) o grampositivos (*S. aureus*

y *Streptococcus* del grupo D). Como factores desencadenantes se cuentan abortos provocados, curetajes, histerosalpingografía, histeroscopia e inserción de dispositivos intrauterinos. Cursa con dolor en el hemiabdomen inferior, fiebre, náuseas, vómitos, dispareunia, disuria, flujo vaginal, exudado cervical purulento, hemorragia uterina anormal y dolor a la palpación en la parte inferior del abdomen, así como dolor intenso a la movilización del cuello uterino en el tacto vaginal. Los exámenes de laboratorio revelan aumento de la VSG y la proteína C-reactiva, leucocitosis y positividad de las pruebas para gonorrea y *Chlamydia*.

En vista de que la enfermedad inflamatoria pélvica puede ser ocasionada por una gran variedad de gérmenes, incluyendo anaerobios, es conveniente hacer una cobertura de amplio espectro. Si la paciente no responde al tratamiento ambulatorio, si hay embarazo o un cuadro tóxico, se debe practicar un ultrasonido pélvico para descartar abscesos anexiales o tubo-ováricos que justifiquen una eventual laparotomía para drenaje. El tratamiento antimicrobiano depende de si es ambulatorio u hospitalizado.

*Ambulatorio:* ceftriaxona, 250 mg IM dosis única, más doxiciclina, 100 mg VO BID con o sin metronidazol, 500 mg EV C/8h por 14 días; el metronidazol se puede pasar a vía oral cuando las condiciones del paciente mejoren. Como alternativa, cefoxitina, 2 g IM dosis única y probenecid, 1 g, simultáneamente más doxiciclina, con o sin metronidazol, 500 mg VO BID por 14 días. La azitromicina, 1 g VO OD por 7 días es una buena alternativa.

*Hospitalizado:* cefotetán, 2 g EV cada 12 h, o cefoxitina, 2 g EV cada 6 h, más doxiciclina oral. Como alternativa, clindamicina 900 mg EV cada 8 h, más gentamicina, 2 mg Kg inicial y luego 1.5 mg kg cada 8 h por 14 días.

## URETRITIS NO GONOCÓICAS

Son infecciones uretrales no causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, sino por otros como *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* *C. albicans* y gérmenes piógenos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp* y *H. influenzae*). En el hombre, los síntomas son menos severos que en la uretritis gonocócica. La secreción uretral aparece después del octavo día del contacto sexual, es mucopurulenta, poco abundante, con disuria discreta de aparición matinal, y puede asociarse con una epididimitis moderada. En la mujer, la vaginitis y cervicitis ocasionadas por

*Chlamydia trachomatis* cursa con disuria y puede complicarse con enfermedad inflamatoria pélvica. El diagnóstico se hace en muchos casos por exclusión y por cultivo.

Los exámenes de laboratorio para la identificación de *C. trachomatis* consisten en cultivos (muy costosos y solo se usan para casos médico-legales), pruebas de amplificación de ácido nucleico (PAAN), hibridación de ácido nucleico, ELISA y pruebas de anticuerpos fluorescentes directos. Las PAAN son las más sensibles, específicas, prácticas y se pueden hacer en personas asintomáticas; estas incluyen la PCR, TMA y SDA, que se hacen en orina y secreciones (uretra, vagina, cuello y recto); le sigue la prueba de ELISA, de mejor manejo, más económica, que se recomienda para secreciones endocervicales y uretrales.

El tratamiento para *Clamidias* consiste en las siguientes alternativas: azitromicina, 1 g VO OD (embarazo); doxiciclina, 100 mg VO BID por 7 días o levofloxacina, 500 mg VO OD por 7 días. Otras alternativas: amoxicilina, ofloxacina y eritromicina. En casos de que el responsable sea *Staphylococcus aureus* se usa la oxacilina (500 mg VO cada 6 horas por 10 días) o similares.

## PROSTATITIS

Es junto con la epididimitis, la complicación más frecuente asociada a la uretritis. En los pacientes menores de 35 años, los gérmenes causantes son *Gonococo* y *Chlamydia*; por el contrario, en los homosexuales y mayores de 35 años son las enterobacteriáceas, predominantemente *E. coli*. En prostatitis aguda no complicada puede emplearse ciprofloxacina, 500 mg VO BID; o cotrimoxazol, 160 mg del componente TMP VO BID, por 4 a 6 semanas.

En la prostatitis aguda complicada se indica ciprofloxacina parenteral, ceftriaxona, 1 a 2 g EV diarias hasta que desaparezca la fiebre, seguida de ciprofloxacina o cotrimoxazol VO por 4 a 6 semanas. Una alternativa es la combinación de gentamicina (3-5 mg/kg por día) con ampicilina (2 g/día). En la prostatitis crónica se emplean ciprofloxacina o cotrimoxazol VO por 3 meses.

Si se diagnostica absceso prostático debe asociarse terapia antianaeróbica, por ejemplo, clindamicina, 600 a 900 mg EV c/8h o 150-300 mg VO c/8h. Sin embargo, el tratamiento médico suele ser insuficiente; usualmente se requiere drenaje (transrectal, perineal o transuretral), sobre todo si los síntomas no mejoran después de una semana con antibióticos.

## CHANCRO BLANDO O CHANCROIDE

Es producido por un cocobacilo gramnegativo (*Haemophilus ducreyi*), anaerobio facultativo productor de una toxina citolítica responsable de la lesión ulcerativa (chancro). Tiene un período de incubación de 4-7 días, a partir del cual aparecen las manifestaciones clínicas, que se caracterizan por úlceras pequeñas, dolorosas, pruriginosas, múltiples, malolientes, confluentes, no induradas y en varios estados de evolución. Las úlceras se pueden producir en los pliegues opuestos, por autoinoculación (lesiones por beso). En el hombre se localizan en el frenillo, surco coronal y prepucio, y puede dejar como secuelas fimosis y parafimosis. En la mujer se ubican en los labios mayores, clítoris, comisura posterior de la vulva y región perianal; sin embargo, pueden tener una localización extragenital. Alrededor de los 10 días de haber aparecido las úlceras se desarrollan linfadenopatías inguinales, casi siempre unilaterales, dolorosas, de características inflamatorias, que pueden abrirse y drenar un material sanguinopurulento. La invasión de úlceras genitales y de áreas ganglionares puede alcanzar proporciones fagedénicas (extensas) con destrucción rápida de los genitales externos.

El chancro blando debe diferenciarse de las lesiones observadas en la sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo y síndrome de Behcet. El diagnóstico microbiológico no es fácil porque *Haemophilus ducreyi* es un germen exigente, por lo que el tratamiento se hace con base en la clínica.

Las alternativas terapéuticas son azitromicina, 1 g VO en una sola toma; ceftriaxona, 250 mg IM en una sola dosis y como alternativa ciprofloxacina, 500 mg VO BID por 3 días. El dolor local se puede aliviar con compresas húmedas tibias de solución salina o de Burow, tres veces al día. Los bubones, muy molestos, pueden drenarse introduciendo la aguja por un sitio de la piel no afectado. La desaparición de los ganglios es mucho más lenta que en las úlceras fagedénicas.

## LINFOGRANULOMA VENÉREO O ENFERMEDAD DE NICOLAS Y FAVRE

Es una infección causada por gérmenes del género *Chlamydia*, especie *Trachomatis* (serotipos L1, L2 y L3). Los síntomas comienzan entre 3 a 30 días después del contacto sexual en forma de una pápula, vesícula, pústula no indurada e indolora, que puede ulcerarse. Se localiza en el pene, vulva o vagina

y en la región anorrectal (proctocolitis). Esta corresponde a la primera etapa, que cura espontáneamente en 2 a 6 semanas sin dejar cicatriz. Posteriormente, varias semanas después de haber finalizado la etapa inicial, ocurre una segunda, en la cual aparecen síntomas de enfermedad diseminada (malestar general, fiebre, diaforesis nocturna, escalofríos, artralgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, signos de irritación meníngea, eritema generalizado y hepatoesplenomegalia) y linfadenopatías inguinales dolorosas. Los ganglios se adhieren a la piel (periadenitis) y luego se originan abscesos que se rompen y forman fístulas crónicas que drenan por varios puntos (poradenitis). La enfermedad puede causar fístulas y ulceraciones en el pene, la vagina y la vulva, así como elefantiasis por obstrucción linfática. En la tercera etapa, hasta muchos años después, se origina un síndrome anogenitorrectal con proctitis, fístulas rectovesicales o rectovaginales, obstrucción intestinal, perforación y peritonitis. Esta ocurre fundamentalmente con relaciones sexuales promiscuas.

Los exámenes de laboratorio revelan anemia moderada, leucocitosis, elevación de la VSG, r la AST-GOT y la fosfatasa alcalina. El diagnóstico se establece con pruebas de inmunofluorescencia, PAAN, así como cultivos para identificar *Chlamydias*. El diagnóstico diferencial se hace con el chancro blando, la tuberculosis, la peste bubónica, el carcinoma del recto, el granuloma inguinal y la filariasis.

Las alternativas terapéuticas son doxiciclina, 100 mg VO BID por 21 días, y como segunda línea eritromicina, 500 mg VO cada 6 horas hasta que desaparezcan el dolor y las linfadenopatías, usualmente por un período de 3 a 4 semanas dependiendo de la invasión de la enfermedad. El reposo en cama y las compresas de agua fría son importantes para calmar el dolor. A veces, la respuesta al tratamiento es lenta, por lo que la cirugía puede acelerar la recuperación de fístulas, elefantiasis, estenosis rectal y cicatrices queloides. Los contactos asintomáticos deben recibir azitromicina 1 g dosis única, o doxiciclina por 7 días.

## GRANULOMA INGUINAL O DONOVANOSIS

Es una enfermedad crónica producida por una bacteria gramnegativa encapsulada, intracelular y pleomórfica llamada *Klebsiella granulomatis*, con un período de incubación de 6 semanas a 12 meses. Es de progresión lenta y después de pasar por etapas de úlceras pequeñas rojizas como “carne de res”,

de bordes bien definidos, indoloras, sangrantes en la región genitocrural y anal, termina en lesiones vegetantes y granulomatosas denominadas *pseudobubones*, que son dolorosas y malolientes. Las lesiones pueden presentarse en orofaringe y piel del cuello y tórax. En períodos avanzados pueden invadir la vejiga y el recto y causar secundariamente obstrucción linfática y elefantiasis. Curiosamente, no compromete los ganglios linfáticos y puede haber afectación sistémica (buconasofaringe, huesos, hígado y bazo).

El diagnóstico se logra con la identificación de los cuerpos de Donovan (inclusiones citoplasmáticas dentro de monocitos y macrófagos del material obtenido de la lesión y coloreado con Giemsa o Wright). La biopsia de las lesiones es importante para descartar enfermedades como carcinoma de la piel, micosis profundas que comprometen la piel, amibiasis, chancro en período primario y condilomas del período secundario de la sífilis.

El tratamiento brinda varias alternativas: doxiciclina, 100 mg VO BID, o trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg) VO BID por 3 semanas; ciprofloxacina, 750 mg VO BID por 10 días o azitromicina, 1 g VO semanal o 500 mg VO diarios por 8 días. En caso de no obtener respuesta tras los primeros días de tratamiento se puede asociar gentamicina (1 mg/kg c/8h). La duración del tratamiento y la rotación de los medicamentos dependen de la severidad y la curación definitiva de la enfermedad. Es necesario hacer controles periódicos cada 2 meses para detectar recaídas y muchas veces se recomienda cirugía plástica.

## HERPES GENITAL

Es producido por el virus del *Herpes simplex* (VHS-2 o el VHS-1), perteneciente a la familia *Herpeviridae* (virus DNA), que integra a varicela-zoster, Epstein Barr y citomegalovirus, con un período de incubación de 1 a 3 semanas. El tipo genital afecta de preferencia a las mujeres, en quienes se observan vesículas de 2 a 4 mm sobre una base eritematosa, dolorosas, planas, agrupadas, que luego se ulceran. Se localizan en los labios menores, en la comisura posterior de la vulva y en el cuello uterino. En el hombre ocasiona lesiones en glande, prepucio y cuerpo del pene, y en los homosexuales es frecuente la lesión perianal. Puede simular manifestaciones parecidas carcinoma, gonorrea, tricomoniasis, condiloma acuminado, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal. Las manifestaciones sistémicas consisten en malestar general, fiebre, estreñimiento, disuria, dolor abdominal, retención urinaria, linfadenopatías inguinales, dolores en la región sacra y anestesia perigenital.

Las manifestaciones duran de 2 a 3 semanas y tienden a la recurrencia crónica a pesar del tratamiento. El diagnóstico es en gran parte clínico, sin embargo puede comprobarse mediante el cultivo de la secreción de las vesículas (resultados entre 3-7 días); la PCR (de mayor sensibilidad, pero costosa, solo se usa en encefalitis y en neonatos). El simple frotis de Tzank evidencia células gigantes multinucleadas que sugieren infección por herpes. Otro método es la detección de antígeno fluorescente directamente de las lesiones, que permite diferenciar entre herpes 1 y herpes 2. La serología tiene más valor desde el punto de vista epidemiológico.

El tratamiento de elección es el aciclovir, un inhibidor específico de la DNA polimerasa del virus herpético que evita la síntesis del DNA. La dosis es de 400 mg VO c/8h por 7 a 10 días (para herpes recurrente por 5 días); como terapia supresiva en pacientes inmunosuprimidos se indica 400 mg BID VO por un año. Localmente, solo se usan lavados de las lesiones con solución salina; no está indicado el uso de tópicos antivirales. Otras alternativas son el valaciclovir, un éster del aciclovir, 1.000 mg VO BID por 7 a 10 días (herpes recurrente 5 días); terapia supresiva, 500 a 1.000 mg VO OD por más de un año. También se usa el famciclovir, un análogo nucleósido que inhibe la síntesis del DNA viral, cuya dosis es de 250 mg VO C/8h por 7 a 10 días (5 días para herpes recurrentes) y terapia supresiva, 250 mg VO BID. En pacientes inmunosuprimidos y recién nacidos de madres que padecen de herpes genital, la enfermedad puede complicarse con manifestaciones graves, por lo que se debe indicar el aciclovir a la dosis en el adulto es de 5 mg/Kg EV cada 8 horas en infusión lenta (1 hora) por 5 a 7 días.

## VULVOVAGINITIS

Se refiere a la inflamación vaginal producida por diferentes causas, especialmente infecciosas, y que se manifiesta principalmente por flujo. En la infección por *Trichomonas*, el flujo es abundante, amarillo-verdoso, espumoso y maloliente, y el exocervix presenta lesiones eritematosas pequeñas (“cérvix de fresa”). En la vaginitis por el bacilo gramnegativo *Haemophilus vaginalis* es gris, homogéneo y a veces espumoso, y cuando es originado por *Candida albicans* es blanquecino, escaso, grumoso y espumoso. El prurito es frecuente en la vulvovaginitis por *tricomonas* y por *Candida*, lo cual genera lesiones por rascado de la región vulvar (escoriaciones dolorosas y disuria). En la tricomoniasis, estas manifestaciones se exacerban con la menstruación y poco después de

esta, mientras que en la candidiasis se exacerban antes de la menstruación. El diagnóstico de la vulvovaginitis se confirma por el examen microscópico en fresco o coloreado. Las *tricomonas* tienen una forma característica inconfundible, y son móviles cuando la secreción vaginal se deposita en solución fisiológica. *Candida albicans* tiene forma de levadura, con formación de brotes y a veces pseudohifas, se observa al mezclar la secreción con una gota de hidróxido potasio al 10% (lisa las células epiteliales). Se denomina vaginosis bacteriana a la antes conocida como vaginitis inespecífica, en la cual, la flora normal (lactobacilos) es reemplazada por bacterias anaeróbicas, *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis*; se caracteriza por un flujo vaginal acuoso y maloliente (olor a pescado).

El tratamiento de elección para tricomoniasis es el tinidazol 2 g VO, en dosis única, y el metronidazol, 500 mg VO BID por 7 días; el tinidazol está contraindicado en el embarazo y en su lugar se usa metronidazol (2 g VO, dosis única), en el postparto debe suspenderse la lactancia hasta por 24 horas después de recibir la medicación. En la candidiasis pueden emplearse óvulos o cremas vaginales a base de imidazoles (clotrimazol, tioconazol o miconazol), nistatina o anfotericina B. Se aplican en la noche por tiempo variable (7 a 14 días); igual éxito se obtiene con el fluconazol, 150 mg VO dosis única. En la vaginitis por *Haemophilus vaginalis* se emplean óvulos o cremas vaginales a base de tetraciclina en aplicaciones nocturnas por 2 a 3 semanas, o antibióticos como ampicilina, 500 mg VO cada 6 horas por 5 días. El contagio de la pareja masculina es frecuente, presentando uretritis, balanitis erosiva, balanopostitis y fimosis, por cuya razón debe ser tratada simultáneamente, tenga o no síntomas. Esta conducta evita reinfecciones. El tratamiento de la vaginosis bacteriana consiste en metronidazol, 500 mg VO BID por 7 días; o tinidazol, 2 g VO como dosis única. Otra alternativa es la clindamicina (crema vaginal al 2%) por 7 noches, o el metronidazol (tópico al 0.75%) BID por 5 días. En la mujer embarazada puede emplearse la ampicilina a la dosis de 500 mg VO cada 6 horas por 10 días.

## MOLUSCO CONTAGIOSO

Es una enfermedad producida por un poxvirus de la familia *Poxviridae* que aparece alrededor de un mes después del contagio sexual o por fómites (toallas de baño, esponjas o equipo de gimnasio). Se caracteriza por la formación de pápulas umbilicadas rosadas o blancas en el pene, vulva, pubis y cara interna del muslo,

cada una de las cuales tiene un pequeño centro caseoso que se conoce como “tapón blanco”. El diagnóstico es eminentemente clínico y la enfermedad tiende a curar espontáneamente sin dejar secuelas. En caso de haber angustia por parte del paciente se puede extraer el contenido con un bisturí o con electrocauterio. También se emplea con éxito el curetaje, la crioterapia y un gran número de agentes farmacológicos: queratolíticos y cáusticos (ácido salicílico, ácido bicloroacético, tricloroacético, podofilox, podofilina), antineoplásicos (ácido 5-fluoracilo), otros productos (tretinoína, imiquimod, interferón) y antivirales (cidofovir, ritonavir). Se aconseja su extracción, siempre que sea posible, para prevenir la autoinoculación y contagiar otros individuos.

### INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ( CONDILOMAS ACUMINADOS O VERRUGAS GENITALES )

Es una ETS que genera tumores epiteliales en piel y mucosas (condilomas, verrugas) en el área anogenital (prepucio, glande, meato externo, surco coronal, vulva, vagina y ano) causada por más de 30 tipos del virus del papiloma humano (VPH) con un período de incubación de 3 meses. Los tipos 16, 18, 31 y 33 se asocian particularmente con displasia cervical y cáncer del cuello. Las lesiones pueden ser digitadas, papulares, pediculadas, en forma de coliflor, de color rojo o gris; son indoloras y sangran fácilmente al menor traumatismo. El diagnóstico es clínico, aunque en casos dudosos es importante hacer una biopsia o prueba de PCR. El tratamiento, en general, es similar al molusco contagioso (resina de podofilo al 25%, imiquimod 5% o ácido bicloroacético al 80%), que se deben poner exactamente sobre la lesión con un aplicador, retirarlos con un buen lavado a las 2-4 horas y repetir dos o tres veces si es necesario. El podofilox, la podofilina, el interferón y el ácido 5-fluoracilo se deben evitar en la mujer embarazada (Tabla 88). El electrocauterio bajo anestesia local, la crioterapia con nitrógeno líquido y los rayos láser son de gran valor para extirpar los condilomas. En cuanto a tratamiento preventivo se utiliza inmunización con vacunas, la bivalente para serotipos 16 y 18 y la cuadrivalente para los tipos 6, 11, 16 y 18, las cuales tienen un alto nivel de efectividad. Aunque están formalmente indicadas para muchachas y mujeres jóvenes de 9 a 26 años, se está evaluando su posible utilidad en mujeres de mayor edad (hasta 45 años). Para los muchachos y hombres se sigue utilizando en edades de 11 a 26 años. La inmunización completa incluye 3 dosis, 0,1-2 y 6 meses.

TABLA 88. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS PARA EL VPH

Tratamientos aplicados por los mismos pacientes Podofilox* al 0,5% en solución o gel Imiquimod* al 5% en crema
Nota: De ser posible, el profesional de atención a la salud deberá aplicar el tratamiento inicial para demostrar la técnica de aplicación apropiada e identificar cuáles verrugas requieren tratamiento. Puede ser útil programar visitas de seguimiento varias semanas después de iniciar la terapia, para determinar la idoneidad del uso del medicamento y la respuesta del paciente al tratamiento.
* Estos tratamientos no deberán utilizarse durante el embarazo, ya que aún no se ha establecido su inocuidad durante la gestación.

## SÍNDROME DE REITER

Esta entidad, incluida en la actualidad en las artritis reactivas, es una condición autoinmune desencadenada por una infección, habitualmente del tracto gastrointestinal (*Shigella*, *Salmonella* y *Yersinia*) o genital causada generalmente por *Chlamydia trachomatis*, y que ocurre entre 1 a 4 semanas después de esas afecciones. Existe una fuerte asociación entre este síndrome y el antígeno de histocompatibilidad HLA B27, que a su vez está relacionado con enfermedades inflamatorias articulares. Este síndrome es 10 veces más frecuente en el hombre que en la mujer, y se manifiesta por una tríada de uretritis (no gonocócica), conjuntivitis y artritis (oligoartritis asimétrica, predominante en los miembros inferiores). Cuando falta uno de ellos (2/3 de los pacientes) se denomina Reiter incompleto, pero en ocasiones se acompaña de otro tipo de afecciones (tétrada) como lesiones dérmicas psoriasisiformes, cardiopatía y nefropatía. Las 2/3 partes de los pacientes tiene un curso autolimitado, el resto desarrolla síntomas crónicos que requieren tratamiento antiinflamatorio diverso (AINE, esteroides) e incluso agentes modificadores de enfermedad (sulfazalazina, metotrexato). No tiene un tratamiento específico, aunque se han usado las tetraciclinas para la uretritis.

## REFERENCIAS

- BRUCE G, TRIGG BG, KERNDT PR, AYNALÉM G. Sexually Transmitted Infections and Pelvic Inflammatory Disease in Women. *Med Clin N Am*. 2008; 92 (5).
- CDOMANTAY-APOSTOL GP, HANDOG EB, GABRIEL TG. Syphilis: The International Challenge of the Great Imitator. *Dermatologic Clinics*. 2008;26 (2).
- FRENCH P. SYPHILIS. *BMJ*. 2007; 334 (7585): 143-147.
- GUIDELINE WORKOWSKI KA, BERMAN S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59 (17):1-110.
- KIRKCALDY R. Treatment of gonorrhoea in an era of emerging cephalosporin resistance and results of a randomised trial of new potential treatment options. *Sex Transm Infect*. 2013; 89: A14-A15.
- ROSEN T, VANDERGRIF T, HARTING H. Antibiotic Use in Sexually Transmissible Diseases. *Dermatologic Clinics*. 2009; (1) Issue 1
- SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AND PELVIC INFLAMMATORY DISEASE IN WOMEN. US Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Research and Quality. The guide to clinical preventive services: recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. *AHRQ Publication No. 06-0588*. June 2006
- UPDATE TO CDC'S Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:590-4.
- WORKOWSKI K., BERMAN S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006.



# SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

*José R. Cedeño M.*

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue teniendo una importante prevalencia mundial. El diagnóstico temprano es fundamental para reducir la transmisión en la población general y evitar la progresión hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Así pues, es necesario conocer las múltiples presentaciones clínicas, así como los exámenes pertinentes en cada etapa de la enfermedad, para una detección precoz. Existen diferentes clases de antirretrovirales que, utilizados en combinación, logran suprimir efectivamente el VIH, sin embargo, hasta ahora no se ha podido erradicar definitivamente; de ahí la importancia de practicar los diferentes tipos de prevención; lamentablemente, no se aplican lo suficiente, ni siquiera las medidas más generales y sencillas.

El SIDA es una condición clínica caracterizada por extrema susceptibilidad a enfermedades infecciosas como consecuencia de un serio deterioro de la inmunidad celular, producida por un retrovirus llamado VIH. La denominación de *inmunodeficiencia adquirida* claramente se diferencia de la inmunodeficiencia congénita, que se produce por otros mecanismos. La familia *retroviridae* causa igual condición en simios (SIDA simiano) originada por el virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS); existen evidencias de que el VIH es una adaptación del virus animal al humano. Se reconocen dos especies de VIH, el VIH-1, que es el principal agente en el mundo, y el VIH-2, con menor virulencia y transmisibilidad, que tiene prevalencia en el oeste de África y en países europeos que se relacionan con esa región. Ambos pueden causar la misma enfermedad e inclusive coinfectar simultáneamente a un mismo individuo, sobre todo en áreas donde es prevalente el VIH-2.

Desde el reconocimiento del SIDA en los inicios de los años 80, se ha expandido rápidamente en el mundo hasta alcanzar cifras asombrosas; en efecto decenas de millones de personas han sido afectadas globalmente, de las cuales la mayor parte vive en el África subsahariana. La prevalencia en Suramérica es de 0,6%, para el Caribe 0,7% (excepto Cuba, con 0,3%) y para Norteamérica y Europa superior al 0,42%.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección aguda se define como el período transcurrido entre la inoculación del virus hasta la seroconversión (detección de anticuerpos). Generalmente pasa desapercibida o cursa con un cuadro clínico que se confunde con un “síndrome gripal”, denominada infección aguda o primaria por VIH o *síndrome retroviral agudo (SRA)*. En algunos casos puede llegar a ser severo e inclusive manifestarse con una infección oportunista producto de la inmunodeficiencia aguda generada por la gran retroviremia inicial; prácticamente es un SIDA agudo que se debe diferenciar del SIDA crónico. En líneas generales, las manifestaciones agudas consisten en fiebre, malestar, cefalea, dolor osteomuscular, hiporexia, odinofagia y linfadenopatías, que hacen pensar en cualquiera de los virus respiratorios superiores. En esta etapa pueden ocurrir manifestaciones neurológicas centrales (meningitis aséptica, encefalopatía aguda) o periféricas (mono o polineuropatía). El cuadro clínico es similar a la infección por virus *Epstein-Barr* (mononucleosis-similar), y si cursa con leucopenia y trombocitopenia se confunde con el dengue.

Una vez pasada la etapa aguda, sintomática o no, se entra en un período de “silencio clínico” que puede durar largo tiempo (promedio 5 a 10 años), característica que hace honor a la designación de *lentivirus* al género que agrupa este retrovirus. Transcurrido ese lapso comienzan a aparecer las manifestaciones clínicas, generalmente debidas a enfermedades infecciosas oportunistas, causadas por gérmenes que normalmente son controlados por la inmunidad celular como la TBC o micosis, circunstancia que refleja la severa afectación de los linfocitos T ayudadores CD4+, blanco fundamental del VIH. Pero a diferencia de la infección aguda, en la que hay recuperación temporal de esa población de células T, ahora sigue un descenso progresivo e irreversible que contribuye inexorablemente a la muerte de no tratarse oportunamente.

Es importante recordar que el paciente VIH seropositivo está sujeto a padecer las mismas enfermedades que afectan a cualquier persona normal; estas no se toman en cuenta como criterio de SIDA, únicamente se consideran cuando alcanzan un importante grado de severidad en extensión y duración. Las enfermedades oportunistas no solo se refieren a infecciones, sino también a afecciones malignas como el sarcoma de Kaposi. Para caracterizar mejor el estadio de la infección por el VIH se ha establecido una relación entre la condición clínica y la parte inmunológica (recuento de células TCD4+), cada una de las cuales dividida en 3 categorías; las clínicas se identifican con letras A, B y C.

**A (no síntomas).** Indica que es asintomática, aunque pueden presentar linfadenopatías generalizadas

**B (síntomas y signos).** Incluye algunas patologías como candidiasis bucal, diarrea prolongada, herpes zoster y angiomatosis bacilar

**C (enfermedades oportunistas).** Agrupa a todas aquellas afecciones que han sido reconocidas y asociadas fuertemente al SIDA, y que se dividen en 4 grupos:

1. *Infecciones oportunistas:* neumonía por *P. jirovecii*, toxoplasmosis cerebral, diarrea persistente (*cryptosporidium*, *isospora*), micosis diseminadas, micobacteriosis (*M. avium-intracelular*; *M. kansasii*, *M. tuberculosis*) y sepsis recurrente por *Salmonella*
2. *Enfermedades malignas:* sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma invasivo de cuello uterino; neoplasias relacionadas con agentes virales Herpes 8, *Epstein-Barr* y papiloma humano (VPH)
3. *Enfermedades neurológicas:* complejo demencial, neuropatía periférica y mielopatía
4. *Síndrome de desgaste.* Pérdida progresiva de peso, mayor del 10%

La categoría inmunológica se basa en el recuento de células TCD4+ y se identifica con números: 1: igual o mayor de 500; 2: entre 200 a 499; y 3: menos de 200.

Al integrar ambas categorías se obtiene el *estatus de la enfermedad*; por ej., A1 corresponde a un individuo asintomático con valores de CD4+ suficiente, o sea, infectado pero sin SIDA. Por otro lado, el extremo opuesto, como el C3, es un paciente con enfermedad oportunista y conCD4+ muy bajos, y por tanto

sufre de SIDA; igualmente se catalogan como tal a los A3, B3 y todos los C, independientemente del conteo de las subpoblaciones linfocitarias. En líneas generales, la presencia de enfermedad oportunista (infecciosa o neoplásica) es criterio suficiente para establecer el diagnóstico de SIDA aunque no haya linfopenia CD4+ significativa.

Otro tipo de manifestaciones clínicas que se puede presentar en el paciente VIH positivo corresponde al llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) o, simplemente, síndrome de reconstitución inmunológica (SRI) producto de la restauración de la respuesta inmune generada por el tratamiento antirretroviral. Eso significa que se estaría revirtiendo un estado de indefensión inmunológica a uno de inmunocompetencia que sí puede responder a los tantos inmunógenos presentes. Como consecuencia de esa reactivación, las infecciones que estaban latentes se hacen evidentes y las ya sintomáticas se exacerban. Por ej., tuberculosis, micosis y otras infecciones pueden diseminarse fatalmente, por lo que es imprescindible tratar y controlarlas antes de iniciar los antirretrovirales. El SRI no solamente se debe a infecciones, también puede ser un proceso inflamatorio autoinmune tal como, LES, artritis reumatoide o polimiositis; o a otros como la sarcoidosis, e incluso tumorales como el sarcoma de Kaposi o linfoma. Como es de esperar, cuanto más lenta (menor) sea la recuperación del sistema inmunitario, más disminuye la probabilidad de presentar el SRI.

En conclusión hay que considerar este síndrome ante cualquier manifestación aparecida después de iniciado el tratamiento antiviral, particularmente en los 3 primeros meses. Por supuesto, debe diferenciarse de reacciones adversas, intoxicación medicamentosa y, obviamente, progresión de la enfermedad por falla terapéutica. En esta última posibilidad, el recuento TCD4+ va en descenso y la carga viral plasmática asciende, contrario a lo esperado, con la intolerancia medicamentosa. Las manifestaciones por efectos adversos al tratamiento antiviral dependen del tipo de fármaco empleado; por ej., zidovudina (ZVD): anemia, miopatía y ocasionalmente desencadena toxicidad mitocondrial manifestada por esteatosis hepática y acidosis láctica; abacavir: hipersensibilidad; nevirapina: hepatotoxicidad y lesiones cutáneomucosas; efavirenz: trastornos neuropsiquiátricos y teratogenicidad. Además, cualquiera de ellos puede ocasionar náuseas, hiporexia y molestia epigástrica.

Por último hay que tomar en cuenta que el VIH es capaz de producir lesiones *per se*, es decir, no solo indirectamente por la disfunción inmune, sino por

infección primaria y directa. El virus ha sido encontrado en muchos órganos y tejidos como sistema nervioso, riñón, corazón e intestino, hallazgos que hacen suponer un rol causal, o por lo menos uno de ellos, en procesos tales como trastorno neurocognitivo o complejo demencial SIDA, mielitis, polineuritis, nefropatía asociada al VIH (síndrome nefrótico sin edema), miocardiopatía y enteropatía.

## DIAGNÓSTICO

La infección por VIH en la *fase aguda* es difícil diagnosticar por la negatividad de las pruebas convencionales, lo cual, aunado a una presentación clínica inespecífica, hace que esta etapa pase frecuentemente desapercibida. De ahí la importancia de contemplar la posibilidad diagnóstica en personas con factores de riesgo (promiscuidad, homosexualidad y drogadicción), incluyendo a sus respectivas parejas, tengan o no los mismos hábitos; igualmente, pacientes con alguna enfermedad de transmisión sexual y las víctimas de asalto sexual. En estos casos se requiere la determinación del ARN viral por PCR (reacción en cadena de polimerasa), prueba muy sensible pero más laboriosa. Sin embargo, el antígeno P24 es de menor complejidad e igualmente útil; ambos análisis resultan positivos alrededor de la segunda semana de la infección, comparados con las pruebas convencionales de anticuerpos, que tardan de 3 a 8 semanas.

El diagnóstico de la *infección crónica* se hace fácilmente mediante las clásicas determinaciones de anticuerpos por inmunoanálisis enzimático (ELISA) y por inmunoelectrotransferencia (Western Blot). La primera se usa como tamizaje, dado que está diseñada con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y la segunda como prueba confirmatoria por su alta especificidad para asegurar la positividad de las muestras. Se considera que la prueba de Western Blot es positiva cuando detecta bandas de anticuerpos contra dos antígenos de la *envoltura viral* (gp160, gp120 o gp41) o, por lo menos, una contra la envoltura y otra contra un antígeno de la *cápsida* o núcleo (p24) o contra proteínas centrales *core* viral como la p32. El diagnóstico de la infección durante el período de latencia (asintomático) solo puede hacerse mediante la determinación rutinaria de la prueba de ELISA; todas las personas que sean o hayan sido sexualmente activas o aprovechando ocasiones como el examen prematrimonial, la evaluación preoperatoria, el embarazo e, incluso, el chequeo médico general. El advenimiento de pruebas cada vez más rápidas (10 a 20 minutos) y de fácil accesibilidad al público general, ciertamente contribuye a

la detección oportuna de la infección. Precisamente, la FDA recién aprobó en agosto 2013 un combo para VIH 1, VIH 2 y VIH1 p24 (Organics, Ltd) que tiene la ventaja de que mide antígenos y anticuerpos.

Una vez confirmado el diagnóstico de laboratorio se evalúa el estado inmunológico celular, para lo cual se miden las subpoblaciones linfocitarias TCD4+ y TCD8+ y la relación entre ellas. Asimismo, es importante hacer estudios complementarios como hematología completa, orina, heces, proteínas séricas, urea, creatinina, aminotransferasas, lipidograma, VDRL, serología para toxoplasma, CMV, hepatitis (A, B y C), prueba de tuberculina y, en mujeres, citología vaginal, además de cualquier otro examen según la situación clínica o la condición del paciente. También se hacen determinaciones más específicas para evaluar al propio virus en su cuantía, como la carga viral plasmática (CVP) y su sensibilidad (prueba de resistencia); ambas pruebas se hacen en laboratorios especializados y se requiere de cierto tiempo para conocer sus resultados. La primera se solicita conjuntamente con la medición de subpoblaciones linfocitarias; en cambio, la segunda solo puede ser autorizada por el comité de resistencia de antirretrovirales de Venezuela debido a que requiere de ciertas condiciones muy particulares.

Una CVP mayor de 400 copias es uno de los factores de riesgo de mortalidad más importantes, así como un recuento CD4+ menor de 200. También es de interés la medición del contaje absoluto de linfocitos en sangre periférica, que puede servir como estimador del número de TCD4+ en pacientes VIH positivos que consultan por emergencia; un contaje menor de 950 linfocitos equivale a CD4+ menor de 200 y, por consiguiente, a alto riesgo de infección oportunista; esta información puede ser útil para decidir la hospitalización del paciente.

## TRATAMIENTO

El inicio del tratamiento antirretroviral se ha basado fundamentalmente en el hallazgo de un número disminuido de células CD4+ (<250cel/μl) propio de los estadios A3, B3 y C3. Sin embargo, actualmente se prefiere comenzar mucho más temprano, es decir, antes de que se haya producido un grave trastorno del sistema inmunológico. En efecto, se recomienda tratar a todo paciente con niveles por debajo de 500 cel/μl, incluso independientemente del número de células, en cualquiera de las situaciones siguientes: embarazadas o en período de lactancia; parejas discordantes (uno positivo y otro negativo); nefropatía asociada al VIH; coinfección con el virus de la hepatitis B cuando la hepatitis

requiera tratamiento, y niños menores de 5 años. El objetivo de la terapéutica antirretroviral es mantener una carga viral indetectable, lo cual es posible mediante la combinación de al menos tres agentes antivirales. Estos logran mejorar el pronóstico del paciente y al mismo tiempo disminuyen el riesgo de transmisión a otros. Actualmente disponemos de 6 diferentes clases de anti-VIH que actúan interfiriendo en 5 diferentes etapas del ciclo vital del virus.

**Recepción de quimoquinas.** Bloquean los receptores de superficie en los linfocitos CD4+ de tal manera que el VIH no puede anclarse a esas células

**Fusión.** Capacidad del virus de fusionarse con la célula huésped, necesario para que el genoma del virus penetre dentro de la célula infectada

**Transcripción reversa.** Suprimen la transformación del ARN viral en ADN

**Integración.** Evitan que el nuevo ADN viral formado se integre al ADN de la célula huésped, lo que frena su replicación

**Desproteización.** Inhabilitan las enzimas encargadas de desintegrar proteínas grandes en porciones más pequeñas que sirven de ladrillos en la fabricación de proteínas fundamentales para el ensamblaje del VIH.

## CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTIRRETROVIRAL VIH

- I. Inhibidores nucleósidos (y nucleótidos) de la transcriptasa reversa (IN-TRs)** Nucleósidos: abacavir (ABC), didanosina (DDI), lamivudina (3TC), zidovudina (ZVD), emtricitabina (FTC). Nucleótidos: tenofovir (TDF)
- II. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTRs)** Efavirenz (EFV), etravirina (ETRV), nevirapina (NVP), rilpivirina (RPV)
- III. Inhibidores de proteasa (IPs)** Atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV)\*, saquinavir (SQV)
- IV. Inhibidores de integrasa (IIs)** Raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG), eltegravir (EVG)
- V. Inhibidores de fusión (IFs)** Enfuvirtide (T20)
- VI. Antagonistas de receptores de quimoquinas (ARQs)** Maraviroc (MVC)

\*Usualmente asociado con otros IPs como el lopinavir (LPV/r)

La terapia conocida como de alta eficacia consiste en indicar dos INNTRs combinados con un INNTR o con un IP reforzado con ritonavir, o bien con un

inhibidor de integrasa. La lamivudina ha sido hasta ahora el INTR de mayor uso y con ella se han combinado los demás compuestos de su grupo. De hecho, desde hace tiempo existe la coformulación de zidovudina con lamivudina en una sola tableta (Combivir). Más recientemente, la combinación de tenofovir y emtricitabina (Truvada) se está utilizando preferencialmente debido a su alta efectividad y menores efectos adversos. Tal combinación, unida a efavirenz o a raltegravir, o a un inhibidor de proteasa (principalmente atazanavir y darunavir) coformulado con ritonavir. El esquema usual de zidovudina/lamivudina/lopinavir-ritonavir se prefiere como alternativa; sin embargo, en pacientes embarazadas se mantiene como preferido. Es importante tener en cuenta que el esquema terapéutico indicado depende no solo de la efectividad, sino de reacciones colaterales, interacción de drogas, resistencia antiviral, comorbilidades y carga de medicamentos diarios. Ya en algunos países se dispone de presentación de 3 y 4 antirretrovirales en una sola tableta con el fin facilitar el cumplimiento del tratamiento, por ej., emtricitabina/tenofovir/efavirenz/emtricitabina/tenofovir/rilpivirina/emtricitabina/tenofovir/eltegravir/cobicistat; este último, conocido como *Quad pill* (píldora cuádruple), contiene cobicistat, molécula que no es un antiviral propiamente dicho y actúa potenciando el efecto de los antirretrovirales mediante inhibición del citocromo CYP3A4.

Hay que destacar que cualquiera que sea el tratamiento seleccionado debe comenzarse lo antes posible, salvo cuando concurren infecciones como tuberculosis, en cuyo caso se recomienda iniciar los antituberculosos antes que los antirretrovirales con el fin de disminuir el riesgo del síndrome de reconstitución inmunológica. Por eso se difiere el tratamiento antirretroviral por un tiempo de 2 a 8 semanas. La medicación anti-VIH ha reducido la incidencia de SIDA en tal magnitud que hoy en día está prácticamente restringida a sitios donde no se dispone de ellos. Afortunadamente, en nuestro país hay acceso gratuito a estos antirretrovirales, lo que asegura el tratamiento a los pacientes de recursos económicos limitados.

## PREVENCIÓN

Considerando que hasta ahora no se ha logrado la erradicación definitiva del virus es de vital importancia su prevención, pues, lamentablemente, no ha sido suficientemente practicada, entre las medidas preventivas básicas está el uso de preservativos en el hombre (y de tópicos microbicidas en la mujer), evitar actividades promiscuas y no compartir agujas o inyectadoras. Además, se

incluye la pesquisa ordinaria de VIH en todas las personas, indistintamente de los hábitos y costumbres. La detección temprana, seguida de las recomendaciones pertinentes, reduce la carga de VIH en la población y, en consecuencia, el riesgo de transmisión en general. Otras formas de profilaxis más específicas son las denominadas de pre (prE) y de post exposición (psE), las cuales implican el uso de antirretrovirales. La primera, antes de llevar a cabo conductas de alto riesgo como, por ejemplo relación sexual con una pareja seropositiva, y la segunda, inmediatamente después (o por lo menos, antes de 72 horas) del contacto, por ejemplo, pinchadura con agujas contaminadas.

Como terapia prE se ha estado utilizando favorablemente la combinación tenofovir/emtricitabina en casos de relaciones homosexuales, situación en la que siempre está indicada. En cambio, la indicación de la terapia psE está sujeta al tipo de exposición; por ej., el contacto con saliva, orina o lágrimas no requiere medicación, pero si hay contacto de piel (no intacta) o de mucosas, con sangre, semen, secreciones vaginales o rectales, así como de leche materna, se recomienda tratamiento. Aquí se definen 2 tipos de esquemas terapéuticos, el básico (2 INTRs) y el ampliado (2 INTRs + IP/r), cuya selección depende de la severidad y/o tiempo de exposición; ambos indicados por un lapso de 4 semanas. Durante este tiempo deben mantenerse en forma intacta todas las medidas preventivas generales ya comentadas. Asimismo se recomienda controles clínicos periódicos y de pruebas de VIH a las 6 semanas, 3º y 6º mes.

Otro tipo de prevención más compleja es la dirigida al recién nacido de madres positivas. En el periodo antenatal debe ofrecerse en cualquier etapa del embarazo una combinación de 2 INTR's, que incluya zidovudina más un INNTR, o uno o más IP's. Si la carga viral es  $> 400$  copias para el momento del trabajo de parto, debe recibir infusión de zidovudina EV, igualmente al planificarse cesárea, en cuyo caso debe recibir la infusión desde 3 horas antes de la intervención y mantenerla durante todo el proceso. Generalmente, la cesárea se propone en la 38ª semana si la carga viral supera las 1000 copias. Cuando la carga es  $< 400$  copias no es necesario indicar la zidovudina EV, si ha estado recibiendo terapia antirretroviral.

En el peripartum de una mujer VIH positiva, pero sin tratamiento previo, se recomienda también zidovudina endovenosa intrapartum, evitando así procedimientos invasivos como ruptura artificial de membranas, amniocentesis, aplicación de electrodos fetales o cualquier otro. A todo recién nacido expuesto a VIH, por su parte, se le indica zidovudina oral por 6 semanas.

Ha resultado interesante la observación de que un procedimiento quirúrgico como la circuncisión haya reducido el riesgo de infección por VIH en hombres. Tal tipo de prevención podría tener relevancia en aquellas regiones donde la incidencia de infección por VIH sea alta, y no se cuente con recursos suficientes para tratamiento. Para terminar, la inmunización activa mediante vacunas sigue en estudio. El Instituto Nacional de Higiene de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH) investiga una vacuna que contiene 2 diferentes cepas de VIH, esta se inyecta en 3 sesiones durante 8 semanas y luego se agrega un refuerzo a los 6 meses. Los ensayos han mostrado reducción del riesgo de infección, mayormente en individuos de alto riesgo. Muy recientemente, con un poco más de optimismo, se ha reportado eficacia de la utilización de una vacuna en monos Rhesus, en los que se utilizó un mosaico de antígenos de VIH. Es posible que ese enfoque también dé resultados en investigación humana. Esperemos que así sea.

## REFERENCIAS

- AIDS EPIDEMIC UPDATE. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO) 2009.
- DAN BAROUCH ET AL. Protective Efficacy of a Global HIV-1 Mosaic Vaccine against Heterologous SHIV Challenges in Rhesus Monkeys. *Cell*, October 2013 <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131024121150.htm>
- GRANT RM, LAMA JR, ANDERSON PL ET AL: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010; 363 (27): 2587-2599.
- GUIA PARA EL MANEJO del tratamiento antirretroviral de las personas que viven con VIH/SIDA en Venezuela. Programa Nacional de SIDA/ITS. MPPS, 4ª Edición, 2010-2012.
- MOUNZER K, PALELLA F, SLIM J, ET AL. SPIRIT: Simplifying to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir Df single-tablet regimen from boosted protease inhibitor regimen maintains HIV suppression in the black subgroup [abstract H-656]. Presented at: The 53rd Interscience

---

Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2013; Denver, Colorado.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-174. Accessed June 16, 2011. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. HVTN 505 Vaccine Study to Expand Scope. Bulletin 4 august, 2011.

PANEL ON TREATMENT OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2010. pp 1-117. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.

PUHAN MA, VAN NATTA ML, PALELLA FJ, ADESSI A, MEINERT C. Ocular Complications of AIDS Research Group. Excess mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: temporal changes and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8):947-56.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA approves first rapid diagnostic test to detect both HIV-1 antigen and HIV-1/2 antibodies. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm364480.htm>.



# ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR VIRUS

*Marcos Troccoli H.*

## INTRODUCCIÓN

Los virus son agentes infecciosos que se comportan como microorganismos intracelulares obligados y requieren las células del huésped para replicarse; contienen un centro macromolecular, o *core*, de ácido nucleico (RNA o DNA) y una envoltura proteica, o *cápside*. El diámetro de las partículas virales oscila alrededor de 18 y 300 nanómetros (nm), entre los cuales, los más pequeños se encuentran los de fiebre amarilla, dengue y rubéola, y los de mayor tamaño son parotiditis, sarampión y varicela. El virus completamente desarrollado recibe el nombre de virión, cuyo ácido nucleico contiene el código de las estructuras proteicas, enzimáticas y el material genético indispensable para reproducirse.

Entre los virus RNA que ocasionan enfermedades infecciosas comunes se encuentran los arbovirus, productores de la fiebre amarilla y el dengue, los mixovirus y paramixovirus, que ocasionan la influenza, la parotiditis y el sarampión, y los togavirus de la rubéola. Entre los virus DNA se incluyen los herpesvirus, productores del herpes simple, herpes zoster, varicela y enfermedad por citomegalovirus, y finalmente el poxvirus, responsable de la viruela (actualmente casi erradicada en el mundo). En las infecciones por virus, el organismo reacciona produciendo proteínas antivirales que comprenden anticuerpos específicos neutralizantes y el interferón. En este capítulo se describirán someramente las enfermedades virales que a nuestro juicio son las más comunes y de mayor interés para el clínico.

## FIEBRE AMARILLA

Es una enfermedad infecciosa aguda endémica en América Central, las Antillas, la zona tropical de Sudamérica y África Central. El virus (flavivirus)

es transmitido por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*, con dos variedades, la *selvática*, que tiene un ciclo natural mono-mosquito-mono, en la que el hombre es un huésped accidental, y la *urbana*, con un ciclo natural hombre-mosquito-hombre, en la cual el artrópodo transmisor es *Aedes aegypti*. El período de incubación es de 3 a 6 días y la sangre del enfermo es infectante para el mosquito los primeros 3-5 días de la enfermedad; esta no es transmitida por contacto humano. La clínica comienza súbitamente y sin manifestaciones prodrómicas; afortunadamente, la mayoría de los pacientes sufre una infección leve de curso unifásico, poca fiebre y dolores generalizados; la recuperación ocurre en una semana, y solo se detecta por la presencia de anticuerpos. Existen sin embargo casos graves con una mortalidad del 10 a 50%, caracterizada por un curso bifásico con una primera fase en la cual se presenta fiebre, escalofríos, cefalea lumbalgia, mialgias náuseas y vómitos. Después de 3-4 días, la fiebre y otros síntomas remiten por 1-2 días y luego recurren y reaparece fiebre, cefalea, agitación, delirio, bradicardia (a pesar de la fiebre alta), ictericia (de ahí el nombre de fiebre amarilla), hemorragias del tubo digestivo, "vómito negro," y de otros órganos. En casos severos ocurre retención azoada por necrosis tubular aguda. Ocasionalmente puede ocurrir una sepsis bacteriana secundaria.

Los exámenes revelan leucopenia, neutropenia, linfopenia, linfocitos atípicos, trombocitopenia, pruebas hepáticas alteradas, trastornos de la coagulación y albuminuria importante. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la leptospirosis icterohemorrágica, el paludismo por *falciparum* y el dengue hemorrágico. La única forma de confirmar el diagnóstico es mediante el aislamiento del virus de la sangre al comienzo de la enfermedad, la demostración de anticuerpos neutralizantes y la presencia de lesiones típicas histopatológicas en el hígado, aunque la biopsia hepática no debe ser intentada por el riesgo de una hemorragia fatal.

No hay terapia antiviral específica; el tratamiento consiste en mantener una buena hidratación y nutrición del paciente. Control de la fiebre y dolor con medios físicos y analgésicos-antipiréticos, preferiblemente acetaminofen. Puede ser necesario el soporte de las alteraciones hepáticas, renales y la coagulopatía. La recuperación de la fiebre amarilla confiere una completa protección contra futuros ataques. Las medidas preventivas incluyen el combate contra los mosquitos y programas de vacunación masiva con virus vivos atenuados en las zonas endémicas (debe evitarse en niños menores de 6 meses, embarazadas y personas alérgicas al huevo). La dosis es de 0.5 ml SC. El certificado internacional de vacunación tiene una validez de 10 años.

## DENGUE

Es una enfermedad infecciosa aguda denominada “fiebre rompehuesos”, distribuida geográficamente entre los 30° de latitud norte y los 40° al sur del Ecuador. Es causada por un arbovirus; sus 4 serotipos (1 al 4) son capaces de producir cualquier forma clínica; sin embargo, el serotipo dengue-2 es el responsable de la fiebre hemorrágica del dengue en Venezuela. La distribución geográfica del virus del dengue no se superpone con la de la fiebre amarilla, probablemente por interferencia. El ciclo natural es semejante al de la fiebre amarilla urbana: *hombre-Aedes aegypti-hombre*; aunque otras especies del género *Aedes* pueden actuar como transmisores, inclusive más temibles como *Aedes albopictus*. Después de que la hembra del mosquito se alimenta de una persona con viremia ocurre una replicación viral que dura 1-2 semanas antes de que el mosquito pueda transmitir el virus en un siguiente intento de alimentación. Es la enfermedad viral que causa más muertes por su forma hemorrágica. Las medidas preventivas incluyen la lucha contra el mosquito urbano.

El período de incubación es de 3 a 14 días; el cuadro clínico puede ser inaparente, leve o grave. A los 5 días desaparece el virus de la sangre y no quedan portadores. El *dengue clásico* (fiebre por dengue) se caracteriza por el inicio abrupto de fiebre, escalofríos, cefalea intensa, dolores retroorbitarios y de espalda, mialgias, postración, disgeusia, artralgias, a los 2-3 días exantema maculopapular o también eritema difuso o puntiforme parecido al de la escarlatina, puede haber descamación, disestesia en las palmas de las manos y planta de los pies. La fiebre puede tener una curva bifásica (en silla de montar), y los pacientes pueden presentar al examen físico linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia. El laboratorio frecuentemente revela trombocitopenia, leucopenia y aumento de las aminotransferasas.

El dengue clásico mejora en 6-8 días, pero puede persistir una astenia por varias semanas. En una proporción que oscila alrededor 1% de los casos de dengue se produce un cuadro clínico de curso grave denominado *fiebre hemorrágica por dengue* (dengue hemorrágico), en el cual se presentan manifestaciones de sangrado que pueden ser leves o severas, petequias, gingivorragias, epistaxis, hematemesis, melena, hematuria, metrorragias; y el laboratorio revela trombocitopenia por debajo de 40.000 por mm<sup>3</sup> y en ocasiones CID. Otra de las formas clínicas graves que puede acompañar al dengue hemorrágico o presentarse como forma clínica predominante es el

*síndrome de shock por dengue*, caracterizado por un colapso circulatorio debido a permeabilidad vascular anormal, hipovolemia y trastornos de la coagulación. Los pacientes presentan un rápido deterioro clínico, diaforesis, dolor abdominal, piel fría y pegajosa, cianosis, inquietud, letargia, acompañado de hepatomegalia, hipotensión arterial y vómitos; luego, sobreviene un estado de *shock*. El laboratorio revela aumento de las aminotransferasas, acidosis metabólica, trombocitopenia y CID. La mortalidad puede llegar a un 40% si no se trata adecuadamente. La ocurrencia de estas formas graves de dengue depende de la edad del paciente, la predisposición genética, el serotipo infectante y/o algún antecedente de una infección previa con un serotipo diferente del virus que produce un fenómeno inmunológico conocido como *amplificación dependiente de anticuerpos heterólogos*.

El diagnóstico de la enfermedad se establece por la epidemiología, la clínica, la trombocitopenia y las pruebas inmunológicas. Los títulos de inmunoglobulinas se determinan mediante la prueba de ELISA, los anticuerpos específicos IgM aparecen 3-5 días después de iniciada la infección, y los anticuerpos IgG a los 9-10 días. Es de gran valor un aumento de cuatro veces de los títulos de los anticuerpos IgM o IgG a medida que evoluciona la enfermedad. La investigación de inmunoglobulinas tiene una sensibilidad de 95% si la muestra se obtiene entre el día 7-10 del inicio de la infección. En una segunda infección por dengue, la investigación de IgG e IgM por ELISA tiene una sensibilidad cercana al 100% si la muestra se obtiene a los 4-5 días del inicio de la enfermedad. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa detecta rápidamente el virus del dengue.

Como no existe un tratamiento específico para la enfermedad, se recomienda una buena hidratación oral o parenteral según el caso, alimentación blanda, el uso de analgésicos-antipiréticos no derivados de la aspirina como el acetaminofen y medios físicos para controlar la fiebre. Para los dolores intensos se puede usar un opioide débil como el tramadol. Cuando existe trombocitopenia ( $< 10,000 \text{ mm}^3$ ) acompañada de fenómenos hemorrágicos se impone la transfusión de concentrado plaquetario (una unidad por cada 10 Kg de peso). En caso del síndrome de *shock* por dengue se requiere el manejo del paciente en una unidad de cuidados intensivos, con cristaloides, expansores del plasma y las medidas en general del *shock*.

## INFLUENZA O GRIPE

Es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda producida por un virus de regular tamaño de la familia *Orthomyxoviridae*. Existen 3 cepas principales,

A, B y C, con numerosos subtipos. La cepa A es más epidémica y la B más endémica, mientras que la cepa C, rara vez ocasiona infecciones importantes. El virus está difundido por todo el mundo y se han señalado verdaderas pandemias como la de 1918, que ocasionó entre 20 a 40 millones de muertes. El virus de la cepa A ocasiona extensas epidemias que se difunden rápidamente por todo el mundo cada 2 a 3 años. Como el virus sufre mutaciones periódicas se presenta con un nuevo subtipo que puede afectar hasta un 70% de la población. La cepa B tiene intervalos más largos y con una morbilidad menor. Los antígenos que diferencian los tres tipos de virus son la matriz interna y las nucleoproteínas, las cuales son relativamente estables y no accesibles a los anticuerpos. Los virus también tienen dos antígenos de superficie mayores, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), que son variables y son accesible a los anticuerpos. Los tres tipos de virus pueden alterar tanto la HA como la NA gradualmente mediante una mutación. Además la influenza tipo A, pero no la B ni la C, tienen por lo menos 13 subtipos de HA y 9 subtipos de NA. Pueden emerger cepas que expresen diferentes combinaciones de antígeno de superficie. En humanos se han encontrado virus de influenza H1-5 y N1-2. Esto permite que el virus escape a la respuesta inmune del huésped. Casos endémicos ocurren continuamente en muchas comunidades. Epidemias focales asociadas a una modificación antigénica ocurren cada 4-8 años. Pandemias debidas a una mutación antigénica ocurren cada 10-20 años.

Desde 1977, los subtipos H1N1 y H3N2 han circulado frecuentemente al mismo tiempo. El virus de la influenza tiene un genoma segmentado que puede resultar en altas tasas de redistribución entre los virus que coinfectan la misma célula. Se ha sugerido que las cepas pandémicas pueden originarse de la redistribución de genes entre virus de la influenza animal y humanos que infectan simultáneamente a un huésped humano. Tal redistribución podría haber ocurrido cuando las infecciones por influenza H5N1 fueron detectados en humanos, al mismo tiempo que ocurría un extenso brote de influenza H5N1 en aves de corral, en Hong Kong en 1997.

La influenza produce un gran número de muertes, sobre todo en ancianos, por neumonías y colapso circulatorio, particularmente con el antecedente de enfermedades pulmonares crónicas o cardiopatías. La neumonía puede ser *primaria*, por invasión directa del virus al parénquima pulmonar, y *secundaria* debida a bacterias asociadas o ser mixta. Otras complicaciones raras son miocarditis, pericarditis, miositis, rabdomiolisis, mioglobinuria e insuficiencia

renal aguda, y ocasionalmente, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y encefalitis.

La influenza se transmite por las gotitas expelidas en forma brusca con las secreciones respiratorias del enfermo mediante la tos o el estornudo. Tiene un período de incubación de 1 a 3 días y el proceso infeccioso agudo se extiende por una semana tras el desarrollo de los síntomas. La clínica se inicia con cefalea, mialgias, dolor retroocular al mover los ojos, ardor ocular, fotofobia, odinofagia, dolor en las extremidades, molestias retroesternales, gran decaimiento, escalofríos, fiebre hasta de 40° C, náuseas, vómitos y diarrea, sobre todo en niños y ancianos, además de rinitis, enrojecimiento faríngeo, disfonía, tos seca y dolorosa por traqueitis o bronquitis. La infección del tracto respiratorio superior puede complicarse con otitis media y sinusitis. El laboratorio usualmente revela leucopenia y linfocitosis relativa. En la convalecencia se observa diaforesis, taquicardia, astenia y depresión. Cuando existe una faringitis aguda importante se debe diferenciar, mediante cultivos de la secreción faríngea, de la causada por *Streptococcus b-hemolítico* del grupo A.

La *neumonía viral primaria* es una de las principales manifestaciones de las pandemias de enfermedad por AH1N1 (porcina) o AH5N1 (aviar). Clínicamente se presenta como una gripe que no se resuelve, fiebre persistente, tos seca o hemoptoica, disnea, cianosis, estertores crepitantes difusos, y la Rx del tórax revela un infiltrado intersticial difuso. Puede complicarse con hipoxia severa y un SDRA. Por el contrario, la *neumonía secundaria bacteriana* es común en el anciano y frecuentemente severa. Los microorganismos involucrados son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Aparece después de 2 a 3 días de la mejoría aparente de la gripe y se reinicia la fiebre, expectoración purulenta y signos físicos de neumonía. El diagnóstico de la influenza es básicamente clínico y epidemiológico, sin embargo, una serología tiene valor en la infección aguda cuando hay una elevación al cuádruplo o más de los títulos de anticuerpos determinados por inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento o ELISA.

El tratamiento de la influenza consiste en reposo en cama, hidratación adecuada, analgésicos-antipiréticos (dipirona o acetaminofen). La aspirina se contraindica por la posibilidad del síndrome de Reye, particularmente en niños y jóvenes menores de 18 años. También se usan expectorantes y antitusígenos (dextrometorfano, carboximetilcisteína o codeína), y para la faringitis, colutorios antisépticos. Cuando se complica con infecciones bacterianas (neumonías o

infecciones otorrinolaringológicas) se recomiendan los antibióticos según el cultivo y el antibiograma, o comenzar empíricamente una cobertura para los gérmenes más frecuentes. El tratamiento antiviral específico incluye los inhibidores de la *neuraminidasa*, efectivos en la influenza AH1N1 y B; zanamivir (inhalado), 10 mg cada 12 horas, y oseltamivir, 75 c/12-24 horas VO por 5 a 10 días. Si el tratamiento es iniciado en las primeras 48 horas de la enfermedad y en pacientes no complicados se reducen los síntomas a 1-1,5 días. El uso de oseltamivir se asocia a náuseas, vómitos, exantema y, poco frecuentemente, a síntomas neuropsiquiátricos. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en pacientes asmáticos. Como profilaxis pueden emplearse mientras dura la epidemia o hasta 14 días después de la vacunación. En pacientes complicados se ha usado el peramivir (inhibidor de la neuraminidasa), 600 mg EV por 5 días y zanamivir por vía EV.

La prevención de la influenza se basa en la vacunación, el uso profiláctico de los medicamentos antivirales y precauciones para impedir el contagio y la propagación de la enfermedad, tales como el uso de máscaras y la higiene de las manos. La vacuna contra la influenza está compuesta por virus gripales inactivados (AH1N1 y H3N2) e influenza B es adaptada anualmente a las características epidemiológicas de la enfermedad según instrucciones de la OMS y el Centro Mundial de la Gripe en Londres. Ofrece una protección de 70-90% si los virus de la vacuna y los virus que circulan en la epidemia que se desea prevenir están estrechamente relacionados. Alrededor de un 5% de los individuos desarrolla a las 24 horas fiebre de bajo grado y síntomas constitucionales leves, un 30% presenta eritema y discreta inflamación en el sitio de la inyección y rara vez se ha informado la ocurrencia de polineuropatía y síndrome de Guillain-Barré en pacientes ancianos. La vacuna se aplica generalmente en los meses de octubre y noviembre (antes de la estación de invierno) a grupos de alto riesgo, niños menores de 6 años y adultos mayores de 65 años, enfermos cardiopulmonares, diabéticos, personal de salud y embarazadas. En epidemias con ciertas características, la indicación de vacunación puede extenderse a la población general. Como la vacuna se desarrolla en huevos de gallina se debe tener precaución en personas alérgicas al huevo. La dosis es de 0.5 ml IM o SC en los adultos y niños mayores de 9 meses. La inmunidad se adquiere a los 15 días de la inyección y dura un año.

## PAROTIDITIS AGUDA EPIDÉMICA

Es una enfermedad viral del género paramixovirus, altamente contagiosa difundida por todo el mundo, cuyo huésped es el hombre, y se transmite por

las gotitas expelidas en forma brusca con las secreciones respiratorias del enfermo mediante la tos o el estornudo y por fomites. El período de incubación es de 14 a 21 días y los pacientes pueden contagiar la enfermedad 6 días antes de la aparición del cuadro clínico y 9 días después de este. Aunque es una enfermedad de la infancia y la adolescencia, también se observa en los adultos, en quienes pueden ocasionar complicaciones graves. Aunque la característica más importante es la inflamación dolorosa de las glándulas parótidas, puede comprometer otras como las salivares salivales y algunas veces las gónadas, el páncreas y las meninges. El 25% de los pacientes no experimenta síntoma alguno. La enfermedad confiere inmunidad permanente, sin embargo, puede repetir en un pequeño número de pacientes cuando se pierde la inmunidad.

El cuadro clínico comienza con fiebre no superior a 39°C, malestar general, cefalea y anorexia, seguida a las 24-48 horas de la inflamación de las parótidas por unos 3 días. En un 75% de los pacientes, la inflamación comienza en un lado y pasa al otro en uno a tres días; se produce una gran hipersensibilidad de las glándulas, otalgia, dificultad para hablar, deglutir y comer.

El orificio del conducto de Stenon suele estar enrojecido e inflamado. Entre las complicaciones están la orquitis en pacientes postpuberales (20%), que puede ser uni o bilateral, muy dolorosa, y dejar como secuela atrofia testicular y, rara vez, esterilidad; pancreatitis, que ocurre en 10% de los pacientes, meningoencefalitis aséptica (<10%), rara vez se presenta mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de pares craneales, ooforitis, miocarditis, tiroiditis y poliartritis. La parotiditis en mujeres embarazadas no se ha asociado a malformaciones congénitas. La mayoría de las complicaciones se resuelve favorablemente en un lapso de 7-10 días.

La enfermedad se diagnostica clínicamente, aunque la serología con la técnica de ELISA muestra la IgM específica. La amilasa sérica suele estar elevada aun en ausencia de pancreatitis. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la parotiditis por estafilococos, la adenitis cervical por estreptococos, la parotiditis por yodo usado como medio de contraste, la angina de Ludwig y la mononucleosis infecciosa. Ocasionalmente, la meningitis aséptica (al igual que la orquitis) se presenta atípicamente sin parotiditis, lo cual obliga al estudio del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento de la parotiditis consiste en reposo en cama, hielo local en la zona parotídea y analgésicos-antipiréticos. El dolor de la orquitis se alivia

con hielo local y analgésicos tipo codeína, 25 a 50 mg VO cada 4 a 6 horas, o tramadol, 5 a 10 gotas sublingual, e ir titulando la dosis cada 4-6 horas. La inmunización activa se efectúa con virus vivos atenuados; existe una vacuna trivalente (parotiditis, sarampión y rubéola) que se indica en una sola dosis de 0.5 ml SC a los 13-15 meses y un refuerzo antes de iniciar la escuela primaria (a los 6 años). La vacuna aislada contra la parotiditis se aplica a los 9 meses y adolescentes no vacunados, que no hayan sufrido la enfermedad, en una sola dosis de 0.5 ml IM.

## SARAMPIÓN

Es una enfermedad exantemática infecciosa endémica producida por virus del género *Morbillivirus*, altamente contagiosa y difundida en todo el mundo. Aparece en oleadas epidémicas cada 2 a 3 años y afecta especialmente a los niños, aunque puede aparecer explosivamente en zonas aisladas y atacar a los adultos. El virus se elimina por las vías respiratorias, la transmisión es semejante a la influenza, el período de incubación va de 7-18 días y es contagiosa justo antes de aparecer los síntomas hasta 4 días después de desaparecer el exantema. Padecer la enfermedad confiere inmunidad de por vida.

El sarampión comienza con malestar general, fiebre de tres días de duración, tos, conjuntivitis, fotofobia y rinorrea (coriza) “catarro oculonasal”. A las 48 horas de iniciada la enfermedad aparecen las manchas de Koplik, características de la enfermedad (lesiones blanco-azuladas de 1 mm de diámetro, rodeadas de un halo rojo, en la mucosa de la cara lateral de las mejillas, cerca de los segundos molares), además de un enantema de color rojo pardo, confluyente, que ocupa el paladar y la faringe cubriendo las *manchas de Koplik*. Al cuarto día se inicia exantema, erupción eritematopapulosa, escasamente pruriginosa, de color rojo ladrillo denominada morbiliforme y proveniente del latín *morbillum*, que significa sarampión. La erupción se inicia en las orejas, la mejillas y el cuello, se extiende al tórax y luego se disemina por todo el cuerpo, inclusive en las plantas de los pies y las palmas, y permanece por una semana para luego involucionar con una descamación muy fina. Cuando desaparecen el enantema y exantema, aún persisten los síntomas catarrales y se pueden encontrar linfadenopatías generalizadas y esplenomegalia. En pacientes vacunados en el pasado con “virus muertos” puede ocurrir un *sarampión atípico* por una inmunidad parcial y un estado de reactividad anormal; este se caracteriza por fiebre muy alta de aparición brusca, erupción purpúrica centripeta que se torna confluyente, edemas

de manos y pies, ictericia, alteraciones hepáticas e infiltrados pulmonares. Se ha descrito también un *sarampión modificado*, que es una forma menos severa, frecuentemente con un período de incubación prolongado que se observa en pacientes con inmunidad parcial, niños pequeños que tienen anticuerpos maternos o pacientes que han recibido previamente vacuna o inmunoglobulinas. El sarampión suele confundirse con rubéola, mononucleosis infecciosa, roséola sífilítica y erupciones medicamentosas. El diagnóstico se confirma con la prueba de ELISA, que determina la IgM específica. El sarampión durante el embarazo puede causar aborto o muerte fetal, pero no se ha asociado a malformaciones congénitas.

Las complicaciones más frecuentes del sarampión son la encefalitis (1 cada 1.000 casos de sarampión), diarrea, otitis media, miocarditis, pericarditis, hepatitis y neumonía. La encefalitis postinfecciosa tiene una letalidad del 30%, aparece a 8 a 21 días del inicio del exantema y un 30% queda con secuelas neurológicas como epilepsia, trastornos mentales, sordera y parálisis muscular. La *panencefalitis esclerosante subaguda* (1 en 100.000 casos de sarampión) de inicio insidioso, ocurre 6-8 años después del sarampión; el paciente presenta cambios conductuales y cognitivos que progresan luego a espasmos mioclónicos, déficit neurológicos focales, coma y muerte, usualmente en un lapso de 3 años. La neumonía es la complicación más común y severa, así como responsable de la mayoría de las muertes por sarampión. La infección directa por el virus puede causar bronquiolitis y neumonía de células gigantes con hiperinflación e infiltrados pulmonares difusos. Además, el virus condiciona el terreno para infecciones bacterianas secundarias, sobre todo por *Staphylococcus coagulasa positivo* y *Streptococcus pneumoniae*; generalmente se inicia al desaparecer el exantema y se sospecha de él por la presencia de tos productiva, fiebre y leucocitosis.

El tratamiento del sarampión no complicado consiste en el aislamiento (dada la alta contagiosidad), reposo en cama hasta desaparecer la fiebre, mantener una buena hidratación y nutrición del paciente, protección contra la luz intensa y directa por la gran fotofobia, propiciar un ambiente húmedo con vaporizador, analgésicos-antipiréticos, antitusígenos/expectorantes y antisépticos bucofaríngeos. La OMS recomienda administrar vitamina A, 200.000 UI VO, durante 2 días. Esta terapia ha demostrado una disminución en la severidad de los síntomas, así como una disminución de los casos de ceguera por keratoconjuntivitis y mortalidad por sarampión en un 50% en comunidades con

deficiencia de vitamina A. Los niños de 6 meses a 1 año deben recibir 100.000 UI. Una tercera dosis debe repetirse 2-4 semanas después. Este tratamiento se recomienda especialmente en niños hospitalizados, inmunodeficientes, pacientes con déficit de vitamina A, malnutridos y con síndrome de mala absorción. Los efectos colaterales transitorios son vómitos y cefalea.

La vacunación con virus vivo atenuado previene la enfermedad. Se recomienda de los 13 a 15 meses de edad 0.5 ml SC y un refuerzo a los 6 años de edad. En el adulto mayor se recomienda una dosis. Está contraindicada en el embarazo, pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades malignas y la TBC activa no tratada. En países donde no existe el sarampión se recomienda la vacuna para personas adultas que no han padecido la enfermedad y para contactos dentro de las primeras 48 horas de exposición con un enfermo de sarampión. En caso de exposición después de 48 horas se recomienda la gammaglobulina antisarampionosa. Si es antes del quinto día, 0.15 ml/Kg IM; y después de 5 días, 0.25 ml/Kg. Si la enfermedad no aparece, el paciente debe recibir vacunación activa 2 meses después de la aplicación de la gammaglobulina. Para pacientes inmunosuprimidos no vacunados también se usa la inmunoglobulina a dosis mayores, 0.25 ml /Kg, no más de 15 ml. Los niños que nacen de madres inmunes están protegidos por anticuerpos maternos durante 6-9 meses. Las complicaciones bacterianas del sarampión, como la otitis media y la neumonía, se deben tratar con antibióticos según los resultados microbiológicos; generalmente se usa la penicilina o  $\beta$ -lactámicos asociados a las medidas generales de asistencia respiratoria.

## RUBÉOLA

Es una enfermedad endémica, difundida por todo el mundo y que puede presentarse con brotes epidémicos. El togavirus del género rubivirus se elimina por las secreciones de la nasofaringe, heces y orina, y la enfermedad se transmite de forma semejante a la influenza. El período de incubación es de 18 días (rango 14-23). Las personas infectadas pueden contagiar la enfermedad una semana antes y otra después de la aparición del exantema característico. Afecta de preferencia a niños y adolescentes y no suele producir complicaciones.

La importancia de la rubéola radica en que constituye un potencial peligro para el feto si la madre contrae la infección durante el embarazo. El riesgo de producirse el síndrome de rubéola congénita depende de la edad de la gestación, en la cual ocurre la infección. Así, con <10 semanas, el riesgo es de alrededor

de 90%; 11-12 semanas, alrededor de 40%; 13-20 semanas de 10-20% y con >20 semanas el riesgo es muy bajo; además, la infección del producto de la concepción puede conducir al aborto o a la muerte fetal. La inhibición de la mitosis celular produce malformaciones congénitas como microftalmia, cataratas, retinopatía pigmentaria, hepato y esplenomegalia, cardiopatías (persistencia del ducto arterioso, comunicación interauricular y estenosis pulmonar), anomalías de los huesos largos, sordera, microcefalia, quadriparesia espástica, retraso del desarrollo psicomotor y déficit mental permanente. La sordera neural es la manifestación más común y afecta alrededor de 80% de los casos, usualmente es bilateral y refleja un daño neurológico central y periférico. Existen alteraciones no visibles en el momento del nacimiento (50%) y se presentan posteriormente, tales como una tendencia a presentar diabetes mellitus, hipo e hipertiroidismo. La infección intrauterina o rubéola congénita se confirma por la identificación de anticuerpos IgM en el neonato, aislamiento del virus o demostrando la persistencia de IgG específicos después de los 12 meses de edad, cuando los IgG maternos ya deben haber desaparecido.

El 20% de los adultos que no posea inmunidad natural desarrolla la infección en forma subclínica. La forma clínica en el adulto se inicia con manifestaciones prodrómicas durante 1 o 2 días e incluye faringitis, escasa rinorrea hialina, cefalea y conjuntivitis; luego, aparece un exantema rosado que se inicia en la cara y se extiende después al resto del cuerpo; consta de manchas pequeñas que tienden menos a la confluencia que en el sarampión, desaparecen en unos 3 días y no dejan descamación. No existe enantema ni manchas de Koplik, aunque pueden observarse unas “manchitas rojas” como petequias en el paladar blando llamadas manchas de Forchheimer. La fiebre nunca sobrepasa los 39°C y son típicas las linfadenopatías blandas e indoloras en la región suboccipital, el cuello y detrás de los pabellones auriculares. En los adultos puede acompañarse de artralgia y artritis simétrica de grandes articulaciones, que se resuelve en 1-2 semanas. Las complicaciones de la rubéola (1 en 5000 casos) son l púrpura trombocitopénica, síndrome de Guillain-Barré y encefalitis.

El diagnóstico de la rubéola se establece por la elevación de los títulos de anticuerpos específicos IgM o un aumento de 4 veces o más de las IgG, desde la fase aguda a la convalecencia. Los anticuerpos IgM son negativos 1 semana antes y 3 semanas después del exantema. El tratamiento de la rubéola consiste en medidas generales, reposo en cama y analgésicos-antipiréticos. Una mujer que sufra de rubéola durante los cuatro primeros meses del embarazo o en

quien existan títulos crecientes de anticuerpos, debe ser informada sobre las malformaciones congénitas y plantearse la posibilidad de un aborto terapéutico, y con las mujeres que lo rechacen debe emplearse la inmunoglobulina sérica lo más pronto posible, 20 ml IM, aun cuando su beneficio es controversial.

Los lactantes y mujeres en edad fértil que no posean anticuerpos contra la rubéola (demostrado por laboratorio) deben ser vacunados con virus vivos atenuados. La primera dosis entre los 13 y 15 meses con un refuerzo entre los 6 años de edad (generalmente se usa una vacuna triple contra parotiditis, sarampión y la rubéola) 0.5 ml SC. No se debe aplicar durante el embarazo y evitarse la gestación por un mes después de la vacuna.

## VARICELA

Es una enfermedad sumamente contagiosa, más frecuente en los niños, producida por el virus herpes humano (el virus *Varicela zoster*). Está difundida por todo el mundo en forma endémica, aunque puede cursar con brotes epidémicos. El virus penetra por las mucosas del aparato respiratorio y las conjuntivas. El padecimiento de la enfermedad deja inmunidad duradera y cuando ataca al adulto puede producir neumonitis severa. Después de la infección aguda se establece una fase de latencia y la reactivación, y años más tarde, en los ganglios sensitivos causa el herpes zoster.

Después de un período de incubación de 10 a 20 días se inicia un cuadro de fiebre, cefalea, rinitis y malestar general que dura 2 a 3 días, posteriormente aparece un exantema pruriginoso en el tronco y se extiende a la cabeza, el cuello y extremidades. Las máculas eritematosas, del tamaño de la cabeza de un alfiler, evolucionan rápidamente a pápulas y luego a vesículas con aspecto de "gotas de rocío". Las lesiones de la piel se caracterizan por maculopápulas, vesículas sobre una base eritematosa y costras en varias etapas de evolución. Estas vesículas están llenas de un líquido claro con una sola cámara, y al pincharlas desaparecen y se secan formando luego costras que curan en 1 a 2 semanas sin dejar cicatrices. La fiebre permanece elevada por 4-5 días después de aparecida la erupción. Las vesículas pueden también aparecer en la boca y otras mucosas, en donde se maceran y forman erosiones aftosas muy dolorosas, especialmente en genitales, laringe y ojos; ocasionalmente afectan las mucosas del esófago y bronquios. La varicela también puede presentar un enantema en la cavidad oral y nasofaringe. El período infeccioso va desde 2 días antes de aparecer el exantema y vesículas hasta la aparición de las costras, las cuales

no son infecciosas. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con el impétigo y otros exantemas vesiculares infecciosos, incluyendo el herpes simple, la infección gonocócica diseminada y causas no infecciosas como el síndrome de Stevens-Johnson, pénfigo y penfigoide.

El diagnóstico clínico se puede confirmar con el examen el contenido de las vesículas al microscopio de luz, el cual revela células gigantes multinucleadas (preparación de Tzanck). El diagnóstico retrospectivo puede hacerse por serología. La varicela durante la gestación puede conducir a un síndrome de varicela congénita si la infección ocurre antes de las 26 semanas y el riesgo es mayor durante el primer trimestre (alrededor de un 5%). Se manifiesta con hipoplasia de los miembros, dedos rudimentarios, microcefalia, hidrocefalia, retardo psicomotor, coriorretinitis y catarata. Puede ocurrir una infección neonatal si la madre desarrolla una varicela 5 días antes o después del parto. En este caso, el recién nacido puede desarrollar una infección diseminada severa.

En un 15% de los adultos, sobre todo si son fumadores, mujeres embarazadas o inmunosuprimidos, la varicela se complica con neumonía; esta aparece de 1 a 6 días después del inicio del exantema y se caracteriza por presentar fiebre superior a 38°C, dolor torácico, hemoptisis, taquipnea, disnea y cianosis. Al examen físico se observa tiraje intercostal y supraclavicular, estertores alveolares y soplos de condensación pulmonar. La función pulmonar revela disminución de la capacidad vital y descenso de la PaO<sub>2</sub>, y a Rx del tórax muestra un infiltrado pulmonar mixto: alveolar e intersticial. Pueden ser necesarias intubación y ventilación asistida por SDRA. En los pacientes que sobreviven puede ocurrir una fibrosis pulmonar residual y calcificaciones. La enfermedad pulmonar durante la varicela se debe frecuentemente a una neumonía bacteriana secundaria y los gérmenes frecuentemente aislados son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*.

Otras complicaciones raras de la varicela la encefalitis aguda, meningitis aséptica y ataxia cerebelosa. Se presentan alrededor de 21-28 días después de aparecida la erupción y en pacientes inmunosuprimidos pueden ser muy graves. Trombocitopenia y CID ocurren muy raramente y causan la varicela hemorrágica con vesículas hemorrágicas. Las complicaciones son muy graves en pacientes inmunosuprimidos o que estén recibiendo corticosteroides.

El tratamiento de la varicela no complicada consiste en reposo en cama, analgésicos-antipiréticos, compresas refrescantes de manzanilla, solución de

Burow, antipruriginosos y, cuando existan infecciones secundarias, antibióticos de acuerdo al resultado de los cultivos microbiológicos. En los pacientes que desarrollan neumonías es conveniente el uso de oxigenoterapia, ventilación con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y aspiración de secreciones bronquiales; la falta de respuesta a estas medidas es indicadora de intubación endotraqueal y ventilación mecánica. La queratitis varicelosa amerita la consulta con un oftalmólogo. El uso de aciclovir EV está indicado en las siguientes circunstancias: pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con SIDA, infección en recién nacidos y si hay evidencia de enfermedad diseminada o severa, en particular enfermedad ocular, neumonitis o encefalitis. La dosis es 10 mg/kg EV cada 8 horas durante 14-21 días. La dosis debe ser reducida en caso de insuficiencia renal y debe mantenerse una buena hidratación para evitar la cristaluria. En pacientes adultos inmunocompetentes con varicela severa, que se presenten en menos de 24 horas de establecido, el cuadro clínico pueden recibir aciclovir 1 g VO cada 8 horas. Actualmente se recomienda el uso precoz (al aparecer la erupción) del aciclovir EV en adolescentes y adultos con varicela al mínimo síntoma respiratorio, sobre todo en fumadores. La globulina inmune contra varicela zoster no previene la infección pero modifica su severidad. Debe ser administrada en las 72 horas postexposición, aun cuando confiere algún beneficio en los 10 días siguientes. Sus indicaciones se limitan a evitar las complicaciones de la varicela en pacientes de alto riesgo.

La vacunación preparada con virus vivos atenuados puede emplearse en niños entre 13 y 15 años de edad y se recomienda una dosis de refuerzo a los 6 y 12 años de edad. También se recomienda en adultos que no hayan sufrido la enfermedad. La vacuna protege en un 80% de padecer varicela y ofrece 95% de protección contra la enfermedad severa. Se debe evitar en pacientes inmunosuprimidos, febriles, con tuberculosis activa no tratada, neoplasias malignas y en el embarazo. La dosis del adulto es de 0.5 ml IM y se repite a las 4 semanas.

## HERPES ZOSTER

Es una enfermedad de aparición esporádica, propia de la edad adulta (por encima de los 50 años) y que resulta de la reactivación del virus de la *Varicela zoster* que se encuentran en fase latente en los ganglios de los nervios sensitivos, frecuentemente en los ganglios de las raíces dorsales (T3 a L3). Aparece en los adultos que han perdido, a través del tiempo, la inmunidad contra la varicela.

Se produce una inflamación segmentaria de los nervios espinales o craneales, incluyendo sus ganglios, por un virus idéntico al de la varicela. Comúnmente es unilateral y afecta las zonas cutáneas de inervación de un ganglio espinal o sus homólogos en los nervios craneales, sacros, lumbares, torácicos, cervicales y pares craneales (glossofaríngeo, facial y trigémino). Puede haber un segundo ataque pero es inusual, excepto en individuos inmunocomprometidos, especialmente aquellos con SIDA.

El herpes zoster ocurre en personas seropositivas para el virus *Varicela zoster* o más específicamente en aquellas que han padecido varicela. La reactivación parece depender de un balance entre el virus y factores del huésped. La mayoría de los pacientes no refiere exposición reciente a otros casos de herpes zoster. Ocurre una disminución de la inmunidad celular específica contra el virus de la *Varicela zoster*, lo cual permite que el virus se reactive y a partir del ganglio viaje por el axón, se replique en las células epiteliales y cause la lesión de la piel en la dermatoma correspondiente. En personas inmunocomprometidas se produce una elevada viremia durante la reactivación, la cual puede causar un zoster diseminado.

La enfermedad comienza con un dolor quemante o punzante, frecuentemente severo, localizado en el territorio de una dermatoma que se confunde con una pleurodinia, infarto cardíaco, cólico renal, compresión radicular por un disco intervertebral o una neuralgia del trigémino. Después de 1-4 días aparece una erupción vesicular que progresa en las mismas etapas de la varicela, es decir, pápulas, vesículas y, finalmente, costras en un período de 7 a 10 días. Las lesiones de piel están confinadas a la misma dermatoma, no sobrepasan la línea media y perduran 2-4 semanas. Concomitantemente, los pacientes presentan malestar, fiebre de bajo grado y cefalea. En pacientes inmunocompetentes pueden verse algunas lesiones fuera del área del dermatoma, el herpes evoluciona en 4 semanas, la erupción cicatriza y el dolor desaparece, mientras que en el huésped inmunosuprimido o en ancianos debilitados puede ocurrir una diseminación progresiva, y las lesiones, ser hemorrágicas y necrotizantes. Un 50% de los pacientes ancianos y particularmente en mujeres, se presenta la neuralgia postherpética con dolor neuropático difícil de tratar, que puede evolucionar desde meses hasta 1-2 años. Otras complicaciones menos frecuentes son meningoencefalitis, mielitis transversa y angeítis granulomatosa que conduce a ictus isquémico.

Si el herpes zoster compromete el nervio trigémino (V par craneal), las lesiones aparecen en la cara, boca, lengua y ojo. En la rama oftálmica, la enfermedad es especialmente debilitante y puede producir amaurosis. Si se compromete la porción sensitiva del nervio facial (VII par craneal) se presenta dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y tinnitus, además de parálisis facial ipsilateral y pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua (síndrome de Ramsay Hunt). Si la afección involucra el vago y el glossofaríngeo (X y XI par craneal), los síntomas son dolor de garganta y disfagia; las lesiones vesiculosas se observan en el paladar blando y la faringe posterior.

El tratamiento del herpes zoster consiste en desecar las vesículas con solución de Burow utilizado como astringente (preparado que contiene sulfato de aluminio, ácido acético, carbonato cálcico precipitado y agua al 1:20 o 1:40); tradicionalmente se aplica en compresas frías sobre la zona afectada cuatro veces al día por 15 minutos. El dolor se trata con analgésicos corrientes, y de no ceder, con opioides débiles como codeína o tramadol. Cuando se compromete la rama oftálmica del trigémino es perentoria la intervención del oftalmólogo para descartar la queratitis y/o uveítis, que ameritan el uso de corticoesteroides sistémicos (para evitar las ulceraciones y cicatrices corneales) y midriáticos tópicos (atropina) para impedir la formación de sinequias. El síndrome de Ramsay Hunt (parálisis facial periférica prolongada, tinnitus y neuralgia postherpética severa) también requiere del uso de corticoesteroides sistémicos.

En caso de neuralgia postherpética se han usado múltiples medicamentos: corticoesteroides intradérmicos diariamente por 1 a 2 semanas; bupivacaína al 0.25% en inyección epidural; gabapentin, 300-400 mg VO BID o TID; pregabalina, 75 mg VO BID o TID. Puede combinarse con la amitriptilina, 25 a 100 mg VO diarias en dosis fraccionadas o la duloxetina, 30-60 mg VO diaria. También se ha recomendado el uso de prednisona, 50 mg VO días 1-7; 25 mg días 8-14 y 12.5 mg días 15-21, en personas inmunocompetentes, siempre combinado con la terapia antiviral específica.

Los medicamentos antivirales específicos para el herpes zoster son aciclovir, un análogo acíclico de la desoxiguanosina (constituyente normal del DNA) que disminuye la replicación de los virus del herpes zoster al inhibir la *DNA polimerasa* viral sin trastornar notablemente el metabolismo celular normal. Se absorbe satisfactoriamente por el tubo digestivo, alcanza un 50% de concentración en el LCR en relación al plasma y se elimina casi sin cambios

por la orina, por lo que la dosis debe reducirse en la insuficiencia renal. El medicamento disminuye el eritema, alivia el dolor y acelera la curación en un lapso de 7 días. Los efectos colaterales del aciclovir son sensación de quemadura en la piel, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, erupción y reacciones neuropsiquiátricas a altas dosis. Puede producir una nefropatía reversible por cristalización del medicamento en los túbulos renales. Se puede usar en el embarazo si es necesario. Existen presentaciones tópicas, orales y parenterales. La crema dérmica al 5% y la pomada oftálmica al 3% se aplican en la piel y en el saco conjuntival inferior, según el caso, cada 4 horas durante 1 a 2 semanas. En casos moderados se usa el aciclovir a la dosis 800 mg VO 5 veces al día, por 7 a 10 días; se comienza a las 8 am, cada 4 horas, y se puede obviar la dosis de las 4 de la mañana. También puede usarse la presentación en tabletas de 1 g cada 8 horas o dos tabletas de 1 g cada 12 horas, durante 7-10 días. Cuando el herpes es severo con diseminación en la piel y órganos vitales, como encefalitis, o se trata de pacientes con SIDA, se usa el aciclovir a la dosis de 10 a 12 mg/Kg (máximo 800 mg) EV cada 8 horas por 7 a 14 días; en caso de encefalitis herpética se debe mantener hasta por 21 días. La administración endovenosa se debe diluir en 200 ml de solución fisiológica y pasarla en el lapso de una hora; además, mantener una excelente hidratación. El probenecid aumenta la vida media del aciclovir. También se han empleado para el tratamiento del herpes zoster derivados del aciclovir como el valaciclovir, que deja menos neuralgia postherpética, a la dosis de 1 g VO TID por 7 a 10 días, o el famciclovir, 500 mg VO BID por 5 a 7 días. En infecciones por el virus *Varicela zoster* resistente al aciclovir, como pacientes con SIDA o receptores de trasplante de órganos, se ha empleado el foscarnet, 40-60 mg/kg cada 8 horas durante 2 a 4 semanas o hasta que las lesiones lleguen a la fase de costra.

La vacuna del virus vivo atenuado contra la varicela estimula la inmunidad en el adulto y tiene un 50% de efectividad para evitar o modificar el herpes zoster, sobre todo la neuralgia postherpética con una eficacia en este caso del 66%. Se usa a partir de los 12 años de edad a la dosis de 0.5 ml SC. Está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y aquellos con neoplasias malignas hematológicas. Para evitar complicaciones en estos pacientes puede considerarse el empleo de la globulina inmune contra virus *Varicela zoster*, que tiene eficacia cuando se usa en las primeras 48 horas de establecido el herpes zoster.

## ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) pertenece al grupo de los virus herpéticos, un compuesto de DNA que produce en las células del huésped grandes inclusiones intranucleares de situación excéntrica rodeadas de un halo claro con aspecto de “ojo de lechuza” en diferentes órganos como el hígado, pulmones, SNC y riñones. La infección puede cursar en forma asintomática/subclínica o causar un síndrome de mononucleosis en individuos inmunocompetentes, y puede ocurrir una enfermedad diseminada grave en pacientes inmunosuprimidos. Si ocurre durante el embarazo puede dar origen a una infección congénita y los recién nacidos prematuros pueden adquirir la infección por transfusiones. Después de que ocurre la infección aguda e igual que otros herpesvirus sigue un período de latencia; la reactivación y enfermedad clínica puede ocurrir si el paciente llega a ser inmunodeficiente. El virus puede encontrarse indefinidamente en la sangre, leche, saliva, heces, orina, semen y secreciones vaginales, por lo que la transmisión está relacionada con transfusión de hemoderivados, promiscuidad sexual, precarias condiciones sanitarias e inadecuado control del embarazo.

El síndrome de mononucleosis es la manifestación más frecuente en el adulto joven inmunocompetente, el período de incubación es de 20 a 60 días y la enfermedad puede durar de 2 a 6 semanas. Se caracteriza por fiebre prolongada hasta de 40°C, rubefacción, escalofríos, astenia, cefalea, mialgias, hepatoesplenomegalia y erupción morbiliforme. La faringitis exudativa y las linfadenopatías cervicales se presentan en menos de 30% de los pacientes y no hay la presencia de anticuerpos heterófilos en el laboratorio, lo cual ayuda a diferenciarla de la mononucleosis producida por el virus de Epstein-Barr. Las complicaciones más frecuentes son neumonitis, miocarditis, pleuritis, artritis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial y anemia hemolítica.

La infección materna primaria durante el embarazo resulta en infección fetal en 50% de los casos y en el 10% de ellos ocurren defectos estructurales. El recién nacido se presenta con petequias, ictericia, hepatoesplenomegalia, microcefalia con calcificaciones cerebrales, retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad, sordera y coriorretinitis. La infección en el período neonatal se presenta en recién nacidos prematuros que reciben transfusiones, y clínicamente, los pacientes presentan color grisáceo en la piel, hipotensión y SDRA.

Si la inmunidad mediada por linfocitos T del huésped se altera por enfermedades (linfoma o SIDA) o por iatrogenia (trasplante de órganos o

uso de drogas inmunosupresoras), el CMV se reactiva y causa gran variedad de manifestaciones clínicas como fiebre, hepatitis, neumonitis y rechazo del órgano trasplantado. El laboratorio, en la fase aguda de la enfermedad revela linfocitos atípicos (> del 10%) en la sangre periférica (linfocitos T CD8+ activados), leucopenia o leucocitosis, elevación de las aminotransferasas, trombocitopenia y hiperbilirrubinemia, y la serología revela un aumento de la IgM. La investigación con PCR se correlaciona bien con los resultados del cultivo.

La infección en el paciente inmunosuprimido, por ejemplo, en el SIDA, ocurre cuando los linfocitos CD4+ en sangre periférica están por debajo de 100 mm<sup>3</sup>. Puede cursar con fiebre, leucopenia, hepatitis, colangitis esclerosante, neumonitis (Rx de tórax con infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares), úlcera esofágica, gastritis, colitis y coriorretinitis con hemorragias perivasculares y exudados que conducen a la amaurosis progresiva. En el SNC puede ocurrir una encefalitis con demencia progresiva o una ventriculoencefalitis caracterizada por lesión de pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo e hidrocefalia, además de una polirradiculoneuropatía progresiva y mielitis transversa. En la fase aguda se elevan las IgM determinadas por ELISA, hemaglutinación indirecta o inmunofluorescencia. La biopsia de los órganos comprometidos revela grandes cuerpos intranucleares y de inclusión citoplasmática.

El tratamiento de elección es el ganciclovir, un derivado de la guanosina, que es metabolizado a ganciclovir trifosfato, el cual inhibe la *DNA polimerasa* del virus. Puede producir granulocitopenia y, menos frecuentemente, insuficiencia renal. La dosis es de 5 mg/kg EV en una infusión a pasar en una hora cada 12 horas por 14 a 21 días; como terapia de mantenimiento se indica ganciclovir, 5 mg/día EV o 3 g/día VO. También puede indicarse como terapia de mantenimiento valganciclovir (una prodroga de ganciclovir), 900 mg VO cada 12 horas por 14-21 días; y de mantenimiento, 900 mg VO/día. Una alternativa de tratamiento es el foscarnet, inhibidor de la *DNA polimerasa* del CMV, que se usa en caso de resistencia o intolerancia al ganciclovir. Los efectos adversos son insuficiencia renal, anemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, y la dosis recomendada es 60 mg/kg EV cada 8 horas o 90 mg/kg EV cada 12 horas y de mantenimiento 90-120 mg/kg/día EV. Un tercer medicamento que puede ser administrado en casos seleccionados es el cidofovir, un nucleótido análogo de la citosina que tiene una buena actividad antiviral contra CMV; como efecto colateral produce una degeneración irreversible de las células del túbulo contorneado proximal,

con la consiguiente falla renal y necesidad de diálisis; por tanto, es conveniente prevenir esta complicación, previo a la administración del cidofovir, con una buena hidratación con solución salina y el uso de probenecid, 2 g VO. Tiene la ventaja de poseer una vida media larga y por eso puede administrarse 5 mg/kg/ EV una vez a la semana por 2 semanas, y luego, una vez cada 2 semanas. La neumonitis intersticial por CMV requiere combinación de ganciclovir con globulina hiperinmune contra CMV. Las complicaciones neurológicas por CMV deben ser tratadas con combinación de ganciclovir y foscarnet. La terapia de mantenimiento se prolonga hasta que ocurra la mejoría clínica, la reconstitución inmunológica y la discontinuación de la terapia inmunosupresora en pacientes con cáncer o que hayan sido trasplantados.

## REFERENCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Measls, in Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases, 28<sup>th</sup> ed, LK Pickering et al (eds), Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2009, pp 444-455.
- ARVIN A. AGING, IMMUNITY AND THE VARICELLA-ZOSTER VIRUS. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2266.
- BEIGEL J, FARRAR J, HANA, HAYDEN F, HYER F, DE JONG F, ET AL. Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1374-1385.
- DAWOOD F, JAIN S, FINELLY L, SHAW M, LINDSTROM S, GARTEN R, ET AL. Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2605-2615.
- GNANN JW, WHITLEY RJ. Herpes zoster. *New Engl J Med.* 2002; 347: 340.
- GUZMAN M, KOURI G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Lesson and challenges. *J Clin Virol.* 2003; 27:1-13.
- HVIID A. MUMPS. *Lancet.* 2008; 371: 932.
- JEFFERSON T. Neuroamidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: Systematic review and meta-analyses. *Br Med J.* 2009; 339: b5106.

- KAWAI N, IKEMATSU H, HIROTSU N, ET AL. Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1828-1835.
- KIMBERLIN D, WHITLEY R. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1338.
- MANUAL DE VACUNAS DE LATINOAMÉRICA. Asociación Panamericana de Infectología. S.L.I.P.R.R Donnelley Moore. 2005.
- MONATH T. Yellow fever: An update. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1: 11-20.
- RUBELLA, MODULE 11, in the immunological bases for immunization series. Geneva, WHO. 2009. (<http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596848/en/index.html>).
- TORRES-MADRIZ G, BOUCHER HW. Perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid organ-transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:702.
- WREGHITT T, TEARE E, SULE O ET AL. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1603-1606.

## MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

*José R. Cedeño Morales*

Popularmente, la mononucleosis ha sido denominada “enfermedad del beso” debido a su mayor transmisibilidad por contacto bucal, nombre que podría ocasionar suspicacia y situaciones de conflicto, particularmente a personas jóvenes, en quienes es más prevalente, de manera que cualquier exposición con secreciones orofaríngeas, directa o indirectamente, puede servir de contagio. Su nombre obedece al predominio de células mononucleares en la sangre periférica, particularmente de linfocitos. Debido a que el virus *Epstein Barr* (VEB), un miembro de la familia *Herpesviridae*, es el principal responsable etiológico (90%), prácticamente se ha considerado como si fuera el único; sin embargo, también son agentes causales el citomegalovirus CMV (5-10%), virus (inmunodeficiencia humana, rubéola, hepatitis), *Toxoplasma gondii* y *Bartonella henselae* (responsable de la enfermedad por arañazo de gato). Es importante destacar que la mononucleosis infecciosa es una de las presentaciones agudas de la infección por VEB; en efecto, puede manifestarse de muchas formas y maneras, que es lo esperado por un agente proliferador de linfocitos B que desencadena una tremenda activación policlonal de anticuerpos.

En la mononucleosis, entidad frecuente, su alto número de pruebas falsas positivas ha sobrestimado su real incidencia. En este sentido es importante alertar al médico para no convertirla en el *saco de explicación* de cualquier molestia o cuadro febril. Por eso es oportuno recordar la definición de síndrome (síntomas y signos), que aunque simplista pretende enfatizar en la importancia de no basar diagnósticos exclusivamente en exámenes de laboratorio. Crear falsas epidemias genera obvias consecuencias de incertidumbre, temor y gastos innecesarios.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de mononucleosis infecciosa tiene un período de incubación de 4 a 6 semanas. Se manifiesta clínicamente con fiebre, malestar general, cefalea,

debilidad (fatiga) y, frecuentemente, odinofagia, aunque puede ser asintomática u oligosintomática, particularmente en niños. Los signos más frecuentes son amigdalitis hipertrófica exudativa, linfadenopatías dolorosas laterocervicales o generalizadas, esplenomegalia, hepatomegalia, exantema morbiliforme o papuloso (tonco y brazos), eritema nudoso y eritema multiforme. Curiosamente, algunos pacientes desarrollan un exantema maculoso con el uso de la ampicilina. La enfermedad se puede complicar con ruptura esplénica, trastornos hematológicos (anemia hemolítica Coombs positiva, trombocitopenia y anemia aplásica), enfermedades neurológicas como síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis transversa, meningitis (el LCR puede contener linfocitos atípicos), miocarditis aguda y hepatitis aguda. La mononucleosis infecciosa se asocia a una variedad de entidades crónicas como enfermedad linfoproliferativa asociada al cromosoma X, infección crónica activa por *Epstein Barr* y leucoplasia bucal peluda (en pacientes con SIDA), además de al linfoma de Burkitt, linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), cáncer nasofaríngeo y cáncer gástrico.

En vista de que *Streptococcus pyogenes* es un agente común de faringitis, médicamente tratable, es importante descartarlo con la determinación del ASLO o el cultivo del exudado faríngeo. Recordemos que un 30% de los pacientes con mononucleosis infecciosa tiene estreptococo como portador, lo que hace necesario interpretarlo con cautela. La coloración de Gram puede diferenciar la colonización e infección por bacterias (presencia de neutrófilos polimorfonucleares). También la VSG sirve de ayuda porque se encuentra elevada en la mononucleosis y normal en faringitis estreptocócica.

## DIAGNÓSTICO

Las bases fundamentales son la presunción clínica y la fórmula leucocitaria. Una leucocitosis con predominio de linfocitos (igual o mayor del 50%) con un 10% de linfocitos atípicos hace el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. Lamentablemente, un porcentaje importante de pacientes no presenta atipia linfocitaria. La proliferación linfocítica B en esta enfermedad genera una gran producción de anticuerpos no exclusivamente contra antígenos humanos, sino que algunos de ellos reaccionan contra otras especies como glóbulos rojos de carnero o de caballo, característica que originó la prueba de laboratorio conocida como “anticuerpos heterófilos”. Esta prueba, generalmente se hace positiva entre una a dos semanas de la infección, pero puede tardar hasta 6 semanas. Permite

clasificar al síndrome de mononucleosis infecciosa en dos tipos, heterófilos positivos y heterófilos negativos. El primero se considera casi patognomónico de infección por el virus *Epstein Barr*, mientras que el segundo comprende otras causas (citomegalovirus) e, inclusive, la misma infección por *Epstein Barr*. La respuesta de anticuerpos no específicos incluye otros como el factor reumatoide, AAN,

La determinación de anticuerpos heterófilos ha sido por mucho tiempo uno de los exámenes obligados en el diagnóstico de mononucleosis (alta especificidad, menor costo y rapidez del procesamiento); en efecto, las pruebas comercialmente conocidas como monolax (Biokit), monospot (Meridian) y monolex (Trinity) fueron muy populares; lamentablemente, hoy día no se procesan en muchos laboratorios. La creencia de que técnicas más nuevas son equivalentemente mejores y la presión del mercadeo, han sido determinantes a favor de las pruebas específicas actuales, a pesar de que estudios comparativos han demostrado que la medición de anticuerpos heterófilos, tiene no solo mayor especificidad, sino mejores valores predictivos, excepto en niños menores de 2 años, en quienes frecuentemente es negativo. Cuando las pruebas de anticuerpos heterófilos son negativas y se sospecha aun de mononucleosis infecciosa por virus *Epstein Barr*, se procede a la determinación de anticuerpos anticápsida viral (ACV) y antiantígeno nuclear de *Epstein Barr* (ANEB). En infección aguda, el primero se hace reactivo, mientras que en el periodo de convalecencia e infección pasada, el anti-ANEB resulta positivo. La IgM anticápsida viral permanece positiva por 3 meses, pero la IgG anticápsida se mantiene elevada de por vida. La serorreactividad anticápsida puede resultar falsa positiva con otros virus como el tipo herpes, CMV e, inclusive, *Toxoplasma*. También hay disponible otra prueba denominada antiantígeno temprano de *Epstein Barr*; pero realmente no es necesaria para el diagnóstico de la enfermedad. Al igual que los anticuerpos heterófilos, los anti-*Epstein Barr* pueden ser negativos en niños menores de 2 años.

Aunque la biopsia de ganglios linfáticos puede mostrar un patrón histológico sugestivo de infección por virus *Epstein Barr*, no se utiliza como parte de los estudios confirmatorios. Sin embargo podría usarse cuando hay linfadenopatías sospechosas de malignidad. Si se ha descartado definitivamente la infección por *Epstein Barr* habrá que investigar cada uno de los otros agentes causales antes mencionados, sobre todo aquellos que requieren tratamiento médico y observación cuidadosa como el virus de la inmunodeficiencia humana, y más aun, porque las pruebas serológicas habituales pueden ser negativas durante el transcurso de la

infección retroviral aguda, circunstancia que obliga a hacer ciertos exámenes como el antígeno P24 o el conteo viral plasmático, este último muy sensible, ya que generalmente reporta cuentas virales sumamente altas. Asimismo es importante insistir en ello desde el punto de vista etiológico y particularmente en mujeres embarazadas debido al riesgo de consecuencias graves en el feto, especialmente la toxoplasmosis, rubéola y citomegalovirus, así como también en pacientes inmunosuprimidos, quienes ameritan tratamiento específico para *T. gondii* o CMV.

## TRATAMIENTO

Lo fundamental en el manejo del síndrome de mononucleosis infecciosa son las medidas generales como reposo y analgésicos según la necesidad. No se justifica reposo absoluto basado exclusivamente en una prueba serológica positiva, así que tal indicación obedece solo a síntomas y signos bien definidos como fatiga incapacitante, esplenomegalia, hipertrofia amigdalar severa u otras complicaciones. Tampoco hay que indicar tratamiento farmacológico en pacientes con linfadenopatías y moderados síntomas constitucionales, muy comunes en la práctica diaria. Esos pacientes son a menudo objeto de tratamientos innecesarios presionados por el enfermo, la familia y el “amable” consentimiento del médico. Aunque aciclovir y ganciclovir reducen la carga viral por VEB, no se ha demostrado su efectividad desde el punto de vista clínico. La prednisona, 40-60 mg VO por dos a tres días, con reducción gradual en una o dos semanas, se usa en agrandamiento exagerado de amígdalas y obstrucción inminente de las vías respiratorias, así como también en otras manifestaciones de esta infección como anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia grave, miocarditis y compromiso del SNC (meningitis y encefalitis), además del tratamiento particular que requieren otras complicaciones agudas y crónicas como hepatitis fulminante, linfocitosis hemofagocítica, leucemia, linfoma, cáncer (nasofaríngeo, gástrico).

## REFERENCIAS

- CEDEÑO-MORALES JR, NOVOA-MONTERO D. Diagnóstico de laboratorio en el síndrome de mononucleosis infecciosa. *Med Intern.* 1985; 1:205-214.
- COHEN JI ET AL. Epstein-Barr virus infection. *New Engl J Med.* 2000; 343: 481.

- 
- GLASER SL, LIN RJ, STEWART SL, ET AL. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*. 1997; 70:375-382.
- LUZURIAGA K, SULLIVAN JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(21):1993-2000.
- MACSWEEN KF, CRAWFORD DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:131-40.
- M LINDERHOLM, J BOMAN, P JUTO, AND A LINDE. Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 259-261.
- OKANO M, GROSS TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci*. 2012; 343(6):483-9.
- RIMSZA ME, KIRK GM. Common Medical Problems of the College Student. *Pediatric Clin N Am* 2005; 52:9-24.



## PARASITOSIS INTESTINAL

Ana Piña Bueno  
Olga Vivas

### INTRODUCCIÓN

La parasitosis intestinal se refiere a la presencia de parásitos en el tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino, bien como comensales (infestación), como invasores (infección) o como ambos a la vez. Son producidos por protozoarios (unicelulares) o metazoarios (pluricelulares). Los protozoarios se agrupan como flagelados (*Giardia lamblia* y *Dientamoeba fragilis*), ameboides (*Entamoeba histolytica*), ciliados (*Balantidium coli*), formadores de esporas (*Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Septata intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*) y otros (*Blastocystis hominis*). Los metazoarios, denominados helmintos, se clasifican en platelmintos (gusanos planos) y nematelmintos (gusanos cilíndricos). Los platelmintos intestinales son parásitos acintados (céstodos) hermafroditas y están divididos en segmentos (o proglótides); los más comunes son *Taenia solium*, *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana*. Los nematelmintos (nematodos) están cubiertos por una cutícula gruesa y poseen órganos sexuales diferenciados (dioicos). Los representantes de este grupo son *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* y *Strongyloides stercoralis*. La mayoría de estas parasitosis son cosmopolitas y se distribuyen con más frecuencia en las zonas tropicales, fundamentalmente en las poblaciones rurales, en donde las condiciones socioeconómicas son deficientes e inversamente proporcionales a la educación sanitaria de los países. La vía de contagio, en la mayoría de los casos, es la fecal-oral y afecta notablemente las edades preescolar y escolar por razones de hábitos higiénicos (falta de lavado de manos, geofagia y juegos en suelos contaminados). Sin embargo, oxiuriasis y giardiasis también son muy frecuentes en zonas templadas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchas veces, el parásito es bien tolerado por el organismo, sobre todo en el adulto, pero con frecuencia causa trastornos digestivos como cólicos abdominales, flatulencia, meteorismo, diarrea y síntomas generales (astenia, anorexia, cefalea, pérdida de peso, retardo psíquico y físico, irritabilidad e insomnio). Los pacientes con hipogammaglobulinemia o SIDA desarrollan formas graves y refractarias de infección por *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y helmintos.

Es conocida la aparición de síntomas y signos respiratorios como tos, disnea, dolor retroesternal, sibilantes, crepitantes y consolidación pulmonar acompañados de fiebre, además de urticaria y eosinofilia; eso constituye el denominado síndrome de Löeffler, ocasionado por el ciclo pulmonar de los nemátodos *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* y *Strongyloides stercoralis*.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las parasitosis intestinales se logra generalmente con la demostración del huevo, quiste o parásito adulto en el examen de heces (recordemos que la infestación con machos no se demuestra en las heces). A veces es necesario tomar al menos tres muestras y emplear procedimientos especiales para el diagnóstico como concentración de heces (Kato), aspiración del contenido duodenal o biopsia de la mucosa intestinal para detectar *Giardia*, *Strongyloides* o *Cryptosporidium*, así como también la aplicación del método de Graham, que consiste en tomar muestras de la región perianal con una cinta transparente adhesiva (en la mañana, antes de que el paciente defeque) y depositarla en el portaobjetos, método este útil para demostrar huevos de oxiuros y tenias. Exámenes como recuento blanco pueden revelar leucocitosis y eosinofilia. La mayor eosinofilia ocurre cuando las larvas de nemátodos (*ascaris* y otros) atraviesan los alvéolos pulmonares para migrar a través de las vías respiratorias al tubo digestivo.

## TRATAMIENTO

Es importante resaltar que para la prevención de las helmintiasis es necesario insistir en las medidas higiénicas (lavado de manos, enjuague de los alimentos crudos, uso de calzado y adecuada eliminación de excretas). El tratamiento

farmacológico debe incluir los medicamentos menos tóxicos, de más fácil manejo y mayor espectro, y se deben repetir según el grado de infestación y la respuesta del paciente. Veamos a continuación los medicamentos utilizados y afecciones más frecuentes.

## MEDICAMENTOS CONTRA PROTOZOARIOS

**Nitroimidazoles.** Tienen un efecto trofozoitocida relacionado con la reducción del grupo nitro y formación de radicales libres (OH), los cuales alteran macromoléculas, en especial el ADN. Son altamente efectivos contra giardiasis y amibiasis (intestinal y extraintestinal). Todos los nitroimidazoles son capaces de ocasionar, en mayor o menor grado, hiporexia, náuseas, vómitos y sabor metálico, además del efecto disulfiram con la ingesta de alcohol. En este grupo se incluye metronidazol (2-metil-5-nitroimidazol), el más antiguo y utilizado de todos, tinidazol (1-sulfónico-2-metil-5-nitroimidazol) y secnidazol (1-propanol-2-metil-5-nitroimidazol), todos ellos equivalentemente activos contra estos protozoarios y con una vida media más larga, por lo que se pueden indicar en una sola toma diaria.

**Furazolidona.** Es un nitrofurano que interviene en la síntesis de la pared del parásito. Produce reacciones de hipersensibilidad, náuseas, vómitos y efecto disulfiram. Es útil en el tratamiento de la giardiasis.

**Paromomicina.** Aminoglucósido relacionado con la neomicina y kanamicina, es pobremente absorbido por el tracto gastrointestinal, en donde alcanza altas concentraciones. Es efectiva en la amibiasis intestinal aguda y crónica (quística), no en la extraintestinal y actúa por inhibición de la síntesis de proteína al unirse a los ribosomas.

**Emetina y dehidroemetina.** Son derivados de la ipecacuana que inhiben la síntesis proteica y el ADN de los trofozoitos de la ameba histolítica en el ámbito tisular (intestinal y extraintestinal); no es activa contra trofozoitos en la luz intestinal ni las formas quísticas. Ha sido reemplazada por los imidazoles debido a la necesidad de uso parenteral y a sus efectos tóxicos, especialmente cardiovasculares (hipotensión arterial, dolor precordial, aplanamiento de onda T, alargamiento del QT, arritmias y miocarditis fatal) y otros (neuropatía periférica, náuseas, vómitos y diarrea).

**Nitazoxanida.** Es un derivado de la sialicilamida (hidroxi-bencil-amida) que interfiere con la enzima *piruvato ferredoxina oxidoreductasa* (PFOR),

dependiente de la reacción de transferencia de electrones, la cual es esencial en el metabolismo energético de protozoarios anaeróbicos. Así, inhibe el crecimiento de trofozoitos de *Giardia lamblia* y *E. histolytica*, además de esporozoitos y ooquistes de *Cryptosporidium parvum*. Es capaz de inhibir la polimerización de tubulina de los helmintos, por lo cual es un antiparasitario de amplio espectro. El medicamento es bien tolerado pero no debe ser administrado durante el embarazo o la lactancia.

**Hidroxiquinolinas halogenadas.** Son derivados quinolínicos que no se absorben en el intestino, en donde logran niveles elevados. Actúa sobre la forma quística de la amiba, supuestamente mediante quelación de iones ferrosos necesario para el parásito. El prototipo es la diyodo-hidroxiquinolina.

**Dicloroacetamidas.** Amebicidas lumbinales quísticos, entre los que se encuentran furoato de diloxanida, teclozan y otros. Probablemente, su acción se deba a la interferencia con fosfolípidos en la pared de los quistes. Se han descrito pocos efectos colaterales, principalmente digestivos, deben tomarse con las comidas y no se recomiendan en niños ni embarazadas.

## GIARDIASIS

Es producida por *Giardia lamblia*, protozoario que en el estado de trofozoito es de aspecto piriforme, mide alrededor de 14  $\mu$ , y en su forma quística, 10  $\mu$ . Se localiza fundamentalmente en el duodeno y el yeyuno superior. Es expulsado por las heces pero es la forma quística la que sobrevive por varios días. El parásito se reproduce asexualmente, por división binaria; los trofozoitos hijos se quedan adosados al intestino o son expulsados al exterior; el enquistamiento se produce cuando las heces se deshidratan en su tránsito al exterior. Es frecuente observar diarrea con moco de curso agudo o crónico y dolor en el epigastrio. En casos severos puede producir un síndrome de malabsorción, posiblemente por acción de los trofozoitos en la pared intestinal, en donde actúa como barrera para la absorción de grasas y nutrientes (esteatorrea). A veces es difícil observar los quistes en las heces, por lo que se recurre al estudio del contenido duodenal. El tratamiento consiste en cualquiera de las siguientes alternativas:

1. Metronidazol: 250 a 500 mg VO TID por 5 días
2. Tinidazol o secnidazol: 2 g VO dosis única
3. Nitazoxanida: 500 mg VO BID por 3 días

4. Paromomicina: 25-35 mg/kg/día VO dividida en tres dosis durante 5-10 días. Se puede usar en mujeres embarazadas
5. En casos refractarios se puede usar teclozan 0.5 g VO cada 8 horas por 3 dosis, o metronidazol, 750 mg VO TID, más quinacrina (alcaloide derivado de la quinina y acridina); 100 mg VO TID durante 3 semanas o furazolidona, 100 mg QID durante 7 días.

## AMIBIASIS INTESTINAL

Es una infección del intestino grueso producida por *Entamoeba histolytica*. La enfermedad se transmite generalmente por los portadores asintomáticos que propagan los quistes directamente de persona a persona por los malos hábitos higiénicos, especialmente por manipulación de alimentos; sin embargo, la propagación también ocurre mediante el agua, los alimentos y las moscas, a veces en forma de epidemia. Los quistes maduros tetranucleados, al ser ingeridos llegan a la válvula ileocecal, en donde se desenquistan y emerge una amiba metaquistica tetranucleada, la cual, rápidamente se multiplica y da origen a 8 amibas pequeñas que constituyen la forma minuta, comensal y no patógena del parásito. Esta puede tener dos destinos: la formación de prequistes y, luego, de quistes, que son expulsados por las heces al medio ambiente, o bien la invasión de la pared intestinal, en donde se convierten en la forma magna, patógena que produce las lesiones características de la disentería amibiana aguda. La forma magna no se convierte en forma minuta ni se enquista, y al ser expulsada por las heces degenera y muere. La enfermedad puede presentarse bajo la forma de portadores sanos (albergan en el intestino la amiba minuta o sus quistes), cuadros diarreicos crónicos o disentería fulminante.

En la mucosa del colon, la amiba produce una lesión pequeña y por debajo de ella (submucosa y muscular) una necrosis más extensa, constituyendo la típica lesión en “botón de camisa” o “matraz”. Estas úlceras alternan con mucosa normal. Los sitios más comprometidos, en orden de frecuencia, son ciego, colon ascendente, recto, sigmoides, apéndice e ileon terminal. En el ciego y sigmoides, la infección crónica puede conducir a la formación de grandes masas con tejido de granulación, o “amebomas”. Se pueden observar cuadros clínicos variados:

1. *Forma asintomática*. Es la más frecuente e importante desde el punto de vista epidemiológico, ya que los portadores sanos perpetúan la enfermedad en la población a través de los quistes. La forma minuta vive en el intestino grueso como comensal

y se alimenta de bacterias y detritus hasta que en un momento determinado adquiere virulencia, muta a la forma patógena y puede invadir la mucosa del colon.

2. *Disentería amibiana*. Es la forma menos frecuente de la amibiasis intestinal y se caracteriza por el cuadro clásico de colitis amibiana disentérica. Comienza súbitamente con escalofríos, febrícula, malestar general, cólicos abdominales, flatulencia, deposiciones mucosanguinolentas, pujo y tenesmo rectal. El examen físico revela dolor en las fosas ilíacas y una “cuerda” cólica dolorosa.
3. *Amibiasis intestinal crónica*: Se caracteriza por cuadros de diarrea crónica, pastosa o líquida, a veces con moco y sangre, que alterna con períodos de relativa normalidad o constipación, y concomitantemente, dolores abdominales vagos y difusos, meteorismo, intolerancia alimentaria y anorexia.

El diagnóstico de la amibiasis intestinal se logra con la demostración de los trofozoitos o quistes en las heces y material histológico obtenido por rectosigmoidoscopia. Se usa la observación directa del material con las coloraciones de lugol o hematoxilina eosina férrica o los métodos de concentración. Las pruebas inmunológicas y la hemaglutinación indirecta cuantitativa son útiles en la amibiasis extraintestinal.

El tratamiento consiste en medidas generales como hidratación con solución salina y complemento de potasio, analgésicos y dieta rica en proteínas blandas y de poco residuo. El tratamiento farmacológico de la amibiasis depende de la forma clínica.

1. *Portador asintomático*. Individuo que elimina quistes de *E. histolytica* en sus heces pero no presenta síntomas. Debe recibir paromomicina, 25-35 mg/kg/día, VO, dividida en tres dosis al día durante 7 días, o diiodohidroxiquinoleína, 650 mg VO tres veces al día durante 20 días. Como alternativa se puede usar furoato de diloxanida, 500 mg VO TID durante 10 días.
2. *Colitis amibiana*. Paciente con diarrea y/o disentería. El tratamiento se hace a base de metronidazol, 500-750 mg VO TID durante 7-10 días, o tinidazol o secnidazol, 2 g VO en una dosis diaria durante 3 días. La nitazoxanida, 500 mg VO BID durante 3 días también es efectiva. Si por alguna razón fuera necesaria la emetina, la dosis es de 1 mg/kg IM por 5 a 7 días, o dehidroemetina a 1.5 mg/kg por igual tiempo. Una vez cumplidos cualesquiera de estos medicamentos debe seguirse con una agente quisticida, bien paromomicina

o diyodohidroxiquinoleína, en las dosis mencionadas para el portador asintomático.

## MEDICAMENTOS CONTRA HELMINTOS

**Benzimidazoles.** Son un grupo de fármacos químicamente relacionados que comparten similar mecanismo de acción: inhiben la polimerización microtubular, reducen la captación de glucosa (llevan a la depleción endógena de los depósitos de glucógeno) y desacoplan la fosforilación oxidativa. Además, tiene un efecto ovicida para los huevos de nemátodos (ascaris y tricocéfalos).

1. *Tiabendazol.* Es el primero de los benzimidazoles y solo se absorbe del 5 al 10% en el tubo digestivo. Los efectos colaterales son mareos, tinnitus, alucinaciones, eritema multiforme, parestesias, cefalea, ictericia colestásica y aumento de las enzimas hepáticas. Es uno de los antiparasitarios de elección para *Strongyloides*, aunque por sus efectos tóxicos ha sido desplazado por la ivermectina y otros benzimidazoles.
2. *Mebendazol.* Sus efectos colaterales son dolor abdominal, diarrea, cefalea y mareo; por ser teratogénico en ratas no se recomienda en mujeres embarazadas. Tiene una efectividad de alrededor del 95% contra oxiuros, tricocéfalos y tenias, razón por la cual es útil en caso de poliparasitosis.
3. *Albendazol.* Disminuye la producción de ATP, lo cual causa depleción energética, inmovilización y muerte. Sus efectos colaterales son semejantes al mebendazol y puede producir hepatitis. Es útil contra ascaris, oxiuro, *Strongyloides* y tenias, por lo que también se emplea en casos de poliparasitosis. Se indica en una sola dosis diaria.
4. *Flubendazol.* Derivado fluorado del mebendazol (fluoromebendazol) que también se emplea en dosis única. Produce pocas reacciones colaterales, mayormente digestivas.

**Piperazina.** Amina cíclica secundaria que induce parálisis en el parásito por su efecto anticolinérgico, lo cual permite su expulsión. Los efectos secundarios son vértigo, urticaria, trastornos gastrointestinales, diarrea y debilidad muscular hasta la paresia. Se puede usar en el embarazo y es de elección contra la infestación masiva por áscaris.

**Pamoato de pirantel.** Es un derivado pirimidínico que actúa como un agonista colinérgico directo por inhibición de la *colinesterasa* y produce

despolarización y contractura en la musculatura del parásito. Por tener un mecanismo de acción antagónica a la piperazina, estos no se deben mezclar. Los efectos colaterales son molestias abdominales, náuseas y mareos. Se puede usar en el embarazo y es útil contra el oxiuro pero no contra tricocéfalos.

**Hidroxinaftoato de befenio.** Es un derivado del amonio cuaternario que tiene un mecanismo de acción semejante a la acetilcolina, lo que produce una parálisis muscular en el parásito. Los efectos colaterales son náuseas y vómitos. Es útil contra el necátor.

**Pamoato de pirvinio.** Colorante del grupo de las cianinas que inhibe la captación de glucosa por el parásito. Colorea las heces de rojo y produce náuseas, vómitos, diarreas y reacciones cutáneas de fotosensibilidad. Usualmente es indicado para oxiuriasis.

**Praziquantel.** Es un derivado heterocíclico pirazino-isoquinolino de amplio espectro antihelmíntico para céstodos y tremátodos. Aumenta la permeabilidad de la membrana del parásito, resulta en pérdida del calcio intracelular y, como consecuencia, parálisis espástica de la musculatura. Se absorbe rápidamente por el tubo digestivo; atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza excelentes concentraciones en el LCR y el tejido cerebral, además de tener buenas concentraciones en el hígado, bilis y músculo estriado. Como efectos colaterales puede producir mareo, letargo, fiebre, prurito, urticaria, dolor abdominal y diarrea. Es útil contra la teniasis y la himenolepiasis. No se puede usar en el embarazo.

**Niclosamida.** Es una dicloro-nitrosalicilamida que produce necrosis de la cabeza (escólex) y de los segmentos adyacentes. Los efectos colaterales más notables son fiebre, malestar general, dolor abdominal, prurito y mareo. Es efectivo contra las tenias *T. saginata*, *T. solium*, *Difilobotrium latum* e *Hymenolepis nana*. Las tabletas se mastican y tragan con poca agua en una sola toma. Dada la efectividad del praziquantel, ha sido reemplazada por este.

**Levamisol.** Es un derivado sintético del imidazotiazol con acción inmunomoduladora y antihelmíntica; provoca la contracción de los nemátodos seguida de una parálisis permanente por bloqueo neuromuscular. Los efectos colaterales más frecuentes son náuseas, vómitos, cefalea, mareos, insomnio y confusión, además de agranulocitosis reversible y eritema cutáneo. Es efectivo contra los áscaris.

**Ivermectina.** Derivado de la vermectina que produce una parálisis tónica del parásito al inhibir la transmisión neuromuscular mediante liberación de ácido gamma-amino-butiúrico, probablemente como consecuencia del aumento de la permeabilidad al ion cloro. Sus efectos colaterales son letargia, ataxia, temblor, midriasis e hipotensión arterial. Es útil contra ascariidiasis, tricocefalosis, oxiuriasis y estroñgiloidiasis.

## ASCARIDIASIS

Es producida por *Ascaris lumbricoides*, el nemátodo más grande y común que parasita al hombre. Habita en el intestino delgado y mide alrededor de 20 a 40 cm. Los huevos fecundados, al encontrar un suelo en condiciones favorables, aproximadamente al cabo de 3 semanas se hacen infestantes. Al ingerirse el huevo, este se rompe en el duodeno, libera una larva que atraviesa la pared del intestino, llega al hígado por la vena porta y luego a los pulmones; de allí asciende por los bronquios y entra de nuevo al tubo digestivo para hacerse adulto. La ascariidiasis presenta una fase pulmonar y otra intestinal.

*Fase pulmonar.* La larva, en su paso por los pulmones, produce una reacción inflamatoria denominada “neumonía eosinofílica” o síndrome de Löfller.

*Fase intestinal.* Puede producir síntomas de la esfera digestiva. Cuando es masiva ocasiona expulsiones del parásito por la boca y fosas nasales y, a veces, ictericia obstructiva, pancreatitis y abscesos hepáticos por invasión de los conductos biliares. En el niño, en ocasiones, causa obstrucción intestinal, perforación y volvulus.

El tratamiento de la ascariidiasis puede ser con cualquiera de los siguientes medicamentos:

1. Albendazol. Es la droga de elección, 400 mg VO diarios en una sola toma
2. Mebendazol: 100 mg BID VO durante 3 días o 500 mg VO en una sola toma. Se puede repetir a los 15 días
3. Piperazina: 3,5-4,5 g VO en una sola dosis. Se puede repetir a los 15 días si es necesario
4. Pamoato de pirantel: 10 mg/kg en una sola toma, dosis máxima 1 g y repetirlo a las dos semanas. Se puede indicar durante el embarazo
5. Levamisol: 150 mg VO STAT en adultos
6. Ivermectina: 150-200 mcg/kg en una sola dosis
7. Nitazoxanida: 500 mg VO BID durante 3 días.

## OXIURIASIS

Es producida por *Enterobius vermicularis*, que habita en el intestino grueso del hombre, especialmente en el ciego. La hembra tiene un tamaño promedio de 10 mm y el macho 3 mm. En horas de la noche, la hembra emigra a las márgenes del ano, en donde lleva a cabo la oviposición. Los huevos ya embrionados se hacen infestantes en pocas horas, de ahí que sea frecuente la autoinfestación por migración de la larva hacia el colon o al llevarse las manos a la boca después de manipularse las áreas perianales. Se transmite directamente de persona a persona, a diferencia de otros nemátodos (*Ascaris*, *Necator* y *Ancylostoma*) que requieren una fase de desarrollo en el medio ambiente, de manera que es frecuente la infestación de la familia por aspiración y deglución de los huevos depositados en ropas de cama. Al llegar los huevos al duodeno, se rompen y emergen las larvas que luego se ubican en el colon, en donde se hacen adultos. No hay una fase de migración tisular. El síntoma principal es el prurito, el tenesmo rectal a predominio nocturno y una lesión eczematosa perianal, además de trastornos sistémicos. En las mujeres puede ocurrir una vulvovaginitis.

El tratamiento puede ser a base de mebendazol o pamoato de pirantel, a igual dosis que en la ascariasis. El albendazol se usa a la dosis de 400 mg VO diarios en una sola toma y repetir en 2 semanas y el pamoato de pirvinio a la dosis de 5 mg Kg VO diarios por 3 días. Es importante la investigación y el tratamiento de los miembros de la familia más cercanos e insistir en el aseo personal, el corte de uñas y la limpieza subungueal.

## TRICOCEFALOSIS

Es producida por *Trichuris trichiura*, parásito con forma de látigo. Habita en el intestino grueso, especialmente en el ciego, y mide de 3 a 5 cm. Los huevos fecundados tardan alrededor de 3 semanas para hacerse infestantes, y al ser ingeridos se rompen en el intestino delgado y las larvas emigran al colon. No hay una fase de migración tisular. Cursa con trastornos digestivos como diarrea crónica, cuadros disenteriformes, tenesmo y prolapso rectal (especialmente en niños). Se pueden perder 0.005 ml de sangre por parásito, lo cual lleva a una anemia microcítica hipocrómica. El tratamiento consiste en albendazol: 400 mg OD por 3 días; o ivermectina: 200 mcg/kg/día VO durante 3 días. Como alternativas puede usarse mebendazol y pamoato de pirantel, igual que en la ascariasis. Se recomienda además una dieta hiperproteica y sulfato ferroso.

## NECATORIASIS (UNCINARIASIS)

Es producida por *Necator americanus* (uncinaria tropical del hemisferio occidental) y el *Ancylostoma duodenale*. Tiene una longitud de 7 a 13 mm y habita en el intestino delgado, en donde son fecundados sus huevos, que al ser expulsados en las heces y encontrar un medio ambiente adecuado dan origen a una larva rabditoide de vida libre. Estas crecen y se transforman en larvas filariformes infestantes, viables en la tierra por varias semanas. La larva penetra por la piel, generalmente de los pies, y por vía sanguínea llega al pulmón, atraviesa la membrana alveolo capilar, pasa al árbol respiratorio, de allí es deglutida y se localiza en su hábitat natural: el intestino delgado. En su paso por el pulmón puede producir una neumonía eosinofílica parecida a la infestación por áscaris. Las manifestaciones cutáneas se producen en el sitio de penetración de la larva; estas se caracterizan por una reacción inflamatoria pruriginosa, frecuentemente en los pliegues interdigitales. Las manifestaciones intestinales ocurren cuando los parásitos adultos se fijan en la mucosa del duodeno, allí producen una alteración mecánica de la mucosa y succión importante de sangre; cada parásito extrae de 0.05 a 0.5 ml de sangre al día, lo cual explica la anemia microcítica hipocrómica por deficiencia de hierro que ocurre en estos pacientes. Son frecuentes molestias abdominales como diarrea, cólicos y, a veces, melena. Puede producirse un síndrome de malabsorción intestinal. El diagnóstico se hace por el hallazgo con el microscopio de los huevos en las heces del enfermo.

El tratamiento debe repetirse las veces que sea necesario hasta erradicar al parásito. Las lesiones cutáneas pueden tratarse con crema de tiabendazol al 10%, y la anemia ferropriva con sulfato ferroso. Los medicamentos consisten en la siguiente selección:

1. Albendazol: 400 mg VO diarios en dosis única por dos días
2. Mebendazol: 500 mg VO diarios, en dosis única por 3 días
3. Pamoato de pirantel: 10 mg/kg/día VO durante 2 días.

## ESTRONGILOIDIASIS

Es producida por *Strongyloides stercoralis*, que se localiza en el intestino delgado y mide alrededor de 2 mm, presenta dimorfismo sexual y su reproducción se lleva a cabo probablemente por partenogénesis. Es un parásito facultativo, es decir, puede hacer una vida libre (en el suelo) o parasitaria (en el huésped).

Es frecuente la invasión en pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades malignas. Esta helmintiasis presenta un ciclo vital con distintas posibilidades:

- *Ciclo directo*. La larva, que se encuentra en el suelo, se modifica para poder penetrar a través de la piel al sistema circulatorio y así llega al corazón derecho y a la circulación pulmonar, asciende por las vías respiratorias hasta ser deglutida y dirigirse a la mucosa del intestino delgado. Allí se transforma en hembra infectante, produce nuevos huevos que eclosionan y se dirigen a la luz intestinal, desde donde son eliminados al exterior.

- *Ciclo indirecto*. Incluye una o varias generaciones de larvas en vida libre, sin afectación humana, hasta que se produce la modificación que hace a la larva infectante para el hombre.

- *Ciclo de autoinfección*. La modificación larvaria se produce en la luz intestinal en lugar del exterior y posteriormente penetra en el sistema circulatorio para hacer un recorrido similar al del ciclo directo. Es lo que se denomina síndrome de hiperinfección por *S. stercoralis* y explica que pueda existir una parasitosis persistente sin necesidad de reinfecciones externas, así como la afectación de otros órganos.

Las manifestaciones clínicas consisten en urticaria y alteraciones pulmonares parecidas a las de la necatoriasis. Produce trastornos sistémicos (pérdida de peso, malestar general) y digestivos superiores como dolor epigástrico, melena y esteatorrea (enteropatía perdedora de proteínas) y un cuadro que simula la colitis ulcerosa. *Strongyloides* es el parásito intestinal más difícil de tratar y debido al riesgo del síndrome de hiperinfección, que ocasiona alta mortalidad, debe asegurarse su erradicación aun en casos asintomáticos, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos o que reciben esteroides e inmunosupresores. En el embarazo, la terapia debe diferirse hasta después del primer trimestre. Los medicamentos utilizados son los siguientes:

1. Ivermectina. Droga de elección a la dosis de 150 a 200  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$  VO en una sola toma durante dos días. Puede repetirse a los 3 meses
2. Tiabendazol: 50 mg/Kg (máximo 3 g) VO repartidos en dos dosis diarias por 2 días
3. Albendazol: 400 mg VO BID durante 7 días
4. Mebendazol: 100 mg VO BID durante 3 días
5. Tribendimidina. Un antiparasitario de amplio espectro, desarrollado en China, que parece ser muy efectiva.

## TENIASIS

Las más frecuentes en nuestro medio son *T. solium* y *T. saginata*. Son céstodos hermafroditas compuestos de segmentos o proglótides. Su hábitat es el intestino delgado, en donde se fijan por medio de sus ventosas y ganchos. El huésped definitivo es el hombre y los intermediarios son los cerdos (*Taenia solium*) y el ganado vacuno (*Taenia saginata*). La infestación se produce por la ingestión de carnes crudas o mal cocidas que posean cisticercos. Los quistes maduran y se transforman en gusanos adultos segmentados en el intestino delgado. Los segmentos distales o proglótides, llenos de huevos, son eliminados en las heces, que contaminan los suelos y pastos donde se infecta el ganado vacuno y porcino. *T. solium* mide hasta 5 m y *T. saginata* hasta 10 m. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son vómitos, diarreas nocturnas, expulsión espontánea de proglótides por el ano, dolores abdominales (mayormente en las mañanas), aumento del apetito (popularmente, dicese que tienen solitaria a los que siempre están hambrientos), bulimia, adelgazamiento, nerviosismo e insomnio; la complicación más seria es la apendicitis y el tratamiento consiste en las siguientes alternativas:

1. Praziquantel. Es la droga de elección, 10-20 mg/kg/día VO en una sola dosis
2. Niclosamida: 2 g VO o masticadas, en una sola toma.

## HYMENOLEPIS NANA

*H. nana*, o tenia enana, es un parásito de pequeño tamaño que se localiza en la luz intestinal del íleon terminal y representa la infección más frecuente por céstodos. Las fases larval y adulta se efectúan en el mismo huésped sin que exista un ciclo biológico complicado o un huésped intermediario. Es más frecuente en niños que en adultos y se diagnostica ocasionalmente por la presencia de huevos característicos en las heces. La infestación se transmite por lo general de mano (contaminada de materia fecal) a boca, más que por la ingesta de alimentos o aguas. Puede haber muchos parásitos en la persona afectada, ya que la autoinfección es común. Generalmente es asintomática, aunque puede ocasionar vómitos y diarrea. El tratamiento es igual a las otras teniasis, pero en caso de usarse niclosamida debe durar 5 días consecutivos. Recientemente, la nitazoxanida ha sido agregada como nueva opción terapéutica.

## CISTICERCOSIS-NEUROCISTICERCOSIS

La cisticercosis es la infección de tejidos por *Cysticercus cellulosae*, el estado larvario de *Taenia solium*, céstodo que tiene al porcino como huésped interviniente. Este parásito produce dos enfermedades diferentes, la teniasis (infestación intestinal) y la cisticercosis. La tenia adulta, en el intestino, consta de una cabeza (escólex) y el cuerpo dividido en segmentos (proglótides). Cada proglótide maduro contiene unos 50.000 huevos, los cuales son liberados periódicamente por las heces y sobreviven en el ambiente por muchos meses. La cisticercosis se adquiere cuando un huésped ingiere los huevos, bien de otra persona (heteroinfección) o provenientes de sí mismo (autoinfección); esta puede ser de dos tipos: autoinfección externa (contaminación con sus propias heces) o autoinfección interna (cuando un paciente portador, mediante el vómito, regurgita al duodeno los proglótides grávidos). Una vez que el embrión es liberado en el intestino, penetra su pared y es llevado por vía hematógena a cualquier órgano de la economía, donde se implanta (SNC, tejido celular subcutáneo, músculos, globo ocular, miocardio, hígado y cavidad peritoneal). En 2 a 3 meses después se convierte en cisticerco, quiste ovoide de color blanquecino que contiene el escólex.

El humano, al consumir carne de cerdo infectada con cisticerco e inadecuadamente cocinada, adquiere la teniasis intestinal debido a la evaginación del escólex y desarrollo del parásito maduro. El cerdo no produce cisticercosis humana directamente, solo sirve como intermediario y el hombre actúa como huésped accidental. Pero, a su vez, el humano es intermediario para la cisticercosis porcina. El agua y alimentos contaminados con heces de personas con teniasis son fuentes de contagio de la cisticercosis.

La mayoría de los casos de neurocisticercosis pasa desapercibida clínicamente, se diagnostica más como hallazgos *post mortem* o en estudios fortuitos de imágenes. La presentación clínica depende de la localización del órgano comprometido, del estado evolutivo de los quistes (viable y no viable) y de la cantidad de ellos. La forma más común es la *neurocisticercosis*, que se divide en dos tipos, parenquimatosa y extraparenquimatosa. La primera es de localización cerebral o médula espinal, en donde el cisticerco es capaz de frenar la respuesta defensiva del tejido; en efecto, se liberan prostaglandinas y otras sustancias que inhiben la activación del sistema de complemento y la producción de citoquinas; como consecuencia, hay escasa reacción inflamatoria sobre el cisticerco viable. La cisticercosis extraparenquimatosa se desarrolla en

el líquido cefalorraquídeo, cisternas, espacio subaracnoideo o dentro del ojo. La cisticercosis ocular es dividida en intraocular (vítreo, subretina o cámara anterior) y extraocular (órbita y subconjuntiva).

La neurocisticercosis origina frecuentemente convulsiones, signos neurológicos focales e hipertensión endocraneana. Menos comunes son meningoencefalitis, trastornos psiquiátricos, apoplejía, radiculopatía y mielopatía. El examen físico es habitualmente normal, pero puede encontrarse papiledema, rigidez de nuca y signos neurológicos focales. En el fondo de ojo puede observarse directamente el parásito en casos de localización subretiniana.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, las alteraciones en estudios de imágenes y la serología, además de consideraciones epidemiológicas como procedencia del paciente, estatus socioeconómico y condiciones higiénicas.

La neurocisticercosis es considerada la enfermedad neurológica más importante de origen parasitario en el humano, así como la principal causa de epilepsia de aparición tardía en los países donde *T solium* es endémica, como Centro y Sudamérica, India, China y África subsahariana. En Venezuela, según demostración de casos clínicos y estudios serológicos, hay evidencias de la infección en prácticamente todos los estados.

La hematología revela eosinofilia importante, particularmente cuando hay salida del contenido quístico. El estudio del LCR revela niveles normales de glucosa y proteínas, con muy ligera pleocitosis, a predominio de eosinófilos. No obstante, rara vez es necesaria la punción lumbar para hacer el diagnóstico; por el contrario, está contraindicada cuando se sospecha de hipertensión endocraneal.

La Rx del cráneo simple y de la musculatura esquelética puede mostrar calcificaciones; sin embargo, son la TC cerebral contrastada y la RM los procedimientos ideales para el diagnóstico y seguimiento terapéutico de la neurocisticercosis cerebral. La TC cerebral contrastada es excelente para detectar calcificaciones intracerebrales, mientras que la RM es preferible para precisar la enfermedad extraparenquimatosa y hasta en ocasiones permite visualizar el escólex dentro del quiste. Los hallazgos imagenológicos dependen del estadio de la infección: los cisticercos viables aparecen como quistes de 0.5 a 2 cm de diámetro sin rodete edematoso, los que están en vías de degeneración muestran reforzamiento periférico por el edema asociado (similar a granulomas) y en la fase residual (infección inactiva) son nódulos calcificados hasta de 1 cm de diámetro. La detección de anticuerpos (suero y LCR) mediante

las técnicas de Western Blot y de EITB (*enzyme immunoblot transfer blot*) tiene alta sensibilidad y especificidad y han resultado comparativamente mejores que el método de ELISA, el cual es solo confiable para el LCR. La biopsia de cerebro está excepcionalmente indicada, aunque la del músculo es más fácil de hacer e implica menos riesgo.

La mayoría de los enfermos son asintomáticos, por cuya razón no requiere tratamiento médico, pues no se ha demostrado beneficio. El uso de drogas antiepilépticas es suficiente en caso de convulsiones. Cuando se usan los antihelmínticos se deben asociar los esteroides durante su uso, prednisona, 1 mg/kg OD o dexametasona, 8 mg c/8h; es preferible iniciarlos antes de los parasiticidas debido a la posibilidad de exacerbar una reacción inflamatoria súbita. De igual manera, en presencia de encefalitis, hipertensión endocraneana, enfermedad ocular y neurocisticercosis subaracnoidea, deben resolverse primero estas situaciones antes de indicar cualquier antihelmíntico. Se recomienda instalar una derivación ventrículo-peritoneal en caso de hidrocefalia o cuando el cisticerco produce efecto de masa en el parénquima cerebral o médula espinal. En la cisticercosis intraocular se debe hacer la extirpación quirúrgica de los quistes y en la ventricular es preferible su extracción por vía endoscópica. Para la cisticercosis muscular (extraocular) se indica tratamiento médico. Los antiparasitarios usualmente indicados tienen actividad cisticercocida, sin embargo es preferible el albendazol por su favorable farmacocinética y su mayor efectividad:

1. *Albendazol*: 15 mg/kg/día VO por 8-30 días. Los periodos cortos son usualmente suficientes para lesiones cerebrales intraparenquimatosas, mientras que los largos son mejores para las extraparenquimatosas. La droga se administra con las comidas c/12 horas, máximo, 400 mg BID.
2. *Praziquantel*. En la neurocisticercosis se recomiendan 50-100 mg/Kg VO al día cada 8 horas por 15 días. No se recomienda para la cisticercosis ocular.

## REFERENCIAS

- BETHONY J, BROOKER S, ALBONICO M, GEIGER SM, LOUKAS A, DIEMERT D, ET AL. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006;367(9521):1521-32.
- BOULWARE DR, STAUFFER WM, HENDEL-PATERSON BR, ROCHA JL, SEET RC, SUMMER AP, ET AL. Maltreatment of Strongyloides infection: case series and worldwide physicians-in-training survey. *Am J Med*. 2007;120(6):545.e1-8.
- CHERO JC, SAITO M, BUSTOS JA, BLANCO EM, GONZALVEZ G, GARCIA HH. Hymenolepis nana infection: symptoms and response to nitazoxanide in field conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(2):203-5.
- CRAIG P, ITO A. Intestinal cestodes. *Curr Opin Infect Dis*. Oct 2007;20(5):524-32.
- FARDET L, GÉNÉREAU T, POIROT JL, GUIDET B, KETTANEH A, CABANE J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect*. 2007;54(1):18-27.
- DEL BRUTTO OH. Neurocysticercosis. *Semin Neurol*. 2005;25(3):243-51.
- FARTHING MJ. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:436-45.
- GARCIA HH, PRETELL EJ, GILMAN RH, MARTINEZ SM, MOULTON LH, DEL BRUTTO OH, ET AL. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 2004;350(3):249-58.
- GRAVORI T, STEINEKE T, BERGSNEIDER M. Endoscopic removal of cisternal neurocysticercal cysts. Technical note. *Neurosurg Focus*. 2002;12(6):e7.
- LAM CS, TONG MK, CHAN KM, SIU YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(1):14-8.
- RATH S, HONAVAR SG, NAIK M, ANAND R, AGARWAL B, KRISHNAIAH S, ET AL. Orbital cysticercosis: clinical manifestations, diagnosis, management, and outcome. *Ophthalmology*. 2010;117(3):600-5, 605.e1.

ROJAS G, AGUILAR C, FERRER E, ALVIAREZ Y, PARKHOUSE M, CORTÉZ M. Cisticercosis Humana: una dolencia olvidada. *Salus*, Universidad de Carabobo, Dic 2007;11 (suppl 1):53-6.

STEINMANN P, ZHOU XN, DU ZW, JIANG JY, XIAO SH, WU ZX, ET AL. Tribendimidine and albendazole for treating soil-transmitted helminths, *Strongyloides stercoralis* and *Taenia* spp: open-label randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(10):e322.

# CEFALOSPORINAS

*Vanel Machuca*

## INTRODUCCIÓN

Las cefalosporinas son antibióticos que fueron extraídos inicialmente del hongo *cephalosporium acremonium*. Posteriormente se aislaron tres sustancias provenientes de este hongo con propiedades antimicrobianas, una de ellas, denominada cefalosporina C, no era destruida por las penicilinasas y era resistente al ácido, por lo cual se transformó en la base de las cefalosporinas actuales semisintéticas. La cefalosporina C está compuesta por un anillo betalactámico fusionado con un anillo dihidrotiazina de seis elementos. De la hidrólisis ácida de la cefalosporina C resulta el ácido 7-aminocefalosporánico, anillo betalactámico que es la estructura básica de las diferentes cefalosporinas, resistente a las *betalactamasas*.

**PROPIEDADES FARMACÓLOGICAS.** Las cefalosporinas son agentes bactericidas que actúan por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y específicamente interfieren en la formación del componente peptidoglicano. La producción de *betalactamasas* es la forma de resistencia más frecuente de las bacterias gramnegativas; estas enzimas pertenecen a una familia de las *proteasas* de la serina. Se codifican en los cromosomas o extracromosómicamente en los plásmidos o transposones. La unión de la *betalactamasa* al antibiótico produce una hidrólisis en la unión amida del anillo betalactámico con su consecuente inactivación. Las *betalactamasas* en los gérmenes grampositivos son excretadas al exterior de la bacteria, pero las cefalosporinas son poco hidrolizadas por estas enzimas; por el contrario, en los gramnegativos, las *betalactamasas* se encuentran en el espacio periplásmico y el antibiótico puede ser hidrolizado más eficazmente dentro de este espacio. Algunas *betalactamasas* se conocen como de espectro ampliado o expandido (BLEE) y se trata de enzimas que mantienen las mismas características en cuanto a su capacidad de transmisión plasmídica pero que han modificado su perfil de hidrólisis.

*E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, hasta el momento son las bacterias gramnegativas que producen con más frecuencia BLEE, la cual confiere resistencia a las cefalosporinas de 3ª generación y el aztreonam. Estas BLEE confieren también resistencia cruzada para aminoglucósidos, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol y en un 50% para las fluoroquinolonas. Los carbapenémicos son los únicos agentes betalactámicos eficaces contra las bacterias gramnegativas productoras de BLEE.

La mayoría de las cefalosporinas no se absorbe por el tubo digestivo, con excepción de algunas de la primera generación como cefalexina, cefradina y cefadroxilo; de segunda generación como cefaclor, cefuroxima y cefprozil, y de tercera generación como ceftibutén, cefixima y cefpodoxima. Las cefalosporinas no se metabolizan generalmente y son excretadas sin cambios por el riñón mediante filtración glomerular; sin embargo, otras lo hacen a través de la vía biliar, en donde alcanzan excelentes concentraciones, como cefoperazona, ceftriaxona, cefotaxima y cefalotina. Las cefalosporinas penetran todos los tejidos del organismo, excepto SNC, próstata, huesos y humor acuoso; sin embargo, las cefalosporinas de tercera generación alcanzan niveles terapéuticos en estos órganos. La penetración en el humor acuoso es relativamente buena con las cefalosporinas de tercera generación, aunque su penetración en el humor vítreo es escasa. Cuando están indicados su administración es relativamente segura durante el embarazo.

La toxicidad a las cefalosporinas es muy parecida a la de las penicilinas, aunque en menor proporción.

1. Lesión renal: necrosis tubular aguda por la cefaloridina y nefritis intersticial por hipersensibilidad a la cefalotina. De igual manera, la cefalotina y la cefazolina, a dosis elevadas, pueden lesionar el túbulo contorneado proximal. La asociación de medicamentos como los aminoglucósidos y la furosemida aumenta este efecto nefrotóxico
2. Reacciones de hipersensibilidad. Son parecidas a la penicilina y puede haber una reacción cruzada con ellas hasta en un 20% (anafilaxia, fiebre, urticaria, broncoespasmo, enfermedad del suero, anemia hemolítica, eosinofilia, neutropenia y prueba de Coombs positiva)
3. Dolor por la vía intramuscular (la menos dolorosa es la cefazolina)
4. Flebitis por administración intravenosa

5. Manifestaciones gastrointestinales con el uso oral (náuseas, vómitos y diarrea)
6. Aumento de enzimas hepáticas, leucopenia, trombocitopenia y pruebas falsas positivas para la glucosa en orina.
7. Moxalactam, cefoperazona, cefamandol, cefmetazol y cefotetan tienen la cadena lateral metiltiotetrazol (MTT), la cual deteriora la recirculación de la vitamina K y puede causar hipoprotrombinemia con prolongación del tiempo de protrombina. Los pacientes con sospecha o con deficiencia conocida de vitamina K que reciben agentes con cadena lateral MTT, deben recibir esta vitamina. La cadena lateral MTT también puede causar una reacción tipo disulfirán (antabuse) cuando los pacientes ingieren licor.

**INDICACIONES.** Las cefalosporinas actúan contra los gérmenes grampositivos y gramnegativos. Las de primera generación son más efectivas contra grampositivos, inclusive *S. aureus meticilinosensibles*, mientras que las subsiguientes generaciones amplían su espectro contra los gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis*. Ninguna cefalosporina actual es efectiva contra *Enterococcus*, *Legionella pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Listeria monocytogenes*. La elección de una cefalosporina, la dosis y el intervalo de administración dependen de la susceptibilidad del germen, localización y agresividad de la infección. No son los antibióticos de elección para infecciones específicas por un solo germen. Se indican en infecciones polimicrobianas y son generalmente asociadas a los aminoglucósidos o aztreonam para los gramnegativos, a la clindamicina o el metronidazol para los anaerobios y a las penicilinas antipseudomónicas (carbenicilina, ticarcilina y piperacilina) para *Pseudomonas*.

Mediante manipulaciones del anillo 7-aminocefalosporánico se han podido desarrollar numerosos compuestos para tratar de obtener mayor espectro antimicrobiano y mejor penetración en los humores orgánicos. Para una mejor comprensión se han agrupado de acuerdo al orden de aparición en generaciones. Los agentes, sus dosis y vías de administración aparecen en la tabla (antibióticos-dosis).

**Cefalosporinas de primera generación.** Comprenden el siguiente espectro antimicrobiano:

1. Grampositivos: *Staphylococcus aureus meticilinosensible* y los *Streptococcus*
2. Gramnegativos: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*.

Las indicaciones principales son infecciones de tejidos blandos, sobre todo extrahospitalarias y en pacientes diabéticos, infección urinaria no complicada, profilaxis de cirugía del tórax y abdomen y amigdalofaringitis.

La *cefalexina* no se metaboliza y se excreta en más del 90% por la orina, razón por la cual su principal indicación es en la infección urinaria. La *cefradina* es parecida en estructura a la cefalexina, su actividad *in vitro* es casi idéntica y tiene la ventaja de que puede usarse por vía oral y parenteral; no es metabolizada y tras una excelente absorción por vía oral se excreta sin cambios en la orina. La *cefalotina* es la cefalosporina de primera generación más resistente al ataque de la *betalactamasa* estafilocócica; puede usarse en infecciones leves a moderadas por este microorganismo, no se absorbe por vía oral y solo está disponible por vía intravenosa porque la intramuscular es muy dolorosa. La *cefazolina* tiene un espectro parecido a la cefalotina, además es muy efectiva contra los gramnegativos pero muy lábil a la acción hidrolítica de la *betactamasa*; tiene una vida media más prolongada, razón por la cual se puede usar cada 8-12 horas; no se absorbe por vía oral y solo se presenta para administración endovenosa o intramuscular; se elimina por filtración glomerular. Otra cefalosporina útil por vía oral es el cefadroxilo.

**Cefalosporinas de segunda generación.** Son antibióticos de elección para gérmenes gramnegativos y tienen actividad contra ciertos anaerobios. Se emplean contra bacterias que han desarrollado resistencia a las cefalosporinas de primera generación. Son efectivos contra *Proteus indol positivo*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y *Providencia*. También son efectivos contra los grampositivos *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus*, con excepción de *S. aureus meticilina resistente*. El *cefamandol* es más activo que las cefalosporinas de primera generación contra algunos gérmenes gramnegativos, particularmente *Enterobacter*, *Proteus indol positivo*, *Haemophilus influenzae* y especies de *Klebsiella*. Se excreta sin cambios por la orina. La cefuroxima es activa contra *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae*.

La *cefexitina* es menos activa que las cefalosporinas de primera generación y que el cefamandol contra bacterias grampositivas; es más activa que las demás cefalosporinas de segunda generación contra anaerobios, especialmente *Bacteroides fragilis*, y se indica en la enfermedad pélvica inflamatoria. El *cefotetán* es una cefamicina y, al igual que la cefexitina, tiene buena actividad contra *Bacteroides*

*fragilis*, pero también es efectivo contra otras especies de bacteroides y ligeramente más activo que la cefoxitina contra anaerobios gramnegativos. Como se mencionó, puede producir hipoprotobinemia y sangrados, lo cual se corrige con la administración de vitamina K. El *cefotetán* es efectivo también contra *Serratia marcescens*. La cefoxitina y el cefotetán son útiles para pacientes con infecciones abdominales severas. Otras cefalosporinas de segunda generación son cefaclor, cefuroxima, cefprozil y cefonicid

**Cefalosporinas de tercera generación.** La característica más resaltante de las cefalosporinas de tercera generación es su amplio espectro contra la mayoría de las infecciones mixtas intrahospitalarias: peritoneales, pélvicas, broncopulmonares, meníngeas y óseas. Son efectivas contra *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *N. meningitidis*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Morganella*, *Proteus vulgaris* y *mirabilis*, *Salmonellas*, *Shigellas*, *Staphylococcus aureus metilino sensibles* y *Streptococcus*. No son efectivas contra los anaerobios. Presentan algunas características que la diferencian de las otras cefalosporinas y son altamente resistentes a las *betalactamasas*.

1. Por su alta liposolubilidad penetran la barrera hematoencefálica, próstata, humores oculares, huesos y articulaciones. Se han empleado satisfactoriamente en la meningitis por gérmenes extrahospitalarios como *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus metilino sensible* y los aerobios gramnegativos. Son de gran utilidad cuando existe una meningitis por germen desconocido; las más empleadas son cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, moxalactam, ceftizoxima, cefsucodina, ceftibuten, cefixima y cefpodoxima. Como atraviesan pobremente las meninges sanas, no se deben usar en profilaxis de meningitis en neurocirugía y traumatismos craneoencefálicos abiertos.
2. Poseen una alta excreción biliar, en especial la ceftriaxona y cefoperazona, por tanto se debe ajustar la dosis cuando exista un trastorno de la función hepática u obstrucción de las vías biliares
3. La ceftriaxona, debido a su tasa de eliminación muy lenta, puede administrarse cada 12 a 24 horas.
4. Por regla general, cefoperazona y cefotaxima no ameritan ajuste de dosis en el daño renal, a menos que la filtración glomerular esté por debajo de 50 ml/min.

5. La cefoperazona es efectiva contra bacterias muy resistentes como *Acinetobacter*. Existe una presentación de este antibiótico asociado al sulbactán, lo cual hace que aumente su eficacia y es muy útil en infecciones graves por gérmenes resistentes.
6. Aun cuando la cefoperazona y la ceftazidima son efectivas contra *Pseudomonas spp*, no superan a las penicilinas antipseudomónicas (carbenicilina, ticarcilina, azlocilina y piperacilina). Estas cefalosporinas no deben emplearse en infecciones por *Enterococos*, *S. aureus* y *epidermidis*. La ceftazidima se elimina fundamentalmente por la bilis, no tiene efecto sobre la síntesis de la protrombina, no posee efecto disulfirán y es muy efectiva contra *Pseudomonas*. Sin embargo, no debe emplearse como único antibiótico porque puede inducir sobreinfección a grampositivos, tiene poco efecto sobre el estafilococo y no se debe asociar a los aminoglucósidos por tiempo prolongado.
7. La ceftriaxona es efectiva contra la uretritis gonocócica y el chancroide, a la dosis de 125 a 250 mg IM una sola vez; para estas enfermedades también se han usado la cefotaxima, cefpodoxima (200 mg VO OD) y cefixima (400 mg VO OD). La ceftriaxona también se ha usado con éxito en la endocarditis bacteriana, particularmente por *S. viridans* y *S. bovis*, a la dosis de 2 g EV en 24 horas, y también en la actinomicosis.
8. La cefixima es efectiva contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catharralis*, *E. coli* y *K. pneumoniae*, por lo que es muy útil para el tratamiento empírico de las exacerbaciones de las infecciones pulmonares crónicas y en las neumonías extrahospitalarias; es comparable a la amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina y cefuroxima.

**Cefalosporinas de cuarta generación.** Son comparables a las cefalosporinas de tercera generación, pero más resistentes a las *betalactamasas*. Atraviesan satisfactoriamente la barrera hematoencefálica. La cefepima tiene un espectro semejante a las cefalosporinas de tercera generación; es efectiva contra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*; su acción contra la *P. aeruginosa* es comparable a la ceftazidima y posee buena actividad contra los estreptococos y *S. aureus* sensible a *meticilina*, así como de gran utilidad para *Citrobacter freundii* y *Enterobacter cloacae*. No tiene actividad contra anaerobios. Se elimina 100% por el riñón y puede administrarse cada 12 a 24 horas. Es de gran utilidad en pacientes severamente infectados, meningitis a gramnegativos y neutropénicos

febriles. La ceftioxima tiene actividad similar al cefepime pero es más eficaz que este contra Enterobacterias y *P. aeruginosa*.

## REFERENCIAS

- ADRIOLE VT. Ambulatory use of parenteral cephalosporins. *Drugs*. 2000; 59 (suppl) 3: 1-49.
- BADARO R. Administración empírica de cefepime a pacientes neutropénicos. *Infect Dis in Clin Pract*. (edición en español) 2004: 12-16.
- GILBERT D, MOELLER R, EHOPOULOS G & SANDE M. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 2014.
- HAWKEY PM. Mechanism of resistance to antibiotics. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26: s9-s13.
- MENDOZA M, LARA I. Evaluación de la sensibilidad para cefalosporinas de tercera y cuarta generación en bacilos gramnegativos aislados en la clínica El Ávila en el período de enero 2001 a junio 2002. *Actualización en infectología* 2003; 19 (1): 2-4.
- PALADINO J, HOELMS B & SCHMITZ. *Uso apropiado de los antibióticos*. Science Press. 2003.
- SANZ MA. Ensayos clínicos en el paciente neutropénico. Evidencias disponibles. *Infect Dis in Clin Pract*. (edición en español) 2004: 17-22.
- SCOTT G. Prevention and control of infections in intensive care. *Intens Care Med*. 2000; 26: s22-s25. Bottom of Form



# AMINOGLUCÓSIDOS

Vanel Machuca

## INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos constituyen una clase de antibióticos bactericidas que comparten entre sí propiedades químicas, antimicrobianas, farmacológicas, tóxicas y de resistencia. Fueron extraídos originalmente de los hongos actinomicetales, específicamente de las especies *Streptomyces* y *Micromonospora*. Están constituidos por dos o más aminoazúcares ligados a una hexosa, el aminociclitol, por uniones glucosídicas. A partir de ellos se han sintetizado otros con el objeto de disminuir su toxicidad y evitar la resistencia bacteriana. El primer aminoglucósido descubierto fue la *estreptomina* a inicios del año 1944. Los aminoglucósidos pueden ser naturales cuando se obtienen de los hongos *Streptomyces*, como estreptomina, neomicina, kanamicina, y originados de los géneros *Micromonospora*, como la gentamicina y tobramicina. Los semisintéticos son amikacina, sisomicina, netilmicina, dibekacina y paromomicina (aminosidina).

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los aminoglucósidos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis proteica de la bacteria al unirse irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma de la bacteria. Para penetrar al interior de la bacteria requieren un transporte activo de la pared celular dependiente del oxígeno, por cuya razón no son efectivos contra gérmenes anaeróbicos o en ambientes ácidos o con tensión de oxígeno baja.

La resistencia a los aminoglucósidos tiende a ser proporcional a su uso indiscriminado, además gérmenes como *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella* y *Enterobacter* adquieren resistencia rápidamente. Los mecanismos que intervienen en esta resistencia son:

1. Falta de penetración a través de la pared celular. Este mecanismo se evita con la asociación de los  $\beta$ -lactámicos y la vancomicina, que alteran la estructura de la pared bacteriana y hacen más factible la penetración del aminoglucósido.
2. Baja afinidad de la droga al ribosoma bacteriano por mutaciones, por ej., un aminoácido es sustituido por otro.
3. Inactivación del aminoglucósido por enzimas producidas por plásmidos bacterianos, que tienen la propiedad de inducir adenilación, acetilación o fosforilización de estos antibióticos.

Debido a que son cationes hidrosolubles muy cargados iónicamente, no se absorben por el tubo digestivo, además de ser inactivados por el pH ácido. La absorción intramuscular no es buena, sobre todo en pacientes en estado de shock, de modo que su uso se limita a la vía intravenosa y, en casos seleccionados, a la intramuscular. Pueden absorberse por la piel y mucosas, sobre todo cuando se ponen en contacto con grandes heridas, quemaduras y úlceras del intestino; en estas condiciones pueden producir nefro y ototoxicidad. La vida media de la mayoría de los aminoglucósidos es de 2 a 3 horas y depende casi por completo de la función renal, de tal manera que existe una relación lineal entre la filtración glomerular y la vida media del antibiótico.

Los aminoglucósidos se excretan sin cambios y casi totalmente por el riñón; además, se pueden eliminar por hemodiálisis. Se unen a la albúmina del plasma en menos del 10%, por lo que prácticamente están libres en el compartimiento vascular.

Penetran los tejidos en grado variable; sin embargo, la concentración en el globo ocular, el SNC y la próstata es casi nula incluso en presencia de infección. Aunque la inflamación de los tejidos favorece la penetración, hay factores que la impiden, como pH ácido, abscesos, isquemia y condiciones anaeróbicas. En vista de tener una distribución mínima en el tejido adiposo, para calcular la dosis se sugiere usar el peso corporal magro o ideal. La concentración más alta se localiza en la corteza renal; es adecuada en la bilis, hueso y líquido sinovial y en el feto se acumula en un 25% de la concentración plasmática materna; finalmente, tiene escasa penetración en el espacio pleural y las secreciones respiratorias (25% de los niveles séricos).

Los aminoglucósidos muestran efecto postantibiótico y la duración es variable según el tipo de bacteria. Oscila entre 0,5 a 7,5 horas y, en general, la

presencia de neutrófilos tiende a doblar la duración del efecto postantibiótico frente a bacilos gramnegativos. Este efecto se refiere al tiempo necesario para que las bacterias regresen a la fase de crecimiento una vez que ha disminuido la concentración del antibiótico por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo infectante.

Los principales problemas que limitan el uso de los aminoglucósidos son la nefro y ototoxicidad.

**Nefrotoxicidad.** Alrededor de un 8 y 26% de los pacientes tratados con aminoglucósidos durante varios días desarrolla algún grado de falla renal. La alta concentración de los aminoglucósidos en las células tubulares proximales conduce a la necrosis tubular aguda. La disminución de la función renal, por lo general es reversible debido a que las células tubulares se regeneran rápidamente. La toxicidad es proporcional a la cantidad total del medicamento recibido, al uso prolongado y a los niveles séricos por encima de un nivel crítico; también cuando se usan en infusión continua. Inicialmente se observan defectos en la concentración renal, proteinuria leve y cilindros hialinos y granulados. En un período avanzado se observa reducción de la filtración glomerular, elevación de la creatinina sérica, hiperkalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia. El más nefrotóxico es la neomicina, y el menos, la estreptomycinina.

Es importante destacar que la insuficiencia renal aguda por aminoglucósidos se presenta en un gran porcentaje sin la fase oligúrica inicial. Por todo eso es indicación formal la vigilancia de la función renal en todo paciente tratado con aminoglucósidos. Existe evidencia confiable de que la toxicidad puede ser prevenida evitando las concentraciones pico–valle excesivas de estas drogas; de hecho, la experiencia con una dosis diaria del medicamento es capaz de mantener picos altos sin aumentar la toxicidad. Cuando se usan es recomendable evaluar periódicamente la orina y la creatinina sérica (por lo menos cada dos días). La nefrotoxicidad se exagera en el género femenino, edad avanzada, disminución previa de la función renal, diabetes mellitus, deshidratación, hipotensión arterial, embarazo, hipokalemia, enfermedades hepáticas y *shock* séptico, así como con el uso concomitante de otros medicamentos (AINES, anfotericina B, cefalotina, furosemida, cimetidina, ciclosporina, cisplatino y administración previa de aminoglucósidos en un lapso menor de un año) y uso de medios de contraste yodado y gadolinio.

**Ototoxicidad.** Los aminoglucósidos pueden comprometer el VIII par craneal, tanto la función vestibular como auditiva; se acumulan progresivamente en oído interno. Su concentración ótica es 5 a 6 veces mayor que la del plasma, de tal manera que los factores que lleven a un aumento de los niveles séricos permiten mantener por más tiempo el antibiótico en el oído interno (perilinfia y endolinfia). Otros elementos que aceleran la ototoxicidad son bacteriemia e hipertermia. Los aminoglucósidos destruyen las células ciliadas sensitivas del órgano de Corti y de la cresta ampular, las cuales tienen poca capacidad de regeneración, lo que origina respectivamente sordera irreversible y/o síntomas vestibulares incluso varias semanas después de haber suspendido el tratamiento. Debido a que el número de estas células va disminuyendo con la edad, los ancianos son más susceptibles a la ototoxicidad. Al parecer, el ácido etacrínico y la furosemida potencian el efecto ototóxico de estos antibióticos. El más ototóxico es la estreptomina (sordera irreversible) y el menos, la netilmicina. El componente coclear se afecta más con el uso de kanamicina, neomicina y amikacina, y el vestibular con estreptomina y gentamicina. La tobramicina afecta igual ambas funciones.

Se recomienda la vigilancia de la función vestibulococlear (controles audiométricos) en pacientes que reciban estos medicamentos y sean considerados de alto riesgo para desarrollar ototoxicidad, ya que en etapas iniciales, esta toxicidad es reversible. Aunque la incidencia de este efecto tóxico es difícil de determinar, hay evidencias de que ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben estas drogas. A continuación se describen los síntomas cocleares y vestibulares producidos por los aminoglucósidos.

1. Síntomas cocleares. Se inician con tinnitus agudo, luego sigue la disminución en la percepción de sonidos de alta frecuencia (solo detectables por métodos audiométricos) y posteriormente se afectan los de frecuencias más bajas (discriminación de la voz).
2. Síntomas vestibulares. Cursa inicialmente con cefalea moderada, náuseas, vómitos, vértigo en posición erecta, incapacidad para percibir la finalización de los movimientos, dificultad para pararse o sentarse, movimiento pendular del tronco, nistagmo espontáneo y signo de Romberg positivo. En la etapa crónica, la ataxia es el rasgo más prominente.

**Otros efectos tóxicos.** El bloqueo neuromuscular con apnea ocurre sobre todo cuando se usan grandes dosis intrapleurales o intraperitoneales durante la cirugía

con anestesia general y curare, particularmente con neomicina y kanamicina, que hoy ya no tienen indicación para uso sistémico. Sin embargo, también puede ocurrir, aunque en menor grado, con amikacina, gentamicina y tobramicina. Este efecto se puede revertir con la administración de gluconato de calcio endovenoso. Los pacientes con miastenia grave son especialmente susceptibles al bloqueo neuromuscular por aminoglucósidos. Con la estreptomycinina se ha observado disfunción del nervio óptico y neuritis periférica. Con el uso dermatológico de la neomicina se ven reacciones alérgicas locales, y por la vía oral sobreinfección intestinal y un síndrome de malabsorción intestinal con diarrea y esteatorrea. Los aminoglucósidos por vía parenteral, raramente producen eritema, urticaria, fiebre o eosinofilia.

Se ha demostrado que el uso de aminoglucósidos durante el embarazo aumenta el riesgo de daño fetal, especialmente del VIII par craneal. Sin embargo, su beneficio potencial puede sobrepasar ese riesgo. Es decir, la indicación de los aminoglucósidos puede ser aceptable si es necesaria en una condición que ponga en peligro la vida de la madre y en la cual otros antimicrobianos más seguros no pueden ser usados o son inefectivos.

## INDICACIONES

Los aminoglucósidos deben restringirse al tratamiento de las infecciones severas comprobadas o sospechadas por gérmenes gramnegativos aerobios. El temor de la toxicidad no debe prevenir el uso de los aminoglucósidos en casos de una legítima indicación, sobre todo si la dosis es la adecuada, la terapia es indicada una vez al día y la duración menor a 7-10 días. El hecho de que un germen sea sensible o resistente a un aminoglucósido no significa que lo sea necesariamente para otro. Los aminoglucósidos no son útiles contra gérmenes anaeróbicos, neumococos, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma*, *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella* y *Shigella*.

El espectro antimicrobiano de los aminoglucósidos incluye gérmenes gramnegativos aeróbicos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* (indol positivo y negativo), *Enterobacter Aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Acinetobacter spp*, *Serratia*).

Los aminoglucósidos tienen una acción bactericida sinérgica cuando se usan combinados con penicilina y vancomicina en terapias de endocarditis bacteriana por *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Streptococcus viridans* y *Enterococos*.

También se indican usualmente en combinación con un antibiótico betalactámico para el tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos.

Se usan en infecciones severas como peritonitis, pelviperitonitis, septicemias, pielonefritis, quemaduras infectadas, pacientes febriles inmunosuprimidos con neutropenia, en estos casos asociados a las penicilinas antipseudomonas (carbenicilina, ticarcilina, piperacilina o mezlocilina). En el tratamiento empírico de las neumonías nosocomiales se recomienda asociarlo a una cefalosporina o penicilina de espectro expandido debido a la poca penetración del aminoglucósido a la secreción bronquial. Los aminoglucósidos tienen una acción sinérgica con las penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, macrólidos y lincomicina. La amikacina, asociada a los betalactámicos, es la más sinérgica contra *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa*.

En vista de que el nivel sérico ideal de los aminoglucósidos se alcanza a la cuarta dosis, es recomendable iniciar con la mitad de la dosis total diaria calculada (dosis de impregnación), por ejemplo, para gentamicina, tobramicina y netilmicina, 2 mg/Kg, y para amikacina, 7.5 mg/Kg inicial. Esta dosis se debe emplear aun cuando exista insuficiencia renal. Se ha demostrado que dada la actividad bactericida residual de los aminoglucósidos, la administración de la dosis total calculada en infusión EV en 60 minutos, alcanza mayor nivel bactericida y menos concentraciones tóxicas en el tejido renal y ótico. El ajuste de la dosis de aminoglucósidos es extremadamente útil para evitar daños irreversibles. Aunque lo ideal es llevar un control de las concentraciones séricas, el cálculo de la dosis permite controlar los niveles en una forma aceptable. Existen varios métodos para el cálculo de la dosis:

**Creatinina sérica.** Para el intervalo de la dosis de gentamicina, tobramicina y netilmicina se multiplica la creatinina del paciente por 8 y para la amikacina por 10. Por ej., si el paciente tiene 3 mg/dl de creatinina y requiere 80 mg de gentamicina cada 8 horas, se multiplica  $3 \times 8 = 24$ , es decir, se dará la dosis de 80 mg con un intervalo de 24 horas. Tiene la desventaja de que puede producir niveles mínimos inhibitorios por debajo de lo ideal.

**Nomogramas:** Para eso es necesario conocer la dosis y el intervalo normal de administración. La tabla ofrece el porcentaje de medicamento a utilizar en el intervalo recomendado según la creatinina y la depuración de creatinina. Es el método de elección para ajustar las dosis.

Calcular la dosis según la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), la cual toma en cuenta edad, el peso, género y creatinina del paciente. En caso de obesidad, el peso ajustado del paciente se calcula según la siguiente fórmula: Peso ideal en kg + 0,4 (peso actual – peso ideal). Entonces, estimamos primero la depuración de creatinina (tasa de filtración glomerular estimada) con la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Filtración glomerular (FG) ml/min} = \frac{(140-\text{edad}) \times \text{Kg}}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

El resultado se multiplica por 0.85 en la mujer o por 1.24 en el hombre.

La depuración de creatinina obtenida representa el porcentaje de la dosis total a administrar en 24 horas. Pongamos como ejemplo un paciente con una depuración de creatinina de 30 ml/min y que amerita por cálculo 210 mg de gentamicina en 24 horas. Entonces,  $210 \times 0.30 = 63$  mg en 24 horas, o sea, 21 mg cada 8 horas. También se puede administrar la dosis total cada 24 horas según la depuración de creatinina (FG), por ejemplo > de 60 ml/minuto cada 24 horas, entre 40 y 59 ml/minuto cada 36 horas y entre 20 y 39 ml/minuto cada 48 horas.

A continuación se describen los aminoglucósidos en particular y las dosis usualmente indicadas.

**Gentamicina.** Es el aminoglucósido más usado por el bajo costo. Su gran difusión intrahospitalaria ha creado resistencia a los gérmenes gramnegativos más comunes como *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. Usualmente, la dosis se ajusta según la función renal. En casos de conjuntivitis por *P. aeruginosa* se emplea por vía tópica.

**Amikacina.** Es menos tóxica que la tobramicina y la supera en acción antimicrobiana debido a la alta resistencia contra las enzimas que inactivan a los aminoglucósidos, razón por la cual es el aminoglucósido de elección en pacientes hospitalizados con infecciones severas resistentes a la gentamicina. Es una de las más efectivas contra *Pseudomonas*, además de infecciones por *Nocardia asteroides* y *Mycobacterium avium-intracelulare*. Es menos nefrotóxica pero afecta igual la función auditiva.

**Tobramicina.** Es menos tóxica que otros aminoglucósidos y más eficaz contra *Pseudomonas* y *Acinetobacter*; y se usa particularmente asociada a las penicilinas antipseudomonas. Tiene resistencia cruzada con la gentamicina.

**Netilmicina.** Al igual que la amikacina, no es inactivada por las enzimas bacterianas y posee el mismo espectro antimicrobiano de la gentamicina, la tobramicina y la amikacina. Supuestamente afecta menos la función auditiva pero es tan nefrotóxica como los otros aminoglucósidos.

**Estreptomicina.** Actualmente, su empleo está limitado al tratamiento de la tuberculosis. La combinación de estreptomicina y doxiciclina se emplea para el tratamiento de la brucelosis severa con espondilitis. Otras indicaciones son tularemia, plaga y granuloma inguinal.

**Kanamicina.** Su uso es muy restringido. En Asia se indica como alternativa para tratar la *N. gonorrhoeae* y ocasionalmente como terapia alternativa en la tuberculosis.

**Neomicina.** Su uso se limita a la vía tópica. En el tubo digestivo: para esterilización del intestino previa a la cirugía electiva del colon. La dosis recomendada es de 1 a 2 g VO cada 4 a 6 horas hasta completar 3-4 dosis, usualmente combinadas con eritromicina. En el coma hepático se usa en dosis de 4-12 g/día, VO. Para el globo ocular, bajo la forma de gotas y ungüentos en casos de conjuntivitis, queratitis y úlceras de córnea por gérmenes gramnegativos aeróbicos.

**Paromomicina.** Se puede usar para tratar individuos asintomáticos con quistes de *Entamoeba histolytica* en las heces. Se emplea por 7 días.

**La dibekacina y la sisomicina,** prácticamente no tienen indicaciones terapéuticas.

## REFERENCIAS

- GILBERT DN, MOELLERING R, ELIOOULOS G & SANDE M. The Sanford Guide to antimicrobial therapy, 3<sup>th</sup> edition. 2004.
- HAWKEY PM. Mechanism of resistance to antibiotics. *Intens Care Med.* 2000; 26: s9-s13.
- PALADINO J, HOLEMS B & SCHMITZ. Uso apropiado de los antibióticos. *Science Pres.*2003
- PALOMINO J, PACHÓN J. Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 105-15.

- 
- PICAZO JJ, GARCÍA RJA ET AL. Tratamiento antimicrobiano empírico y pautas de elección. Documento de consenso. *Infect Dis in Clin Prat* (edición en español). 2004; 30-36.
- SCOTT G- Prevention and control of infections in intensive care. *Intensive Care Med.* 2000; 26: s22-s25.
- VIDAL L, GAFTER-GVILIA, BOROK S ET AL. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrobiol Chemother.* 2007; 60 (29): 247-257.



## TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (COTRIMOXAZOL)

*María M. Cierco de Gutiérrez  
María A. Vargas G.*

### INTRODUCCIÓN

El cotrimoxazol es la combinación de dos antimicrobianos bacteriostáticos, el trimetoprim (trimetoxi-piridina=TMP) y la sulfonamida (sulfametoxazol=SMX), los cuales, al actuar conjuntamente se comportan como bactericida al producir inhibición competitiva y secuencial del metabolismo del ácido fólico de las bacterias. El SMX, análogo estructural del ácido p-aminobenzoico (PABA), compite para bloquear su conversión a ácido dihidrofólico (inhibición competitiva). Secuencialmente, el TMP inhibe la enzima *dihidrofolato reductasa*, que cataliza la conversión del ácido dihidrofólico al ácido tetrahidrofólico, forma metabólicamente activa del ácido fólico, necesario como cofactor en la elaboración de purinas, timidina y metionina, indispensables para la síntesis proteica de las bacterias. El cotrimoxazol es un producto de amplio espectro pero tiene el inconveniente de inducir con facilidad resistencia por mutaciones y plásmidos transferibles, por cuya razón su empleo debe ser reservado para aquellos gérmenes donde las concentraciones mínimas inhibitorias sean netamente más bajas en comparación con otros productos más específicos y potentes. El TMP-SMX tiene una proporción de 1:5, es decir, 80 mg de TMP y 400 mg de SMX; aunque existe en el mercado una concentración doble de 160:800 mg respectivamente, ambas para uso oral. La administración endovenosa contiene 80 mg de TMP más 400 mg de SMX en 5 ml para diluir en 125 ml de solución dextrosa al 5% e infundir durante 60 a 90 minutos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** El TMP-SMX se absorbe rápida y extensamente por el tubo digestivo y posee una vida media de 8 a 12 horas. Alrededor del 50% del TMP se excreta sin cambios por la orina y el resto se elimina conjugado con el ácido glucurónico. Un 20% del SMX se excreta por

la orina sin cambios y el 80% se conjuga con el ácido glucurónico; este es relativamente insoluble, con gran tendencia a cristalizar y ocasionar daño tubular renal. El medicamento se distribuye en todos los líquidos y tejidos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo. La alta excreción renal justifica el mantenimiento de las dosis cuando la FG supera los 30 ml/min. Su dosis debe ser reducida a la mitad cuando la FG oscila entre 15 a 20 ml/min y no se recomienda en casos menores a 15 ml/min. Este antibiótico puede ser removido por hemodiálisis. EL cotrimoxazol potencia la acción de la warfarina sódica, hipoglicemiantes orales, difenilhidantoína, digoxina y ciclosporina A. Debido a que atraviesa la barrera placentaria y se elimina por la leche materna se debe evitar en el embarazo y lactancia, ya que el producto interfiere en la síntesis de folatos del feto, produce defectos neurales y cardiovasculares durante el inicio del embarazo y kernicterus en los lactantes, aunque se puede usar en edad pediátrica.

El TMP alcanza concentraciones 2 a 3 veces mayor en próstata que en el plasma, penetración que lo hace muy útil en infecciones de ese tejido, particularmente en prostatitis aguda; igualmente en orina, humor acuoso, bilis, esputo, secreciones vaginales y líquido pleural. La SMX alcanza concentraciones tisulares menores que las séricas; sin embargo, atraviesa excelentemente la barrera hematoencefálica, donde alcanza notables niveles terapéuticos (30-50% de la sangre).

Las manifestaciones de toxicidad del cotrimoxazol son reversibles al suspenderlo. Las más frecuentes (10%) son náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis y alergia cutánea (3%); exantema, urticaria, fiebre y fotosensibilidad. En enfermos con SIDA infectados con *P. jirovecii*, el cotrimoxazol ocasiona toxicidad con mayor frecuencia que en el resto de la población (50-60%) como erupción cutánea, pancitopenia y fiebre, así como aumento de las aminotransferasas y creatinina tras un lapso de 7-14 días de iniciado el tratamiento. Esta susceptibilidad se trata mediante esquemas de desensibilización a fin de continuar el tratamiento en el paciente con SIDA sobreinfectados con agentes sensibles al TMP-SMX.

A continuación se describen los efectos secundarios más severos, afortunadamente muy infrecuentes, del cotrimoxazol (1%-10%).

1. Anemia megaloblástica. Es debida al antagonismo con el ácido fólico; se observa en pacientes con deficiencia de las reservas de ácido fólico, como desnutridos, alcohólicos, embarazadas, urémicos y quienes reciben difenilhidantoína. Se puede evitar con la administración de ácido fólico y vitami-

na B<sub>12</sub>. Otros trastornos hematológicos son hipoplasia y aplasia medular, trombocitopenia (en pacientes con infección por VIH) y anemia hemolítica (en pacientes con deficiencia de *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*).

2. Reacciones cutáneas y vasculares severas (eritema multiforme, necrosis tóxica epidérmica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y vasculitis).
3. Hepatitis colestásica, nefritis intersticial y necrosis tubular aguda con IRA, sobre todo cuando se usa en pacientes con una FG por debajo de 30 ml/min.
4. Pancreatitis aguda con tratamientos muy prolongados. La colitis pseudo-membranosa ha sido reportada muy raramente
5. En ancianos, el tratamiento con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de púrpura por trombocitopenia.

**INDICACIONES.** Fundamentalmente, el cotrimoxazol se usa contra gérmenes aeróbicos gramnegativos: (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Aeromonas*, *Burkholderia -pseudomonas- cepacia*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *B. pertussis*, *Salmonella typhi*, *Shigellas*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Morganella morganii* y *meningitidis*, *Brucellas*, *F. tularensis*, *Legionella*, *L. monocytogenes*, *Pneumocystis jirovecii*, *Yersinia pestis* y *meningitidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* y el protozooario *Isospora belli*). Son susceptibles en un 50% cepas de *Serratia*, *Providencia* y *Proteus* no *mirabilis*. Lamentablemente, el aumento creciente de resistencia ha disminuido la confianza, sobre este antibiótico, contra gérmenes gramnegativos, incluso contra infecciones urinarias por *E. coli*; es más, no se recomienda debido a que la prevalencia de resistencia de esta bacteria es de alrededor del 20% en infecciones urinarias. Observaciones posteriores han demostrado la eficacia del cotrimoxazol en infecciones por grampositivos (*Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, incluso contra estafilococos meticilinorresistentes de la comunidad), pero en la práctica clínica solo debe ser utilizado contra estreptococos y estafilococos si se acepta su sensibilidad en la comunidad y el hospital donde se hace su prescripción. Ha sido activo contra microorganismos atípicos como *Chlamydia*s, pero no contra ureaplasma.

Los gérmenes resistentes al TMP-SMX son *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus grupo A*, *Enterococcus faecalis* y anaeróbicos (*Bacteroides*

*fragilis*, *Fusobacterium* y *Chlostridium perfringens*) porque estos son capaces de utilizar folato del medio. Las indicaciones más establecidas del TMP-SMZ son:

**Infección urinaria.** El TMP-SMX está indicado en infecciones no complicadas, sobre todo en las crónicas recurrentes del tracto urinario causadas por gérmenes gramnegativos. La dosis es de una tableta de concentración doble cada 12 horas por 10-14 días. Es especialmente efectivo en la profilaxis de la infección urinaria recurrente y la bacteriuria asintomática de la mujer en dosis de una combinación simple en las noches. Tiene indicación en las pielonefritis crónica por enterobacterias, en dosis de 1 tableta de doble concentración VO BID durante 4 a 6 semanas. También se ha usado en la prevención postcoital de la infección urinaria asociada a la relación sexual. La insuficiencia renal no impide obtener niveles urinarios de ambas drogas para erradicar la mayoría de los patógenos urinarios.

**Prostatitis aguda y crónica.** El TMP-SMX es efectivo contra la mayoría de las prostatitis, pero dada la alta frecuencia de recidivas se sugieren tratamientos prolongados hasta por 3 meses con una tableta de concentración doble VO BID. También se ha usado para la orquiepididimitis aguda.

**Uretritis.** El TMP-SMX era usualmente efectivo contra las uretritis gonocócica entre el 80 y 90% y las no gonocócicas en un 68%, pero debido al grado de resistencia desarrollado por la bacteria se ha prescindido del TMP-SMX en las recomendaciones del CDC para este tipo de problema. Además, es inefectivo para la sífilis, es decir, no está indicado para ninguna de las siguientes enfermedades de transmisión sexual: gonorrea chancroide ni para *Chlamidiatrachomatis*. Una excepción es el granuloma inguinal, que junto a la doxicilina son las drogas de elección a la dosis de una tableta de doble concentración VO BID por 3 semanas.

**Infecciones por *Pneumocystis jirovecii*.** Es el tratamiento de elección para infecciones por pneumocystis en pacientes con SIDA e inmunocompetentes. Ha resultado mejor que la pentamidina para la profilaxis y tratamiento de las neumonías y otras infecciones por *Pneumocistis jirovecii*, particularmente en pacientes con SIDA, leucemia aguda o receptores de agentes inmunosupresores. La dosis recomendada es de 5 mg/kg de TMP y 25 mg/kg de SMX EV también cada 8 horas o 2 tabletas de doble concentración cada 8 horas, usualmente por 21 días. Para la profilaxis secundaria es suficiente una tableta de la concentración doble una vez al día o 3 veces por semana. Todos los pacientes VIH positivos

con células TCD4+ alrededor de 200, con candidiasis oral o infección previa por *Pneumocystis* deben recibir TMP-SMX como profilácticos, a menos que sean alérgicos a las sulfas. Otras alternativas incluyen agentes como trimetoprim-dapsona, sobre todo por la alta incidencia de reacciones adversas a las sulfonamidas en pacientes con SIDA, particularmente neutropenia, erupción y trastornos electrolíticos (hiponatremia e hiperkalemia).

**Infecciones en otorrinolaringología.** En la otitis media aguda, el TMP-SMX es eficaz contra los microorganismos más frecuentemente encontrados como *Streptococcus pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*. Es tan efectivo como la amoxicilina-ácido clavulánico. Se ha usado con éxito en la sinusitis aguda a la dosis de una concentración doble VO BID por 10 días.

**Infecciones pulmonares.** Se emplea en el tratamiento y profilaxis de las bronquitis crónica y bronquiectasia sobre todo causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Puede ser efectivo en pacientes con neumonía por gérmenes gramnegativos sensibles, *Legionella* y *Burkholderia (pseudomonas) cepacia*. Se tiene como antimicrobiano de segunda línea después de la ampicilina para *H. Influenzae*. Por razón de sensibilidad no debe ser indicado para todos los casos de otitis media. El uso prolongado de TMP-SMZ, seguido de betalactámicos de amplio espectro, ha sido exitoso en muchos casos de melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*).

**Meningitis bacteriana.** Se puede emplear para la meningitis a gramnegativos, inclusive para las meningitis más frecuentes adquiridas en la comunidad por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*. La dosis recomendada es de 10 mg/Kg/día, según el componente TMP, EV dividida cada 6 horas por 14 días. En meningitis por *L. monocytogenes* puede usarse sola o combinada con ampicilina; a la dosis de 20 mg/kg/día, dividida cada 6 horas. Es efectivo contra la enfermedad de Lyme en combinación con roxitromicina, pero se prefieren otros agentes.

**Infecciones de piel y tejidos blandos.** Se usa como terapia empírica en las infecciones del pie del diabético, en combinación con una cefalosporina o una fluoroquinolona. También en infecciones debidas a *Mycobacterium marinum* y *ulcerans*, en combinación con etambutol. El TMP-SMX ha llegado a ser una alternativa válida para infecciones de piel por *S. aureus*. En combinación con isoniacida y rifampicina ha funcionado para tratar casos de lepra, incluso en pacientes con acné vulgaris refractario.

**Toxoplasmosis.** En pacientes con toxoplasmosis cerebral y SIDA puede emplearse en dosis de 10 mg/kg/día dividida cada 12 horas por 30 días. También está indicada en la profilaxis primaria, en dosis de una tableta de doble concentración, VO diariamente. TMP-SMX se considera una alternativa a la terapia estándar sulfadizina-pirimetamina y es equiparable en pacientes con toxoplasmosis ocular.

**Endocarditis.** Se ha empleado esporádicamente para endocarditis a gramnegativos, sobre todo cuando no responden a los aminoglucósidos, pero en general se prefieren otros tipos de antimicrobianos.

**Brucelosis.** Ha demostrado efectividad y pocas recidivas, incluyendo las lesiones osteoarticulares, siempre combinado con doxiciclina y/o gentamicina, por un período de 6 semanas.

**Nocardiosis.** Es el antimicrobiano de elección para esta enfermedad, y en pacientes con defensas normales, el tratamiento debe ser continuado por 6 semanas después de la recuperación clínica. En pacientes inmunocomprometidos, el tratamiento debe prolongarse por un año o más.

**Otros.** Una dosis diaria dada 5 días a la semana puede prevenir casos de peritonitis espontánea en pacientes con cirrosis. TMP-SMX ha sido exitoso en bacteriemia a *B. Cepacia*, también en la enfermedad de Whipple, pero se puede hacer resistente durante el tratamiento. Igualmente ha sido útil la granulomatosis de Wegener, sola o en combinación con otros antimicrobianos, aunque la efectividad clínica varía según el estadio de la enfermedad. Además, se han tratado infecciones causadas por *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* y el protozooario *Cyclospora cayetanensis* (ciclosporidiasis intestinal). Una dosis diaria, cinco días a la semana, puede prevenir casos de peritonitis espontánea en pacientes con cirrosis.

## REFERENCIAS

- ANZUETO A. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis antibiotics therapy. *Semin Resp Crit Care Med.* 2000; 21: (2 )97-106.
- AVDIC E, COSGROVE SE: Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:1463-1479.

- 
- AZANZA J, SÁBADA B, Y MEDIAVILLA A: Quinolonas, sulfamidas, trimetoprima Cotrimoxazol, Nitrofurantoína, en Farmacología Humana, 4ª edición Florez, A: Madrid, Masson. 2001.
- CHAMBERS H. Sulfonamidas, Trimetoprim y Quinolonas, en Farmacología básica y Clínica. 8ª edición, Bertram Katzung, Manual Moderno, 2003.
- KNAAPEN HK, BARRERA P: Therapy for Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 457-458.
- SIVAPALASINGAM S, NELSON JM, JOYCE K, ET AL: High prevalence of antimicrobial resistance among Shigella isolates in the United States tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:49-54.
- SOHEILIAN M, SADOUGHI MM, GHAJARNIA M, ET AL: Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2005; 112: 1876-1882.
- VERSLEIJEN M, NABER A, RIKSEN N, WANTEN G & DEBANYNE F. Recurrent pancreatitis alter trimethoprim-sulfamethoxazole rechallenge. *Neth J Med.* 2005; 63: (7): 275-277.



## TERAPIA ANTIMICROBIANA

*José R. Cedeño M.  
J. Agustín Caraballo S.*

### MACRÓLIDOS

Los macrólidos son un grupo de antibióticos llamados así porque tienen un gran (macro) anillo lactona compuesto de un número de átomos entre 14 y 16 al cual se unen uno o varios deoxiazúcares (monosacáridos en los que se ha eliminado algún átomo de oxígeno), usualmente, cladinosa y desosamina. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma de las bacterias sensibles. El prototipo de ellos es la eritromicina, originalmente proveniente de una cepa de *Streptomyces erythreus*. Este grupo de antimicrobianos tiene propiedades fundamentalmente bacteriostáticas, pero también pueden ser bactericidas dependiendo de su concentración y la sensibilidad del microorganismo. La clindamicina y la lincomicina (lincosamidas), aunque no pertenecen químicamente a los macrólidos, se describen entre ellos debido a que poseen un mecanismo y espectro de acción semejante, inclusive, cierta resistencia cruzada. Los macrólidos tienen propiedad antiinflamatoria, mejor documentada en la prevención de exacerbaciones de la fibrosis quística.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Se absorben adecuadamente por vía oral, aunque los alimentos retardan su absorción. Los ésteres de la eritromicina (estolato, estearato y etilsuccinato) mejoran la estabilidad del medicamento, favorecen su absorción y reducen la inactivación por el jugo gástrico. Se concentran en el hígado y su eliminación es por bilis, heces y orina. Requieren poco ajuste de la dosis cuando hay falla hepática o renal, se difunden con facilidad en los tejidos, inclusive el prostático, y atraviesan la barrera placentaria pero no la hematoencefálica. Entre sus efectos colaterales se describen

reacciones alérgicas (fiebre, urticaria y eosinofilia), dolor epigástrico, diarrea, debilidad y malestar general. La hepatitis colestásica por hipersensibilidad está asociada particularmente con el uso estolato de eritromicina en adultos; se caracteriza por náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fiebre, ictericia, leucocitosis, eosinofilia y aumento de las aminotransferasas, por cuya razón no se usa en adultos.

La claritromicina, un congénere de la eritromicina (6-0-metil eritromicina), es un macrólido de nueva generación, al igual que la azitromicina. Esta última es una subclase de macrólidos llamada azalido porque tienen un nitrógeno agregado en la molécula. Ambos antibióticos poseen mayor espectro antibacteriano, particularmente en las neumonías atípicas y enfermedades de transmisión sexual. Son más estables en el ácido gástrico, mejor absorbidos y mejor tolerados; la claritromicina no es interferida por los alimentos, pero sí la azitromicina. Ambos tienen una vida media mayor, por lo que se pueden usar hasta una vez diaria y por menos tiempo (3 a 5 días). Tienen mayor penetración tisular, acumulación rápida e intensa en los macrófagos y polimorfonucleares, por lo que resultan útiles contra microorganismos intracelulares (*Legionella spp.*, *Chlamydias* y *Mycobacteria spp*) y con menos efectos colaterales, específicamente los relativos al tracto gastrointestinal.

**INDICACIONES.** Son apropiados para enfermedades como tosferina (*Bordetella pertussis*), neumonías atípicas, neumonías por *Moraxella catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*, así como en faringoamigdalitis, sinusitis, otitis media, conjuntivitis, uretritis por *Chlamydia trachomatis*, infecciones gastrointestinales causadas por *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica*, y en infecciones asociadas al *Propionibacterium*, *Clostridium perfringens* y *Bacteroides*. También es una alternativa para infecciones causadas por *Actinomices*, *Bartonela*, *Borrelia* y *Toxoplasma gondii* (inclusive la forma quística).

Los macrólidos son de elección cuando existe alergia o resistencia a la penicilina en infecciones por cocos grampositivos, *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans* y *S. pneumoniae*. Además, en gérmenes como *Listeria monocytogenes*, *Haemphilus influenzae*, *Bacilus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Micoplasma hominis*, *Haemophilus ducreyi* y los *treponemas pallidum* y *pertenue*. Además, en profilaxis de la endocarditis bacteriana y en la recurrencia de fiebre reumática.

La dosis de eritromicina habitual para los adultos es de 1 a 2 g diarios, preferentemente con el estómago vacío. Sin embargo, debido a sus efectos gastrointestinales y a la disposición de compuestos más efectivos, se usa con menos frecuencia. Tienen cabida en infecciones por *Bartonella* (angiomatosis bacilar), *Campylobacter* y por *Rhodococcus* species. En enfermos graves con neumonía por *Legionella pneumophila* se recomiendan hasta 4 g/día. La duración del tratamiento depende de la enfermedad en particular, con un promedio de 10 a 14 días. En la faringitis por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo B se usa 1 g diario por 10 días. Para la profilaxis continua contra recidivas de infecciones estreptocócicas en pacientes con evidencia de enfermedad valvular reumática se proporcionan 250 mg VO BID hasta la edad adulta. Para pacientes con enfermedad valvular que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas, 1.5 g dos horas antes del procedimiento y luego 500 mg 6 horas después. En la sífilis temprana, 500 mg cada 6 horas por 15 días. La azitromicina se usa por 3 a 5 días, o 500 mg el primer día y 250 mg OD por 3 a 7 días; en la uretritis no gonocócica es suficiente 1 g VO en una sola toma. La claritromicina, 250 a 500 mg VO BID por 7 a 14 días; esta se ha empleado con éxito en patologías gastroduodenales como úlcera o gastroduodenitis causada por *Helicobacter pylori*, en varias combinaciones con la amoxicilina o el metronidazol (ver tratamiento de la úlcera péptica).

La espiramicina es un macrólido de 16 átomos en su molécula, mayor a claritromicina y azitromicina, que tienen 14 y 15 átomos respectivamente. Tiene un espectro de acción superponible a la eritromicina, pero se utiliza señaladamente en la toxoplasmosis durante el embarazo, por dos semanas, y se puede repetir según la respuesta del paciente y la evolución de los títulos serológicos

## CLINDAMICINA

La clindamicina es un derivado clorado de la lincomicina, antibiótico originado del *Streptomyces lincolnensis*; de ahí la denominación de grupo lincosamida. Es eficaz contra la mayoría de los anaerobios de importancia clínica, particularmente contra el *Bacteroides fragilis*. Son bacteriostáticos que se conjugan exclusivamente a la subunidad 50-S de los ribosomas y suprimen la síntesis de proteínas bacterianas, al igual que los macrólidos. Se absorbe casi por completo en el tubo digestivo y los alimentos no disminuyen la absorción. El clorhidrato se absorbe mejor que el palmitato y para la vía parenteral se emplea

el fosfato de clindamicina. La sobrevida oral es de 2 a 8 horas, y la mayor parte del fármaco es metabolizado por el hígado; sus metabolitos se eliminan por la bilis y el riñón. La vida media de la droga no se modifica con alteraciones leves a moderadas de la función renal, pero se debe distanciar en casos de insuficiencia renal severa. La concentración sérica se eleva cuando existe deterioro de la función hepática, por lo que debe vigilarse en estos casos. El 10% de la droga se excreta sin modificaciones por la orina.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Alcanza niveles adecuados en diferentes tejidos y humores del organismo (aparato respiratorio, líquido pleural y ascítico, tejidos blandos, próstata, apéndice cecal, huesos y articulaciones). Las concentraciones en hígado y vías biliares son de 2 a 3 veces mayores que en el suero. No atraviesa la barrera hematoencefálica ni el globo ocular y uno de los problemas más temidos es intestinal, la colitis pseudomembranosa, sobreinfección debida a la proliferación de *Clostridium difficile* en el colon. Se caracteriza por fiebre, cólicos abdominales y diarrea con moco y sangre; esta responde al suspender el antibiótico y con la administración por vía oral de metronidazol o vancomicina. Afortunadamente, este efecto colateral parece ser menos frecuente en nuestro medio, así como erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, granulocitopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, reacciones anafilácticas, tromboflebitis local y elevación discreta de la ALT-TGO y de fosfatasa alcalina.

**INDICACIONES.** La clindamicina es un antibiótico útil en el tratamiento de la mayoría de las infecciones anaeróbicas, con excepción a las localizadas en el SNC, globo ocular y endocardio. Es efectiva contra *Prevotella*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Fusobacterium*. Sin embargo, hasta un 25% de los *Bacteroides* es resistente, por lo que en esos casos deben utilizarse otras alternativas. Es de valor contra *Staphylococcus aureus*, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (combinado con primaquina), absceso pulmonar, abscesos intraabdominales, peritonitis y encefalitis por *Toxoplasma gondii* (combinado con pirimetamina). También es útil en el tratamiento de la vaginosis bacteriana (*Gardnerella vaginalis*) y como tratamiento profiláctico de endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a penicilina.

La dosis depende de la vía de administración y la severidad de la enfermedad. En casos leves, el clorhidrato de clindamicina VO, y en casos graves, el fosfato de clindamicina EV por una a dos semanas.

## QUINOLONAS

Las quinolonas son antimicrobianos sintéticos derivados de la quinolina (estructura bicíclica), pero con un grupo cetona (C=O) en el carbono 4, del cual deriva su denominación de 4-quinolona o simplemente de quinolonas. La primera generación (ácido nalidíxico y oxolínico) se usó en la década del 60 exclusivamente para infecciones urinarias por gramnegativos. Prácticamente se indicaban por una sola vez debido a la pronta generación de resistencia bacteriana. Más adelante, desde los años 80, la incorporación de flúor a estas moléculas dio origen a las fluoroquinolonas, compuestos bien recibidos por los clínicos debido a sus amplias ventajas terapéuticas. En efecto, se absorben mejor por vía oral y tienen efecto bactericida contra gramnegativos, lo que les permitió ser buenas alternativas de los aminoglucósidos pero sin la toxicidad otorrenal.

Inicialmente, su cobertura para *Pseudomonas* era deficiente hasta que la adición de nuevos radicales como el piperazil dio origen a la ciprofloxacina. Ha sido tan buena su acogida que las quinolonas han llegado a ser los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el mundo. El espectro antigrampositivo de las primeras fluoroquinolonas era muy moderado, pero ciertas modificaciones moleculares dieron origen a nuevas generaciones de compuestos no solo con mayor actividad contra gramnegativos, sino también contra cocos grampositivos. Así, se llega a la cuarta generación, que tiene actividad contra *S. pneumoniae*, incluso penicilinoresistente, y contra anaerobios, además de *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, a tal punto que se les ha llamado “quinolonas respiratorias”.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Las quinolonas interfieren en la replicación bacteriana al inhibir la actividad de la DNA girasa y topoisomerasa IV bacterianas, necesarias para la transcripción y estructuración helicoidal de su DNA. La resistencia bacteriana de las quinolonas se debe a tres mecanismos: 1. Mutación cromosómica que altera las enzimas *DNA-girasa* y *topoisomerasa*, 2. Mediada por plásmidos, y 3. Disminución del antibiótico intrabacteriano por aumento de la bomba de eflujo e incremento de la permeabilidad de la membrana, mecanismos encontrados frecuentemente en *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*. Las quinolonas pueden crear resistencia cruzada entre sí, pero no con otros antibióticos, aunque parecieran favorecer el desarrollo de betalactamasas.

Las quinolonas se absorben adecuadamente por el tubo digestivo y se detectan concentraciones séricas aceptables a las 8 y 12 horas de su administración;

los antiácidos inhiben su absorción. Alcanzan excelentes concentraciones en pulmón, hígado, corazón, huesos, articulaciones y próstata. La concentración en el LCR, aunque es adecuada cuando existe inflamación de las meninges, no alcanza niveles efectivos contra *Pseudomonas* y *Streptococcus pneumoniae*. Se obtienen buenos niveles en el árbol urinario, incluso en presencia de insuficiencia renal, y alcanzan excelentes concentraciones en la mucosa y luz intestinal, en donde erradican las bacterias en menos de 48 horas. Las quinolonas se excretan por el riñón (secreción tubular), por lo que la dosis se debe reducir en caso de insuficiencia renal (generalmente la mitad de la dosis); sin embargo, moxifloxacina, sparfloxacina, trovafloxacina y grepafloxacina solo se eliminan por la vía biliar, por lo que no ameritan ajustes en la insuficiencia renal. Todas las quinolonas, excepto ofloxacina, lomefloxacina y fleroxacina, elevan los niveles séricos de las teofilinas, warfarina sódica y digoxina. Tienen efecto sinérgico con los betalactámicos, aminoglucósidos y rifampicina.

Los efectos colaterales de las quinolonas, y en líneas generales son pocos y de escasa trascendencia (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio o somnolencia, convulsiones, fotosensibilidad (más común con la lomefloxacina y sparfloxacina), fiebre, urticaria, hiper o hipoglicemia, neutropenia y eosinofilia). En ocasiones se ha descrito cristaluria, cardiotoxicidad (sparfloxacina), ruptura de tendones por tendinitis en la tercera edad y hepatitis con aumento de las aminotransferasas. En vista de que pueden lesionar el cartílago, no se recomiendan en niños, adolescentes y durante el embarazo, aunque las de última generación no han demostrado este efecto. Las quinolonas prolongan el QTc, particularmente en caso de cardiopatías orgánicas, por lo que deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben antiarrítmicos o en personas con historia de alargamiento del QT. Las de menor frecuencia son ciprofloxacina y moxifloxacina.

**INDICACIONES.** El espectro antimicrobiano de las quinolonas es el siguiente:

1. Bacilos gramnegativos: *Haemophilus (influenzae, parainfluenzae y Duceyi)*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *P. vulgaris* y *mirabilis*, *Serratia marcescens*, *C. freundii*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis* (portadores), *Salmonellas*, *Shigellas*, *Pseudomonas aeruginosa* (ciprofloxacina de elección), *Campylobacter*, *Aeromonas spp*, *Brucellas*, *Acinetobacter* y *Yersinia enterocolitica*

2. Gérmenes grampositivos: *Staphylococcus* methicillin-susceptible (*aureus* y *epidermidis*) y *S. pneumoniae*
3. Anaerobios: *B. fragilis*, *Clostridium spp*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium spp* y *Prevotella*. Para estos gérmenes, las más efectivas son las quinolonas de última generación
4. Micobacterias: tienen acción contra *Mycobacterium*, particularmente *M. fortuitum*, *M. kansasii* y *M. tuberculosis*.

Las fluoroquinolonas que han sido aprobadas en Venezuela son norfloxacin, lomefloxacin, fleroxacin, pefloxacin, ciprofloxacina, ofloxacin, levofloxacin y moxifloxacin; las más utilizadas son ciprofloxacina, levofloxacin y moxifloxacin. Se han ensayado quinolonas desfluoradas (como la garenoxacin), las cuales conservan su efecto antimicrobiano, pero con supuesta disminución de efectos colaterales (sobre tendones). Las indicaciones clínicas más recomendadas son las siguientes:

1. Infecciones genitourinarias. En infecciones urinarias agudas no complicadas, ciprofloxacina o levofloxacin por un lapso de 5 a 7 días; en infecciones urinarias crónicas complicadas, pielonefritis y prostatitis aguda, levofloxacin o ciprofloxacina hasta por 14 días, y en la prostatitis crónica, ciprofloxacina, levofloxacin o moxifloxacin por un mes. La moxifloxacin no es útil para la infección urinaria por tener excreción hepática
2. Neumonías extra e intrahospitalarias y bronquitis crónica, reagudizadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *Chlamydomphila*, *L. pneumophila*, *B. anthracis*. Son útiles las fluoroquinolonas respiratorias, levofloxacin, moxifloxacin y gemifloxacin, por 7 a 14 días
3. Diarreas infecciosas por gérmenes gramnegativos: *Shigellas* y *E. coli* enteroinvasivas y otras bacterias intestinales. Se usa la ciprofloxacina por 3 a 5 días, con lo que se logra acortar el curso de la enfermedad. También son de gran utilidad para la fiebre tifoidea (*S. typhi*) y para erradicar portadores sanos de salmonellas (no comprobado). Se usa la ciprofloxacina por 10 días
4. Infecciones cutáneas intrahospitalarias como las úlceras de decúbito y "pie diabético": ciprofloxacina, levofloxacin o moxifloxacin por 7 días
5. Pacientes neutropénicos febriles por quimioterapia o enfermedades neoplásicas, que generalmente se asocian a antipseudomónicos como la piperacilina-tazobactam

6. Sinusitis u otitis aguda: ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina por 7 a 10 días
7. En osteomielitis a gramnegativos o como alternativa contra grampositivos
8. Infecciones intraabdominales: ciprofloxacina combinada con un agente antianaeróbico, o lamoxifloxacina como monoterapia.

Las dosis recomendadas de las quinolonas se describen en el anexo sobre antibióticos-dosis. La duración del tratamiento depende de la severidad del proceso infeccioso, pero en líneas generales está entre 7 a 14 días. En procesos como prostatitis, endocarditis y osteomielitis se recomiendan hasta por 3 meses.

## TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son agentes bacteriostáticos de amplio espectro, compuestos de 4 estructuras cíclicas conjuntas, eficaces contra una variedad de microorganismos causantes de neumonía adquirida en la comunidad, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Coxiella burnetti*, *Legionella spp* y *Borrellia burgdorferi* (borreliosis de Lyme). También son efectivos contra protozoarios (*plasmodios* y amibas), espiroquetas y rickettsias.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica de la bacteria al unirse a la subunidad ribosomal 30S. Adquieren rápidamente resistencia mediada por plásmidos y por inhibición de la entrada del antibiótico a la bacteria. Se absorben casi totalmente en el estómago e intestino delgado, pero los alimentos, productos lácteos, antiácidos y preparados de hierro dificultan su absorción. Tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina pertenecen a la primera generación, y doxiciclina y minociclina a la segunda; estas últimas tienen una vida media más prolongada y excelente absorción intestinal aun en presencia de alimentos. Los anticonvulsivantes (barbitúricos, carbamazepina y difenilhidantoína) aceleran el metabolismo de la doxiciclina. Las tetraciclinas se eliminan por vía renal (> del 50%), por lo que se deben evitar o hacer ajustes en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, las de segunda generación no ameritan ajustes en presencia de daño renal. En general, este grupo de compuestos interfiere con la acción de los antibióticos bactericidas.

Los efectos colaterales son náuseas, vómitos, diarrea, ulceraciones esofágicas, colitis pseudomembranosa, hipersensibilidad cutánea, fotosensibilidad, síndrome

vestibular reversible, necrosis hepática y pseudotumor cerebral. No se utiliza en niños por su efecto dentario y sobre huesos; tampoco se usan en el embarazo ni en el período de lactancia porque cruzan la barrera hematoplacentaria y se eliminan por la leche materna. En pacientes que han recibido tetraciclinas vencidas se ha observado un síndrome Fanconi-similar caracterizado por náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria. Las tetraciclinas son útiles en las siguientes entidades clínicas:

## INDICACIONES

1. Neumonías atípicas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Legionella pneumophila*.
2. Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina
3. Síndromes diarreicos, cólera y diarrea del viajero por *E. coli*
4. Prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica (asociada a la ceftriaxona)
5. Uretritis no gonocócica (*Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*), linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal y chancroide
6. Exacerbación de la bronquitis crónica, brucelosis (droga de elección junto a la estreptomycin y rifampicina) y en la borreliosis de Lyme
7. Oxitetraciclina (terramicina) y clortetraciclina se usan en ungüentos oftálmicos y por vía oral para el acné (*Propionibacterium acne*).
8. Infecciones gástricas por *Helicobacter pylori* asociado a subsalicilato de bismuto y metronidazol o claritromicina.
9. Infecciones por *Ehrlichias*: doxiciclina, 100 mg VO BID por 7 a 10 días.

La dosis habitual de las tetraciclinas se describe en el anexo sobre antibióticos-dosis

## GLUCOPÉPTIDOS

Los glucopéptidos son antibióticos policíclicos glucosilados de pequeño espectro que actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Son bactericidas contra la mayoría de los microorganismos grampositivos pero bacteriostáticos contra enterococo. Los más usados son vancomicina y

teicoplanina. Existen otros poco disponibles en nuestro medio, como telavancina, oritavancina y ramoplanina, con menos efectos colaterales.

**Vancomicina.** Se aísla de *Amycolatopsis orientalis*. Inhibe la biosíntesis del peptidoglicano en la pared celular y, en menor proporción, la síntesis del RNA citoplásmico de los microorganismos grampositivos. No se absorbe por vía oral y se elimina por el riñón. La nefrotoxicidad y ototoxicidad son raras (menor de 5%), sobre todo cuando se usa como droga única, pero sus efectos tóxicos aumentan cuando se administran dosis altas, asociados a otros agentes nefrotóxicos (aminoglucósidos, furosemida), y en comorbilidades, diabetes mellitus, insuficiencia renal y alteraciones hemodinámicas. Puede ocasionar flebitis en el sitio de venopunción y el llamado síndrome de “hombre-rojo” debido a liberación de histamina, sobre todo cuando se administra rápidamente; se caracteriza por un eritema difuso, pruriginoso, no alérgico (no mediado por IgE) e hipotensión arterial, inclusive anafilaxis.

Es útil en casos de alergia a los betalactámicos o cuando hay resistencia a ellos; de hecho, es una de las primeras elecciones contra *Staphylococcus* meticilinarresistente. En líneas generales es efectiva contra grampositivos, particularmente *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, Enterococos (*faecium* y *faecalis*) y en infecciones por *Corynebacterium jeikeium*. Actúa sinérgicamente con los aminoglucósidos y la rifampicina, por lo que se deben asociar en infecciones severas como endocarditis, particularmente por enterococos, *S. viridans* y estafilococos meticilinarresistentes. Es útil en infecciones severas (neumonías, endocarditis, colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, empiemas y osteomielitis) que no respondan a los medicamentos antiestafilocócicos convencionales. La concentración valle útil y segura es de 10-20 $\mu$ g/ml (15 a 20 en infecciones severas) y la dosis diaria total es 30 mg/kg, lentamente en un lapso de 30 a 60 minutos, para evitar el síndrome de hombre rojo. La mayoría de las infecciones ameritan un tratamiento de 2 a 4 semanas; sin embargo, las enfermedades que deben prolongarse por 4 a 6 semanas son endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, abscesos (viscerales y cerebrales) y las neumonías.

**Teicoplanina.** Es producido por *Actinoplanes teichomycetius* y similar a la vancomicina en su estructura química, mecanismo de acción, espectro antimicrobiano y ruta de eliminación. Actúa sinérgicamente con los aminoglucósidos, imipenem-cilastatin y rifampicina contra estafilococos y enterococos. Tiene una vida media muy prolongada, hasta de 100 horas, en pacientes con función renal

normal, por lo que se puede usar cada 24 horas. Sus efectos tóxicos son erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, neutropenia trombocitopenia y, eventualmente, ototoxicidad. Es recomendable el monitoreo de la función hepática y renal. También es útil en la endocarditis y osteomielitis causadas por estafilococos meticilinarresistente, estreptococos y enterococos. Dosis (ver anexo)

## TIGECICLINA

La tigeciclina es el primer antibiótico de la clase gliciliciclina relacionado estructuralmente con las tetraciclinas, particularmente con la minociclina. Actúa igual que ellos sobre el ribosoma 30S, pero supera notablemente la resistencia bacteriana de esos compuestos. En efecto, no es alterada por las bombas de eflujo ni por las proteínas protectoras de la unidad ribosómica. Es en esencia un bacteriostático pero ha demostrado ser bactericida contra neumococo y *Legionella pneumophila*. Tiene amplia cobertura contra gramnegativos y grampositivos aerobios y anaerobios multirresistentes (betalactamasa de espectro extendido), particularmente enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*), *Enterococcus spp* resistentes a la vancomicina, *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, *Staphylococcus aureus* meticilinarresistentes (MRSA), *Staphylococcus coagulasa-negativa* y micobacterias no tuberculosas. Posee excelente respuesta contra gramnegativos respiratorios como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydothyla pneumoniae*. No es activo en infecciones por *P. aeruginosa*. La tigeciclina está aprobada para infecciones intraabdominales y de piel, al igual que para neumonía adquirida en la comunidad.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** La tigeciclina se elimina por la vía biliar, razón por la que se puede usar en la insuficiencia renal y moderado daño hepático. Al no interferir con el citocromo p450 es poco común la interacción con otros medicamentos, sin embargo, aumenta el efecto de la warfarina. Los efectos colaterales más importantes son náuseas y vómitos, erupción máculopapular y diarrea. No se debe usar en el embarazo (categoría D).

**INDICACIONES.** Se emplea empíricamente en infecciones polimicrobianas, particularmente cuando se requiere penetración profunda de los tejidos. Está indicada en infecciones cutáneas superficiales y profundas, abscesos, celulitis, miositis e infecciones intraabdominales complicadas; además, está aprobada para neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, debido a un incremento del riesgo de mortalidad, debe dejarse reservada para aquellas condiciones clínicas en que no haya otra alternativa. Dosis (ver anexo).

## LINEZOLIDA

Es el primer antibiótico sintético del grupo de la oxazolidinona y un potente inhibidor de la síntesis de proteínas por fijación a los ribosomas de las bacterias grampositivas (*S. aureus*, *S. coagulasa-negativos* y enterococos). Su mecanismo de acción es único porque previene la formación del complejo 70S, al bloquear la interface entre la subunidad 50S con la 30S. Es tan efectivo como los glucopéptidos y betalactámicos, pero mucho más costoso.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Tiene una excelente biodisponibilidad y penetración tisular adecuada. Aunque se considera un agente bacteriostático, se comporta como bactericida contra neumococo y *S. pyogenes*. Potencia el efecto de las drogas serotoninérgicas y adrenérgicas por ser un inhibidor de la MAO. Los efectos colaterales son diarrea, cefalea, náuseas, trombocitopenia (después de dos semanas de tratamiento), neuritis óptica y neuropatía periférica. Tiene una absorción oral de cerca del 100%. Un tercio del antibiótico se elimina por diálisis, razón por la que se debe administrar después del procedimiento.

**INDICACIONES.** Actúa sobre la mayoría de los grampositivos de importancia clínica, entre ellos los estreptococos, incluyendo el neumococo resistente a la penicilina. También ha demostrado actividad contra *Nocardia*, *M. tuberculosis* y otras micobacterias. Se emplea para infecciones demostradas por *S. aureus* meticilinarresistentes: infecciones cutáneas, neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad, neumonía necrotizante y síndrome del shock tóxico. Dosis (ver anexo).

## AZTREONAM

Es el primer miembro de una clase de antibióticos betalactámicos denominados monobactámicos porque tienen un solo anillo en lugar de dos. Son bactericidas provenientes de ciertas bacterias del suelo, *gluconobacterium*, *chromobacterium* y *flexibacterium*, recomendados solamente para bacterias gramnegativas aeróbicas, pero su efecto es reducido contra *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** El aztreonam inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a la proteína 3 enlazadora de penicilina (PBP3), causando así la lisis de la pared del microorganismo. Alcanza excelentes concentraciones terapéuticas cuando se administra por vía intramuscular

o intravenosa, no se absorbe por el tubo digestivo. Se obtienen óptimas concentraciones en el pulmón, hígado, corazón, huesos, articulaciones, próstata, tejido adiposo, vesícula biliar, riñones, intestino y peritoneo, y penetra adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo. Es eliminado principalmente por el riñón (filtración glomerular y excreción tubular). También ha resultado útil por vía inhalatoria, particularmente en pacientes con fibrosis quística. De hecho, ha sido aprobado por la FDA en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* en esos pacientes. La dosis es de 75 mg cada 8 horas por 28 días, administrada mediante un nebulizador portátil específico para drogas. Los efectos colaterales, en general, son náuseas, vómitos, diarrea, erupción eritematopuriginosa, flebitis, prueba de Coombs positiva y elevación de las aminotransferasas. El aztreonam puede producir reacciones alérgicas cruzadas mínimas con las penicilinas y cefalosporinas; sin embargo, puede ser usado en pacientes alérgicos a estas porque su estructura química difiere a la de otros betalactámicos.

**INDICACIONES.** El aztreonam es un antibiótico que puede reemplazar a los aminoglucósidos debido a su acción restringida sobre gérmenes gramnegativos *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiellas*, *Providencia*, *Proteus (mirabilis y vulgaris)*, *Serratia*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria (meningitidis y gonorrhoeae)*, *Salmonellas*, *Shigellas*, *Aeromonas*, *Morganella* y *Citrobacter freundii*. En infecciones polimicrobianas, el aztreonam debe combinarse con antibióticos contra anaerobios y grampositivos, como clindamicina, metronidazol, penicilina y vancomicina. Las indicaciones clínicas más recomendadas son:

1. Infección de las vías urinarias: pielonefritis, cistitis, prostatitis y uretritis gonocócica
2. Neumonías, bronquitis, abscesos pulmonares y neumonías por aspiración
3. Infecciones cutáneas: heridas quirúrgicas, quemaduras, úlceras y abscesos, siempre combinados con antibióticos para grampositivos.
4. Pacientes neutropénicos
5. Septicemias severas y peritonitis
6. Endometritis y la enfermedad inflamatoria pélvica.

La dosis recomendada de aztreonam es variable y depende de la severidad de la enfermedad, lo normal es 0.5 a 2 g IM o EV cada 6 a 8 horas. La dosis debe ser reducida cuando existe insuficiencia renal. Para una depuración de creatinina de 10 a 30 ml/min se indica una dosis de impregnación de 1 a 2 g seguidos de 0.5 a 1 g cada 8 horas, y para una menor de 10 ml/min, la misma

dosis de impregnación seguida de 0.5 a 1 g cada 12 a 24 horas. Actualmente, este betalactámico tiene poco uso debido a la disposición de otras opciones como las fluoroquinolonas, sin embargo, en niños o en casos de bacterias multirresistentes con sensibilidad al aztreonam, podría ser útil.

## CARBAPENÉMICOS

Los carbapenémicos son antibióticos betalactámicos, bactericidas que penetran fácilmente la membrana celular de las bacterias. El primero que se aisló fue la tienamicina, proveniente del hongo *Streptomyces catleya*. Progresivamente se incorporaron el imipenem (N-formimidoiltienamicina), el meropenem (1-beta-metil carbapenem), el ertapenem y el doripenem.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Como todos los betalactámicos, inhiben la síntesis de la pared bacteriana al inactivar las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), hecho que lleva a la lisis de la bacteria. Estos antibióticos son altamente estables a las betalactamasas de espectro extendido y las AmpC betalactamasas. Sin embargo, la constante aparición de resistencia de las *Enterobacteriaceae* se debe al desarrollo de betalactamasas clase A (carbapenemasas clase A) codificadas por plásmidos o cromosomas que hidrolizan los carbapenémicos.

No se absorben por vía oral, por lo que se usan por vía parenteral y alcanzan concentraciones inhibitorias mínimas aceptables hasta por 8 horas después de su administración. Los carbapenémicos y sus metabolitos se eliminan exclusivamente por vía renal, razón por la que debe ajustarse en presencia de insuficiencia renal. La dosis se debe distanciar cada 12 horas cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min, y reducirla al 50% cuando sea menor de 25 ml/min. No se requiere de ajustes en insuficiencia hepática. El imipenem es hidrolizado por la dihidropeptidasa 1 (DHP 1) de las células del túbulo contorneado proximal del riñón, donde puede producir nefrotoxicidad, razón por la que se usa un inhibidor de esta enzima, la cilastatina. El meropenem es más estable a la DHP 1, por lo que no necesita asociación con ningún inhibidor. El imipenem puede producir erupción cutánea, cefalea, dolor abdominal, vómitos, diarrea, constipación y convulsiones en pacientes susceptibles. El meropenem tiene menos potencial para producir convulsiones y no es nefrotóxico.

**INDICACIONES.** Son de amplio espectro antibacteriano, pues cubren la mayoría de los gérmenes grampositivos y gramnegativos, bacilos y

cocos aerobios y anaerobios. Dentro de los grampositivos, *S. aureus* (meticilinasensibles), *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus*, *Streptococcus pyogenes* y Enterobacterias. En cuanto a los gramnegativos, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacterspp*, *Citrobacterspp*, *L. monocytogenes*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Acinetobacter spp*, *Serratia*, *Neisseria gonorrhoeae* y *meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Yersinia enterocolitica* y géneros de la tribu *Proteeae* (*Proteus*, *Morganella* y *Providencia*). Además, son útiles contra la mayoría de los anaerobios (inclusive *Clostridium*, *Bacteroides* y *Fusobacterium spp*). Como microorganismos resistentes están *Staphylococcus* meticilinarresistente, *Pseudomonas putidas*, *Citrobacter*, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas (Xanthomas) maltophilia*.

El imipenem es más activo contra *S. aureus*, pero el meropenem es más potente contra *H. influenzae*, miembros de la tribu *Proteeae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacterias*, *Neisseria* y *Moraxella*. El ertapenem es útil para neumococo resistente, *Klebsiella* productora de BLEE, *S. aureus* meticilinasensible y anaerobios; no es útil para *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus spp* y *Acinetobacter spp*. El doripenem tiene mayor efecto sobre *P. aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* meticilinarresistente. El ertapenem es un carbapenémico útil para neumococo resistente, *Klebsiella* productora de BLEE, *S. aureus* meticilinasensible y anaerobios.

Este grupo de antimicrobianos están indicados como monoterapia empírica en los siguientes procesos infecciosos:

1. Infecciones urinarias graves y complicadas
2. Infecciones respiratorias severas
3. Infecciones polimicrobianas severas: abdominales, pancreatitis aguda con sepsis, ginecológicas, respiratorias intra y extrahospitalarias, tejidos blandos y osteomielitis.
4. Pacientes neutropénicos o inmunosuprimidos febriles
5. Como alternativa en pacientes que han sido tratados previamente con antibióticos (cefalosporinas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas) que no respondan adecuadamente.
6. Infecciones por *Pseudomonas* resistentes a los antibióticos antipseudomónicos, siempre combinados con aminoglucósidos.

El tratamiento con carbapénemicos ha resultado comparable al uso de combinaciones como clindamicina + aminoglucósido en el tratamiento de sepsis abdominal, infecciones ginecológicas y de neumonías severas, así como también a la asociación de ceftazidima + aminoglucósido en pacientes neutropénicos febriles. La dosis recomendada del imipenem es de 0.5 a 1 g EV cada 6 a 8 horas. El meropenem es de 0.5 a 1 g EV cada 8 horas y se ha empleado con buenos resultados en la meningitis bacteriana (por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*) a 2 g EV cada 8 horas. La dosis de doripenem es de 500 mg EV cada 8 horas y la de ertapenem 1 g EV OD. Es oportuno mencionar el valor que cada día se está dando al uso extendido (>3 horas) o continuo (24 horas) de antibióticos betalactámicos, incluyendo los carbapénemicos. Sin embargo no se recomienda para el meropenem porque se inactiva al pasar en mayor tiempo de una hora.

## REFERENCIAS

- AHFS DRUG Information 2006 (2006 ed.) American Society of Health-System Pharmacists.2006.
- ANGELI G, ALBANO OD, CASTILLO Z, CEDEÑO J, ET AL. Estudio abierto no comparativo de la eficacia y seguridad de la azitromicina. Arch Hosp Vargas. 1994; 36 (1-2): 49-54.
- ARIAS CA, MURRAY BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century-a clinical super-challenge. N Engl J Med. 2009; 360: 439.
- BHAVNANIA SM, FORRESTA A, HAMMELA JP ET AL. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. Diag Microb Infect Dis. 2008; 62: 99-101.
- BLONDEAU JM & TILLOTSON G. Role of gemifloxacin in the management of community-acquired lower respiratory tract infections. Internat J Antimicrob Agents 2008; 31: 299-306 Review
- BOLON MK. The newer fluoroquinolones. Infect. Dis Clin N Am. 2009 23 (4).
- CONILA JM, GEORGES B, LUSSYA A, KHACHMANC D, ET AL Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. Intern J Antimicrob Agents. 2008; 32: 505-510.

- CRIDER KS ET AL. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163: 978
- CURCIO D, FERNÁNDEZ F, DURET F. Tigecycline use in critically ill older patients: case reports and critical analysis. *J Am Ger Soc.* 2007; 55: 312.
- DOMINGUEZ EA. Single-agent therapy with tigecycline in the treatment of complicated skin and skin structure and complicated intraabdominal infections. *Infect Dis Clin Pract.* 2009;00: 00y00).
- DYBOWSKI B, JABŁOŃSKA O, RADZISZEWSKI P ET AL. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Intern J Antimicrob Agents.* 2008; 31:130-134.
- FRIPPIAT F, VERCHEVAL C, LAMBERMONT B, DAMAS P. Is extended or continuous infusion of carbapenems the obvious solution to improve clinical outcomes and reduce mortality? *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57 (2):324-5.
- GOLD HS, PILLAI SK ANTISTAPHYLOCOCCAL AGENTS. *Infect Dis Clin N Am.* 2009; 23 (1).
- JONES RN, KIRBYA JT, RHOMBERG APR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagnostic Microb and Infect Dis.* 2008; 61: 203-213.
- KATHLEEN A, HAZLEWOOD KA, BROUSE SD, PITCHER WD. Ronald G. Hall, PharmDa, Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination? *The American Journal of Medicine.* 2010; 123 (2).
- LAUDLAM HA AND ENOCH DA. Doxycycline or moxifloxacin for the management of community-acquired pneumonia in the UK?. *Review. Int J of Antimicrob Agents.* 2008; 32: 101-105.
- LIVERMORE DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:611-4.
- MASTERTON RG. The new treatment paradigm and the role of carbapenems. *The Intern J Antimicrob Agents xxx (2008) xxx.e1–xxx.e8 Review*
- MATTHEW E FALAGAS, ILIAS I SIEMPOS, KONSTANTINOS Z VARDAKAS. Linezolid versus glycopeptide or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram-positive

**Terapéutica en Medicina Interna**  
Tomo III

Agustín **Carballo Sierra**  
Marcos **Troccoli Hernández**

**Terapéutica en Medicina Interna**  
Tomo III

## 6 DERMATOLOGÍA

### LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

*Antonio José Rondón Lugo*

#### INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), o leishmaniasis cutáneomucosa (LMC) es una enfermedad producida por parásitos que pueden afectar la piel y las mucosas nasobucofaríngeas. Esta enfermedad constituye un serio problema de salud pública nacional y mundial. Si bien no es causa directa de muerte, constituye motivo de discapacidad física temporal y a veces definitiva. En Venezuela se calculan aproximadamente 4.000 nuevos casos anuales y se presentan casos autóctonos en todas las entidades federales menos en el estado Nueva Esparta. En el mundo se reportan 400.000 nuevos casos anuales. El incremento del número de pacientes se debe al establecimiento de nuevas vías de penetración y a la “invasión” del humano a zonas boscosas y construcción de nuevas aldeas. Puede aparecer a cualquier edad: 15% en menores de 15 años, 49% entre 15 y 44 años y 20% en individuos de 45 o más años. El sexo masculino tiene un ligero predominio de 57%. Para la aparición de la enfermedad es necesaria la presencia de reservorios infectados del parásito, los vectores y el huésped. Los reservorios son en su mayoría, perezas, zorros y roedores de los géneros *Heteromys*, *Proechymys*, *Zygodontomys*, *Didelphis marsupialis*. Entre los vectores se han demostrado varias especies de flebótomos.

El agente etiológico de la leishmaniasis tegumentaria americana es un parásito del orden *Kinetoplastida*. Existen dos grandes complejos (subgéneros *Leishmania* y *Viannia*), en los que se agrupan diversas especies con variadas

respuestas en el huésped. El estado inmunológico del hombre es importante para el desarrollo de los diferentes cuadros clínicos, así como también el número de picaduras, el estado nutricional, la localización de las lesiones y las condiciones ambientales. Esta zoonosis presenta lesiones en la piel y mucosas; hay un espectro de respuesta que depende de las condiciones inmunológicas ante el parásito, de manera que puede ser cutánea localizada, cutánea difusa, de zona intermedia o mucosa.

**Leishmaniasis cutánea localizada (Fotografía 7).** Se presenta en pacientes con buenas condiciones inmunológicas (leishmaniasis cutánea inmunocompetente). En el Nuevo Mundo es básicamente zoonótica y producida por *L. braziliensis*, *L. amazonensis* y *L. mexicana*. Se caracteriza por una o varias lesiones en la piel. La lesión es generalmente una úlcera de diferente tamaño que se inicia con una pequeña pápula que crece lentamente y se tiende a ulcerar en la zona central con bordes levantados y bien definidos, a veces está cubierta de costras y con frecuencia se infecta secundariamente. Pueden aparecer lesiones satélites de diferentes tamaños, trayectos linfáticos regionales visibles y palpables y nódulos que siguen estos trayectos linfáticos.

Esta forma de leishmaniasis puede simular otras enfermedades dermatológicas como esporotricosis (con úlceras o la forma linfangítica), cromomicosis, piodermitis, carcinoma basocelular o espinocelular y lupus cutáneo crónico. Estos pacientes tienen una buena inmunidad y responden excelentemente a los tratamientos habituales, incluso un 5-10% puede curar espontáneamente.



FOTOGRAFÍA 7. LEISHMANIASIS CUTÁNEA LOCALIZADA

**Leishmaniasis cutánea difusa o leishmaniasis difusa anérgica (Fotografías 8A y 8B).** Estos casos se encuentran en el otro extremo del abanico y no poseen inmunidad ante el antígeno leishmánico (1%). En Sudamérica es producida por *L. mexicana* y *L. amazonensis*, generalmente no hay úlceras y son muy raras las lesiones mucosas. La enfermedad comienza con una placa o nódulo, o múltiples lesiones pápulonodulares distribuidas en casi todo el cuerpo, de diferentes tamaños; en ocasiones aparecen nuevas lesiones que sugieren la diseminación hematógena. El diagnóstico diferencial se hace con la lepra lepromatosa, la xantomatosis y la neurofibromatosis. Estos pacientes presentan generalmente resistencia a las terapias habituales.



FOTOGRAFÍA 8A. LEISHMANIASIS CUTÁNEA DIFUSA



FOTOGRAFÍA 8B. LEISHMANIASIS DIFUSA ANÉRGICA. OBSÉRVENSE LAS MÚLTIPLES LESIONES PÁPULONODULARES

**Leishmaniasis de zona intermedia (Fotografía 9).** Se presenta en el medio de estos dos polos. Constituyen aquellos pacientes con lesiones generalmente crónicas, verrugosas y recidivantes después de los tratamientos. Sus características histopatológicas e inmunológicas difieren de los cuadros localizado y difuso.



FOTOGRAFÍA 9. LEISHMANIASIS ZONA INTERMEDIA (LESIONES VERRUGOSAS)

**Lesiones mucosas (Fotografía 10).** Las lesiones mucosas ocurren entre el 5-10% de los pacientes que se infectan por *Leishmanias* del subgénero *Viannia*, especie *L. braziliensis*. Pueden aparecer simultáneamente con la lesión cutánea o hasta 45 años después de curada. Existen varios espectros 1) lesiones en la mucosa nasal, 2) nasal y paladar, 3) nasal, paladar y faringe 4) nasal, paladar, faringe, laringe y, 5) nasal, paladar, faringe, laringe y parte superior de la tráquea. En la mayoría de los casos hay pocos parásitos y la leishmanina es positiva fuertemente. El diagnóstico diferencial es principalmente con paracoccidiodomicosis y rinoscleroma. En muchos casos sucede perforación del tabique nasal que se debe diferenciar de la intoxicación por cromo, cocaína y paracoccidiodomicosis.



FOTOGRAFÍA 10. LEISHMANIASIS MUCOSA. NÓTESE LA PERFORACIÓN DEL TABIQUE Y LAS LESIONES DEL PALADAR

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la leishmaniasis se basa en la epidemiología y la clínica; se comprueba mediante histopatología, respuesta inmunológica, prueba intradérmica y presencia del parásito por diferentes procedimientos (frotis, cultivo, inoculación y PCR). Los frotis se colorean con Giemsa y se usa el objetivo 100 x del microscopio para observar los amastigotes.

**Histopatología.** El estudio histológico es importante para el diagnóstico y como indicador de la respuesta parásito-huésped. Se observan ulceraciones, acantosis e hiperplasia pseudocarcinomatosa, así como exocitosis por células mononucleadas y polinucleadas. En la dermis se aprecia principalmente un infiltrado macrofágico con células linfoides, plasmáticas, multinucleadas gigantes tipo Langhans y a veces de cuerpo extraño. Los parásitos (amastigotes) son principalmente intracelulares (intramacrofágicos). En las formas intermedias hay menos diferenciación epitelioides y más alteraciones epidérmicas, encontrándose los parásitos en número variable. En las lesiones mucosas hay un infiltrado mixto linfoplasmohistiocitario generalmente difuso o en focos y con discreto o moderado grado de diferenciación epitelioides; los parásitos son escasos o no se encuentran. La leishmaniasis cutánea difusa muestra un cuadro similar a la lepra lepromatosa; la epidermis, generalmente es atrófica con rectificación dermoepidérmica y en la dermis hay un infiltrado macrofágico denso muy vacuolado con pocas o moderadas células linfoides y plasmáticas en los intersticios, situados entre las células vacuoladas (Fotografía 11).



FOTOGRAFÍA 11. HISTOPATOLOGÍA DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEOMUCOSA

**Respuesta inmunológica.** Los pacientes con leishmaniasis cutánea localizada son inmunocompetentes y de leishmanina positiva, mientras que los que padecen leishmaniasis difusa son anérgicos ante el antígeno leishmánico (leishmanina negativa).

**Prueba intradérmica (Leishmanina o reacción de Montenegro).** Esta prueba se efectúa con una suspensión de promastigotes de leishmanias muertas por calor en una concentración de  $6,25 \times 10^6$ . Evalúa la inmunidad mediada por células; la lectura se hace a las 48 horas y se utiliza la “prueba del bolígrafo”, que se considera positiva cuando los valores son mayores de 10 mm; es negativa en los pacientes con leishmaniasis cutáneo difusa y permanece positiva de por vida en pacientes con leishmaniasis cutánea y mucosa.

## TRATAMIENTO

La leishmaniasis tegumentaria americana pueden curar espontáneamente entre el 5-15%; las lesiones en miembros inferiores son más resistentes a la curación. Es conveniente el control de la infección bacteriana con medidas locales como antisépticos y antibióticos parenterales. Los medicamentos usados en esta enfermedad son antimoniales, anfotericina B, pentamidina, miltefosina, termoterapia, crioterapia e inmunoterapia (ver tratamiento en leishmaniasis visceral).

**Inmunoterapia.** En Venezuela se han desarrollado y publicado diversos trabajos con el empleo de una combinación de promastigotes muertos por calor o fenol más BCG, con resultados comparables al empleo de antimoniales y sin los efectos secundarios de estos, además de tener bajo costo y ofrecer facilidad de administración por el personal auxiliar. Se ha observado que la combinación de inmunoterapia y antimonial ofrece excelentes resultados en todas las variedades de leishmaniasis antes descritas. Se administra de forma intradérmica con dosis de BCG variable en la primera dosis y según el PPD; cuando este es menor de 10 mm se mezcla 0,2 mg de BCG; si es mayor de 10 a 20 mm, 0,02 mg; y si el PPD mayor de 20 mm, 0,01 mg. La vacuna de Steven G. Reed también da buenos resultados.

## REFERENCIAS

AMATO VS ET AL. Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.* 2008; 105: 1.

- 
- CONVIT J, CASTELLANOS PL, ULRICH M, CASTES M, RONDÓN LUGO AJ. Immunotherapy of localized, intermediate and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis. *The Journal Infect Dis* 1989; 160: 104-15.
- CONVIT J, RONDÓN LUGO A, ULRICH M, CASTELLANOS PL, ET AL. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. *Lancet* 1987; 401-5.
- CONVIT J, PINARDI ME, RONDÓN AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: A disease due to an immunological defect of the host. *Trans R. Soc. Trop Med Hyg.* 1972; 66: 603-10.
- REITHINGER R ET AL. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 581.
- REYES F, OSCAR. Histopatología de la Leishmaniasis. *Derm Ven* 1993 (Supl Leishmaniasis) 22-23.
- RONDÓN LUGO AJ, REYES O, ULRICH M, TAPIA F. Leishmaniasis Cutáneo Mucosa. *Derm Ven.* 1985; 23: 11-24.
- RONDÓN LUGO AJ, CONVIT J. Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis *Dermatology in five continents* springlerverlag. Berlin 1988; 789-92.



# ACNÉ

Omaira Milella

## INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología múltiple que compromete los folículos pilosebáceos. El acné vulgar se presenta por lo general en el sexo masculino y un 85% de sus pacientes oscila entre los 12 y 24 años de edad. La consulta al médico es más frecuente y precoz en las mujeres que en los hombres en una proporción que varía entre el 70 y 80%. En la aparición del acné confluyen muchos factores: *genéticos*, predomina en personas con antecedentes familiares de haber padecido la enfermedad; *étnicos*, es más frecuente en caucásicos en comparación con negros o asiáticos; *dietéticos*, no está clara la relación con el consumo de alimentos, pero la ingesta excesiva de lácteos puede estar relacionada con enfermedades de tejidos y órganos sensibles a las hormonas como la piel; *hormonales*, se exagera durante la menstruación o con el exceso de andrógenos; *climáticos*, la enfermedad empeora en el invierno, aunque en un buen número de pacientes ocurre en los climas calientes o húmedos y se le denomina “acné tropical”; *químicos*, pues se ha asociado el acné con el uso de cosméticos, medicamentos: yoduros, bromuros, hidrácida, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, sedantes, corticoesteroides y anticonvulsivantes, y finalmente con *microorganismos* como el *Propionibacterium acnes*, bacilo difteroiide anaeróbico presente en los folículos de estos pacientes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones del acné se localizan donde existen folículos pilosebáceos (excepto en las palmas o plantas). Las manifestaciones características son comedones (cerrados o abiertos), pápulas inflamatorias, pústulas, nódulos y quistes; estas pueden coexistir y ser simétricas. Las lesiones cicatriciales

residuales pueden estar dadas por un eritema o pigmentación; en los casos severos, a veces quedan verdaderas cicatrices deprimidas, crateriformes, hipertróficas y queloides. El acné se debe diferenciar de lesiones como las pápulas acneiformes de la sífilis secundaria, tuberculosis de la piel, lupus vulgar, erupciones por bromuros o yoduros, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba. El acné se puede clasificar, desde el punto de vista clínico, en vulgar o de la adolescencia, conglobata, pioderma facial, cosmético, ocupacional, debido al uso de corticoesteroides, tropical y rosácea.

**Acné vulgar o de la adolescencia.** Es frecuente en pacientes que padecen de piel seborreica en la cara y el cuero cabelludo; la *seborrea* se relaciona con la presencia de un número pequeño de folículos sebáceos con un grado elevado e inusual de producción de sebo. El acné vulgar es polimórfico, comedónico o pápulo-pustuloso. Los *comedones* se caracterizan por ser elevados, firmes y con puntos blancos (comedón cerrado), o pueden tener orificios dilatados con puntos negros, salida de material córneo y pigmentación oscura (comedón abierto). Las pápulas son elevaciones inflamatorias duras de la piel; las *pústulas* contienen pus, son dolorosas y con inflamación a su alrededor y el nódulo es la asociación de varios comedones, con afectación del tejido circundante. La ansiedad que producen estas lesiones impulsa al paciente a manipularlas, lo que agrava y perpetúa la afección.

**Acné conglobata.** Es una forma rara, crónica, progresiva, supurante y severa del acné, y puede aparecer súbitamente o tras otras formas de acné. Cursa con abscesos profundos y cicatrices queloides irregulares que afectan la cara, el tórax, las nalgas y los brazos, además de hidradenitis axilar e inguinal. Pueden existir formas agudas y dolorosas con fiebre y poliartralgias.

**Pioderma facial.** Es una variedad facial del acné conglobata, característico en mujeres entre los 20 a 35 años de edad. Es de curso crónico y está precedido por un aumento de la grasa de la cara y de traumas psíquicos prolongados: problemas familiares, muertes de seres queridos y dificultades en el trabajo.

**Acné cosmético.** Es una forma común en las mujeres por la aplicación de cremas en la cara; es leve y se manifiesta por comedones cerrados y ocasionalmente puntos negros, con escasa o nula respuesta inflamatoria.

**Acné ocupacional.** Es consecuencia del contacto con productos químicos en trabajadores del petróleo, refinerías, fábricas de cables, herbicidas y DDT. Las sustancias incriminadas son el aceite mineral, el petróleo crudo, el alquitrán de

hulla, el clorobenceno y el cloronaftaleno. Aparece en la cara, dorso de los dedos, antebrazos y, en general, en las zonas expuestas. Se caracteriza por comedones, pápulas, pústulas y quistes que pueden confundirse con el acné conglobata. Las lesiones cicatrizan lentamente y dejan secuelas permanentes.

**Acné por corticoesteroides.** Se produce como consecuencia del uso oral o tópico de estos medicamentos y se observa en la cara y en el tórax. A diferencia del acné vulgar, los comedones se desarrollan posteriormente a la aparición de las pápulas.

**Acné tropical.** Es un acné de aparición súbita que se presenta en personas de climas templados que visitan zonas tropicales. Cursa con quistes y nódulos dolorosos, parecidos a los del acné conglobata, en el tórax, cuello y hombros (más raras veces en brazos, nalgas y muslos), y puede complicarse con infección por estafilococos. La evolución puede ser crónica y progresiva mientras el paciente permanezca en la zona tropical.

**Rosácea.** Afecta preferentemente a mujeres entre los 30 y 60 años de edad y raza blanca. Tiene una evolución crónica en la que alternan períodos de empeoramiento y remisión. Se desconoce su causa, aunque existen factores implicados en su patogenia: genéticos, constitucionales, vasculares, climáticos, degeneración de la matriz dérmica, anormalidades de la unidad pilosebácea, sustancias químicas, alimentos calientes y condimentados, alcohol y presencia del microorganismo *Demodex folliculorum*. La enfermedad comienza con un rubor facial, *flushing*, o eritema transitorio; luego, se convierte en un eritema congestivo purpúreo (eritema permanente) con telangiectasias, pápulas y pústulas. Se localiza de preferencia en la cara, pero en casos severos puede ocurrir en el cuello y el tórax. La erupción facial puede complicarse con blefaritis, conjuntivitis y queratitis. Cuando aparece hiperplasia crónica de las glándulas sebáceas y del tejido conectivo de la nariz, se le llama rinofima.

## TRATAMIENTO

**Medidas tópicas generales.** Usar jabones a base de azufre, resorcina y ácido salicílico, dos veces diarias con agua tibia, o emplear jabones de baja alcalinidad dos veces diarias con agua a temperatura corriente.

**Medicamentos queratolíticos tópicos en forma de lociones y cremas.** Los medicamentos queratolíticos se deben usar con precaución; es conveniente iniciar con concentraciones suaves, una vez al día, sobre las zonas afectadas, y emplear asociaciones si la severidad del acné lo amerita. Una combinación

recomendada es el peróxido de benzoilo en el día y el ácido retinoico en la noche. Los queratolíticos más empleados son:

*Ácido salicílico en altas concentraciones* (1 al 2%). Aplicar una vez al día preferiblemente por las noches (evitar el contacto en los ojos)

*Peróxido de benzoilo al 2,5%, 4%, 5% o 10%*. Este inhibe el crecimiento de *Corynebacterium*, disminuye el porcentaje de ácidos grasos libres y acelera la reabsorción de las lesiones inflamatorias. Se aplica una a dos veces diarias en las zonas afectadas, previa limpieza de la piel (evitar en los ojos). Se debe evitar la exposición al sol mientras se use

*Resorcina al 2 o 10%*. Es bactericida, fungicida, astringente y queratolítico suave. Se usa en lociones, cremas y jabones. Se puede aplicar en las noches

*Azufre (2 al 8%)*. Se usa como antiinflamatorio, en forma de lociones, cremas y jabones

*Ácido retinoico al 0.01%, 0.025%, 0.05% y 0.1% (tretinoína o vitamina A ácida)*. Produce un fuerte eritema y tiene propiedades comedolíticas y profilácticas en la formación de nuevos comedones, además de ser un verdadero exfoliante en las lesiones papulosas y pustulosas. Se debe evitar en el embarazo o cuando haya altas posibilidades de gestación. Se presenta en cremas, geles, lociones y formulaciones magistrales. Las concentraciones de 0.01% y 0,025% se usan para el acné leve, y las de 0,05% y 0,1% para el severo. Se aplica en la noche una fina capa en toda la piel de la cara evitando la cercanía a la comisura labial o a los ojos; se lava la cara a la mañana siguiente y se recomienda siempre la utilización de protectores solares.

## ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

*Eritromicina*. Se usa especialmente para el acné pápulo-pustuloso. Se emplea una loción al 2% en alcohol etílico de 70° y propilenglicol al 5%.

*Clindamicina*. Se usan ampollas de 600 mg o cápsulas de 150 mg disueltas al 1 o 2% en una solución que contenga alcohol isopropílico 50%, agua destilada 25% y propilenglicol 5%.

**Antibióticos sistémicos**. Se emplean fundamentalmente para el acné papular, pustuloso, nodular, quístico y conglobata.

*Tetraciclinas.* Se usa la doxiciclina o la minociclina, 100 mg VO BID los primeros días y luego 100 mg VO diarios de mantenimiento. También se emplea oxitetraciclina, 250 mg VO cada 6 horas y luego se reduce paulatinamente hasta 250 mg VO diarios según la respuesta del paciente. Limeciclina. Se usan 300 mg al día por dos semanas, luego, 300 mg interdiarios por cuatro a ocho semanas. En algunos casos se recomienda hasta por tres meses. Las tetraciclinas deben tomarse en ayunas y con abundante agua para facilitar su absorción. Deben evitarse en el embarazo y en la insuficiencia renal y hepática.

Azitromicina. Reemplaza a la doxiciclina a la dosis de 500 mg VO por tres días; luego, 500 mg semanal por 6 semanas.

*Clindamicina:* 300 mg VO cada 12 horas por 6 semanas

**Antiinflamatorios.** El ibuprofén se usa como antiinflamatorio sistémico, sobre todo en el acné nóduloquístico severo. También se puede usar la prednisona, 30 a 40 mg VO diarios, u otro esteroide equivalente, por 2 a 3 semanas hasta estabilizar el proceso y luego se reduce gradualmente. Se han usado corticoesteroides sistémicos e intralesionales en patologías nóduloquísticas.

## MEDICAMENTOS ANTIANDROGÉNICOS

*Espironolactona:* 100 a 200 mg VO diarios

*Acetato de ciproterona.* Es el antiandrógeno prototipo, actúa por inhibición competitiva de la testosterona y DHT de los receptores androgénicos. Debe evitarse en el embarazo (produce un feto feminizado), lactancia, hepatopatías, ictericia y procesos tromboembólicos. En el hombre ocasiona reducción de la capacidad de fecundar y ginecomastia, y en uno y otro sexo (a dosis altas) reduce la función corticosuprarrenal. La dosis es de 50 a 100 mg VO diarios para el acné severo. En la mujer se administran entre los días 5° y 14° del ciclo y se añade una combinación de estrógeno-progestágeno como anticonceptivo. Existe también una presentación de 2 mg de ciprosterona más 0.035 mg de etinilestradiol para usar en mujeres en forma de ciclos regulares, una vez diaria por 21 días; se inicia a partir del quinto día de la menstruación, con una pausa intercalada de 7 días; por varios meses.

*Isotretinoína.* Es un derivado de la vitamina A ácida y se emplea para el acné nódulo quístico refractario a otras tipos de tratamiento. La dosis va progresivamente desde 0.5 hasta 2 mg/Kg, VO diarios hasta alcanzar la dosis

de 120 a 150 mg/Kg. Generalmente se observa un recrudecimiento del acné a las 4 semanas y un comienzo de la mejoría a las 8 semanas. Se debe evitar la exposición al sol y en vista de que es altamente teratogénico no se debe usar en el embarazo y solo permitir la gestación de 6 meses aun año después de haber culminado el tratamiento. Otros efectos secundarios importantes son queilitis, sequedad de la piel, mucosa nasal y bucal, prurito, artralgias, hiperkalemia, opacidad corneal e hipertensión endocraneana idiopática (pseudotumor cerebral). Las enzimas hepáticas y las lipoproteínas pueden elevarse considerablemente, por lo que es necesaria una evaluación periódica. Es importante recordar que ciertos medicamentos utilizados para el acné deben ser administrados bajo estricto control del dermatólogo.

*Anticonceptivos orales.* Ofrecen buenos resultados siempre que contengan más de 0.035 mg de etinilestradiol o su equivalente asociado a un progestágeno no androgénico como el norgestrel o el desogestrel, y, por lo menos, por 4 meses.

#### TRATAMIENTO DE LA ROSÁCEA

En estos pacientes se debe evitar la exposición prolongada al sol, la cercanía a fuentes de calor, los vientos helados, los alimentos muy condimentados, el café, tabaco, té y bebidas alcohólicas. Se recomiendan las siguientes medidas:

1. Utilizar limpiadores suaves, tipo *syndet* evitando astringentes y tónicos faciales
2. Emplear cremas a base de metronidazol al 0,75% y al 1%, para lesiones inflamatorias
3. Usar idealmente las bases de maquillaje livianas con protector solar incorporado en su formulación con un mínimo de spf 30. También se recomienda maquillaje con tonos verdes que actúan como camuflaje en las áreas enrojecidas para neutralizar el color rojo
4. Administrar antibióticos como la tetraciclina, 250 a 500 mg VO diarios; o doxiciclina, 100 mg VO diarios; o limeciclina, 300 mg VO por 6 a 12 semanas. Cuando se sospeche de infección sobreañadida por *Demodex folliculorum* se pueden formular preparados a base de crotamitonol 2% y asociar ivermectina por vía oral
5. Tratar las telangiectasias; hoy día se cuenta con la tecnología LASER (ND-Yag 1064 y algunos equipos de luz intensa pulsada (IPL); este disminuye, y en algunos casos ocluye, totalmente los vasos

6. En casos de rinofima se emplea la dermoabrasión, electrocirugía o LASER ablativo.
7. Cuando existan complicaciones oculares se debe consultar al oftalmólogo.

**Tratamiento del acné vulgar comedónico (no inflamatorio).** Se procura desobstruir el orificio del folículo pilosebáceo con queratolíticos como jabones y lociones a base de azufre, resorcinol y ácido salicílico, así como con exfoliantes como la vitamina A ácida y el peróxido de benzoilo; además, se deben los comedones oportunamente. También se pueden administrar procedimientos en el consultorio del especialista en dermatología, como *peelings* químicos y mecánicos que ayuden a la descamación controlada según cada caso en particular.

**Tratamiento del acné pápulo-pustuloso (inflamatorio).** Al tratamiento anterior deben añadirse antibióticos por vía oral o tópico, quimioterápicos como los derivados sulfónicos, AINES y, eventualmente, esteroides y antiandrógenos.

**Tratamiento del acné conglobata profundo con pápulas, pústulas, quistes y abscesos.** El tratamiento consiste en antibioticoterapia, vitamina A ácida, peróxido de benzoilo, esteroides intralesionales y ácido retinoico (isotretinoína) por vía oral a las dosis antes señaladas; asociar sulfas en algunos casos y, eventualmente, cirugía (criocirugía o drenaje de los quistes y abscesos).

**Tratamiento del acné cicatrizado.** Es frecuente la aparición de cicatrices en pacientes con acné vulgar severo, noduloquístico y acné conglobata. En los últimos años han aparecido nuevas técnicas avanzadas para el tratamiento de las cicatrices del acné y la combinación de estos procedimientos permite resultados alentadores. Así, tenemos algunas combinaciones:

*Cicatriz hipertrófica queloide:* parches oclusivos, resección quirúrgica, infiltración con esteroides, láser vascular para disminuir el componente telangiectásico y criocirugía

*Cicatriz atrófica:* subincisión, levantamiento con la técnica de *punch*, ATA desde 40% - 80% puntiforme y materiales de relleno

*Cicatrices hipertróficas:* Dermoabrasión con láser CO2 o erbioláser (láserablativos).

**REFERENCIAS**

- KAMINSKY A. Acné un enfoque global. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. Argentina. 2007.
- BOLOGNIA JL, JORIZZO JL, RAPINI RP (EDS): *Dermatology*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia Mosby, 2009.
- GRUPO COLOMBIANO DE ESTUDIO EN ACNÉ. Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2011;19: 129-158.
- PIQUERO MJ- Y MARTIN J. Rosácea y afecciones relacionada. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. 2007.
- WOLVERTON SE (ED): *Comprehensive Dermatology Drug Therapy* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 2007.

## ESCABIOSIS, PEDICULOSIS Y LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

*Antonio José Rondón Lugo  
Natilse Rondón Lárez*

### ESCABIOSIS

La escabiosis, escabiasis o sarna es una infestación de la piel producida por el *Sarcoptes scabiei (hominis)* en el hombre), ácaro microscópico de forma globulosa provisto de cuatro pares de patas cortas y rudimentarias dotadas de cerdas. El *sarcoptes* hembra mide de 0.3 a 0.4 mm de longitud, y al efectuar la cópula con el macho en la epidermis se abre paso a través de un orificio y por medio de un “surco o galería” penetra el estrato córneo de la piel dejando detrás huevos y excrementos. Los ácaros hijos (ninfas) salen a la superficie cutánea y al convertirse en adultos se aparean nuevamente; los machos mueren y las hembras fecundadas vuelven a penetrar la piel para repetir el ciclo indefinidamente. El ciclo completo dura de 14-17 días y el parásito adulto solo vive de 24 a 36 horas fuera del huésped humano. La enfermedad es sumamente contagiosa, frecuentemente aparece en forma epidémica y afecta a varios miembros de la misma familia, a todas las edades y a uno y otro sexo. La promiscuidad, el hacinamiento y la falta de aseo corporal predisponen a la adquisición de la enfermedad, la cual se contrae por contacto directo y prolongado con la persona infectada, con sus ropas de vestir o de cama.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones aparecen en las áreas donde existen más glándulas apocrinas, como las regiones genitales, umbilical, interdigital y mamaria. La lesión característica es una pápula de consistencia sólida de 5 a 10 mm, muchas veces escoriada como producto del prurito; es muy orientador el “túnel o surco epidérmico”, localizado en la superficie de la piel y de aspecto filamentoso,

recto u ondulado, de color grisáceo, ligeramente levantado y hasta de 3 cm de longitud. Otras lesiones son las micropápulas y vesículas, notablemente pruriginosas, diseminadas en el abdomen, tórax, nalgas, mamas, genitales, pliegues de flexión de las extremidades y axilas. En el niño suelen observarse en la cara, cuero cabelludo, plantas de los pies y espacios interdigitales. Secundariamente se pueden producir escoriaciones por el rascado e infección bacteriana secundaria (piodermitis), a demás de impétigo, ectima, furunculosis, celulitis, paroniquia, liquenificación y eczematización de las lesiones. El prurito es más intenso durante la noche y se alivia con el baño. Las linfadenopatías no son frecuentes, salvo que persista la infección. El diagnóstico diferencial se plantea con la dermatitis atópica, dermatitis seborreica, mastocitosis, prurigo, liquen plano y toxicodermias (Fotografías 12 y 13).

Una forma grave de infestación masiva por ácaros es la denominada “sarna noruega o costrosa”, observada en pacientes desaseados, ancianos, desnutridos, con trastornos mentales o inmunosuprimidos, la cual, además de las lesiones clásicas se caracteriza por la presencia de placas purulentas y costrosas que pueden afectar tórax, abdomen, cara, cuero cabelludo, manos y uñas.



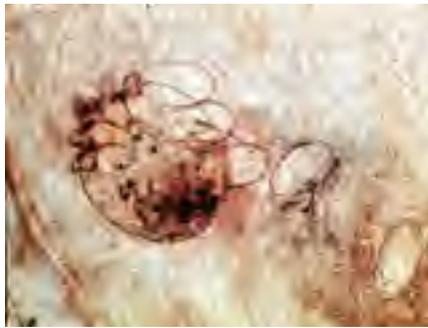
FOTOGRAFÍA 12. ESCABIOSIS EN PLANTA DEL PIE.



FOTOGRAFÍA 13. TÍPICAS LESIONES INTERDIGITALES

## DIAGNÓSTICO

Con la ayuda de una lente de aumento se puede extraer el ácaro del surco con un bisturí romo, se raspan suavemente sin herir y decapitan las pápulas o lesiones de cualquier tipo y se mezcla el contenido con aceite mineral, agua o solución de NaOH o KOH sobre un portaobjetos y se observan los huevos o el ácaro al microscopio con menor aumento (Fotografía 14). La imposibilidad de hallar estos elementos no excluye el diagnóstico y se impone una prueba terapéutica.



FOTOGRAFÍA 14. ÁCAROS Y SUS HUEVOS

## TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la asociación de baños y la aplicación de medicamentos tópicos para el paciente y las personas potencialmente infectadas que conviven con él para evitar focos residuales; recordemos que los síntomas pueden persistir de 4 a 6 semanas después del tratamiento. El paciente debe dormir solo hasta que se cure y debe cambiar la ropa de vestir, las toallas y la ropa de cama diariamente, todas las cuales deben ponerse en agua bien caliente y, luego de secas, plancharlas con suficiente calor. En caso de brotes epidémicos se debe fumigar con un insecticida las costuras de cojines de muebles y colchones.

Antes de aplicar el medicamento hay que darse un baño muy recio en la noche con agua tibia y un jabón sulfuroso friccionando enérgicamente todo el cuerpo para reblandecer la epidermis y abrir los surcos o túneles. Seguidamente, secarse muy bien la piel. La loción medicamentosa se aplica desde los pies hasta el cuello y puede dejarse toda la noche o solo 8 horas en niños pequeños para bañarse bien la mañana siguiente. Este procedimiento se repite dos noches

más, se descansan tres y luego se repite una noche más. Es recomendable que el médico se familiarice con uno o dos medicamentos, que pueden ser cualquiera de las siguientes alternativas, en orden de prioridad.

**Hexacloruro de gamma-benceno (lindano al 1%).** Está prohibido en la mayoría de los países por sus efectos secundarios. Se aplica una vez en la noche sin bañarse, aunque en casos severos del adulto se puede usar por tres noches seguidas; en los niños, solo por dos noches y en lactantes y niños pequeños en forma fraccionada (mitad del cuerpo cada día por dos días). No hay que olvidar el baño al día siguiente. En los niños muy pequeños no se da el baño previo sino al día siguiente. Como el fármaco se puede reabsorber, hay posibilidad de producir edema cerebral y convulsiones, por lo que no es aconsejable en lactantes y mujeres embarazadas. Muchas veces, en casos leves, una sola aplicación y un baño al cabo de las unas horas es suficiente.

**Pomadas azufradas.** Se emplean en mujeres embarazadas y niños pequeños; puede usarse la clásica pomada de Helmerich a base de azufre precipitado, carbonato de potasio, agua, vaselina y lanolina; también la de Lillian, compuesta de polisulfuro de potasio, y finalmente el azufre en vaselina al 5 o 10%. Se usa en las noches por 5 días consecutivos.

**Loción de benzoato de bencilo al 25%.** Tras un baño riguroso y un buen secado en la noche, se frota y deja durante 8 horas. A la mañana siguiente, después del baño se hace otra aplicación y se deja 24 horas más para bañarse luego. El procedimiento se puede repetir por 3 a 5 días consecutivos según el grado de infestación; luego, se puede efectuar una nueva cura a la semana por dos noches más. Es irritante, por lo cual se debe evitar en lactantes y el escroto del adulto, y no es recomendable en el embarazo. Puede sensibilizar al individuo y producir dermatitis de contacto y un olor característico.

**Loción de crotamitón.** Además de acaricida, esta loción es efectiva en el tratamiento de la pediculosis. Se usa al 10% y alcanza una curación aproximadamente 50%. Después de un buen baño se aplica y se deja 24 horas; luego, después del baño se reaplica y se deja 24 horas más. No debe emplearse en mujeres embarazadas, lactantes o niños pequeños. Se observan frecuentemente recidivas; puede repetirse por 3 a 5 días.

**Loción de piperonilo.** Se presenta en loción o champú al 0.15%. Tomar un baño riguroso con jabón en la noche, secarse y aplicarse luego la loción por todo el cuerpo; se repite el procedimiento a la mañana siguiente y luego cada 12 horas por 3 días consecutivos. Evitarlo en lactantes y embarazadas.

**Permetrina.** Se puede usar en niños y lactantes y no está aprobado su uso en embarazadas. Aplicarse como masaje en todo el cuerpo, desde la cabeza hasta las extremidades y dejarlo por 8 horas. Aunque con una aplicación es suficiente, se puede repetir a los 8 días. Se presenta en crema o champú al 5%.

**Ivermectina.** Es un antibiótico proveniente del *Streptomyces avermitilis*, de amplio espectro, que abarca nemátodos y artrópodos; posee bastante similitud con los macrólidos. Se indica en los casos más severos y resistentes al tratamiento tópico. La dosis es de 150 a 200  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  VO en una sola toma; si no hay respuesta se puede repetir a la semana. Cada tableta contiene 6 mg. Una forma práctica de su empleo es la siguiente: hasta 15 kg peso: 3 mg; 30 kg: 6 mg; 45 kg: 9 y 60 Kg: 12 mg.

Para las personas que conviven con el paciente (que tengan o no escabiosis) es recomendable el tratamiento profláctico con una pomada que contiene ivermectina y azufre al 10% precipitado en vaselina. Aplicarla una vez diaria por 3 días seguidos y repetirla a la semana. La ivermectina no se recomienda en niños menores de dos años y debe aplicarse con precaución en ancianos.

**Varios.** A veces es necesario el uso de antihistamínicos para el prurito, antibióticos para las infecciones asociadas y esteroides tópicos tras el tratamiento específico.

## PEDICULOSIS

El piojo o *Pediculus capitis* infecta el cuero cabelludo, el *Pediculus humanus* el cuerpo y el *Phthirus pubis* (o ladilla), el pubis. Estos se transmiten en forma directa (cuerpo-cuerpo). El piojo del cuerpo puede transmitir fiebre recurrente, tifus exantemático o fiebre de las trincheras, y las hembras viven aproximadamente un mes y ponen unos 10 huevos diarios.

La enfermedad se caracteriza por el prurito; a veces hay linfadenopatías satélites por infección bacteriana debido a las escoriaciones que producto del rascado. El diagnóstico es fácil por la visualización del parásito o sus huevos (liendres). El tratamiento consiste en piperonilos, decametrinao permetrina (1%) en forma de champú, una aplicación diaria por 10 minutos o por tres días según el grado de infestación. En cejas se puede emplear vaselina sólida por 3 días. La ivermectina en loción tópica se ha empleado con eficacia.

### LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

Puede ser causada por varios nemátodos larvarios, particularmente por el *Ancylostomabraziliense* del gato, el *A caninum* del perro, el *Necator americanus* o el *S. stercoralis*. Los perros o gatos infestados dejan sus excrementos en tierras blandas o arenosas donde la persona pisa o se sienta; las larvas penetran la piel por acción de sus *proteasas*, casi siempre en presencia de pequeñas fisuras, por los folículos pilosos o por la piel sana. Las larvas pueden llegar a la dermis, linfáticos y hasta los pulmones. La sintomatología se inicia con prurito local, enseguida aparecen pequeñas pápulas con tendencia a agruparse, se pueden formar vesículas; luego, se aprecia la migración de hasta 2 cm diarios. La característica que da el diagnóstico es el aspecto serpiginoso de la lesión (Fotografía 15). Generalmente no se practica la biopsia, pero eventualmente, con ella podrían observarse las larvas.

La enfermedad puede ser autolimitada y resolverse espontáneamente en algunos casos. Como alternativa terapéutica se usa el tiabendazol, 30 mg/Kg VO diarios por dos días; el albendazol, 400 mg VO en dosis única por tres días y la ivermectina como en la escabiosis. Como profilaxis, el tratamiento de los perros infestados, el uso de calzado y educación sanitaria para la adecuada eliminación de las excretas de los animales.



FOTOGRAFÍA 15. LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

## REFERENCIAS

- ARENAS R. *Dermatología, Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. Ed. McGraw-Hill. 3ª ed. México. 2004, pp.447-451.
- BENÍTEZ R, BATTISTINI DE BRUN A, CABELLO I & GODOY G. Uso del ivermectin en el tratamiento de la escabiosis. *Dermatol Venez*. 1999; 37 (3): 55-57
- BOWMAN DD ET AL. Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans. *Trends Parasitol*. 2010; 26: 162.
- BRUNO SOSA M. *Piodermitis en Pautas Diagnósticas y Terapéuticas*, Antonio Rondón Lugo. Caracas, Editorial Codibar, 2001 pp, 50- 64
- HICKS MI, ELSTON DM. Scabies. *Dermatol Ther*. 2009; 22: 279.
- MORALES-TRUJILLO, ARENAS R. *Dermatología Iberoamericana on line*, capitulo 1 , [www.antoniorondonlugo.com](http://www.antoniorondonlugo.com)
- PARISH L, WITKOWSKI JA. The saga of ectoparasitoses: scabies and pediculosis. *Intern J Dermatol* 1999;38:432-433.
- POLLACK RJ, MARCUS L.A travel medicine guide to arthropods of medical importance. *Infec Dis Clin N Am*. 2005; 19: 169.
- RUIZ-MALDONADO R. *Piodermitis en Dermatología Rondón Lugo, Tomo I*, Caracas 1995, pp 467-471.
- SUÁREZ-SANCHO JA, NARANJO-LARA LT. Infecciones de Piel y tejidos blandos en *Temas de Dermatología Pediátrica. Pautas diagnósticas y terapéuticas*. Editorial Ateproca. Caracas. 2003,109-124.
- WEISS E, BLANCO B, RONDÓN LUGO A J. *Infestaciones de la piel en: Temas de Dermatología Pediátrica . Pautas Diagnósticas y terapéuticas*, Editorial Ateproca. 2003, pp 97-108.



# PSORIASIS

*Erika Páez*

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel mediada por los linfocitos T, benigna, recidivante y no contagiosa. Es de causa desconocida, aunque la herencia tiene una importancia decisiva y es posible que se transmita como un rasgo autosómico aislado con una penetración del 60%. La enfermedad es muy común y de distribución universal; su incidencia varía entre el 1 y 3% de la población y muestra variaciones raciales y geográficas. Afecta por igual a hombres y mujeres y el promedio de aparición se produce en la tercera década de la vida, aunque se puede presentar en infantes y ancianos. Un inicio precoz de la enfermedad suele indicar que es más severa, tendencia a la afectación más extensa, peor pronóstico y pobre respuesta al tratamiento. Su aparición o recrudescimiento está relacionado con el estrés, pubertad, menopausia, infecciones agudas, medicamentos (litio, betabloqueadores, antipalúdicos e inhibidores de la ECA). Mejora curiosamente en un tercio de las embarazadas.

La alteración anatomopatológica fundamental de la psoriasis es la existencia de una hiperplasia e hiperproliferación epidérmica que se expresa con un aumento del número de células basales germinativas por unidad de superficie, incremento del ciclo mitótico y, finalmente, reducción del tiempo de recambio celular, que en lugar de efectuarse cada 28 días se hace en 3 a 6 días. Actualmente se considera que la hiperplasia epidérmica es una reacción a la activación del sistema inmune en algunas regiones de la piel, mediada por linfocitos T; los linfocitos T CD4 se ubican especialmente en la dermis y los T CD8 en la epidermis. Las células T infiltrantes en la psoriasis son principalmente los linfocitos ayudadores tipo 1 (TH1-CD4+) y linfocitos T citotóxicos tipo 1

(TC1-CD8+); estos linfocitos, después de su activación, elaboran citoquinas inflamatorias como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. Además se conoce que existen ocho locus susceptibles para la psoriasis que han sido identificados en el genoma humano (PSORS) localizados en 15 diferentes cromosomas. El más frecuente es el PSOR-1 situado en el complejo mayor de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6, el cual contiene genes que codifican las proteínas encargadas de la respuesta inmune y que están fuertemente asociadas con los genes del antígeno del linfocito humano (HLA-Cw6). Los otros cromosomas relacionados con la psoriasis son el 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 16, 17 y 20.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La psoriasis se caracteriza por presentar placas y pápulas eritematosas secas de varios tamaños, redondeadas, circunscritas y cubiertas por escamas abundantes de color blanco plateado-grisáceo y aspecto “micáceo”, rodeadas de piel sana y, curiosamente, poco pruriginosas. La lesión es eritematosa por la acentuada vascularización de la dermis, y al levantar las escamas con un objeto como se observa un puntillado hemorrágico (signo de Auspitz). Las lesiones pueden ser limitadas o extensas, son simétricas y afectan preferentemente las extremidades (codos y rodillas), cuero cabelludo, región sacra, palmas y plantas. En los pacientes con SIDA se ven formas graves. El compromiso ungueal es frecuente y se caracteriza por pequeñas depresiones en las uñas e hiperqueratosis subungueal con o sin onicolisis del borde libre o laterales. Los traumatismos ligeros, como raspaduras o rasguños en la piel sana, producen lesiones semejantes a las ya existentes (fenómeno de Koebner). Existen varias formas clínicas de psoriasis:

***Psoriasis vulgar (en placa).*** El 80% de los casos clínicos tienen esta forma de enfermedad. Se caracteriza por el desarrollo de placas, generalmente con más de 1 cm de diámetro, de base eritematosa, coronadas por una escama gruesa plateada y seca; estas se distribuyen en los sitios de trauma como en la piel extensora de los codos, rodilla, cuero cabelludo, tórax y región lumbar. Las placas pueden confluir y abarcar áreas extensas de piel.

***Psoriasis guttata (goteada o eruptiva).*** Se caracteriza por lesiones papulares pequeñas, eritematosas y descamativas que oscilan entre 0,5 a 1,5 cm de diámetro y están coronadas por una escama, usualmente delgada y plateada. Estas lesiones se esparcen por todo el cuerpo, pero predominan en tronco y extremidades.

Esta forma es de aparición brusca afecta fundamentalmente a adultos jóvenes y niños. Aparece frecuentemente después de infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias altas o quemaduras solares.

**Psoriasis eritrodérmica (exfoliativa).** Se desarrolla en 1 a 2% de los casos y representa el 20% de las eritrodermias. Es una forma grave de la enfermedad, afecta casi toda la piel, puede comprometer la vida del paciente, tiene una alta mortalidad y su curso es impredecible. La piel es eritematosa, infiltrada y escamosa; pierde su función de barrera y se ve comprometido el control de la temperatura y el balance hidroelectrolítico. Se han implicado factores desencadenantes como estrés, alcoholismo, infecciones, medicamentos (sales de litio, antipalúdicos, alquitrán de hulla, esteroides tópicos potentes) y suspensión abrupta de la terapia sistémica de la psoriasis.

**Psoriasis invertida.** Es poco frecuente, también se la conoce como de los “pliegues o genital”. Afecta especialmente pliegues intertriginosos como axilas, ingles y regiones submamarias; predomina el eritema con poca o ninguna descamación y puede causar discapacidad.

**Psoriasis pustulosa.** Representa menos del 5% de la psoriasis; en algunos casos precede a la psoriasis o puede desarrollarse a partir de una psoriasis en placas. Puede ser localizada con lesiones pustulares estériles en palmas y plantas, con bordes eritematosos, o generalizada con erupción pustulosa de aparición brusca, precedida de fiebre alta, artralgias, diarrea y leucocitosis. Puede verse hipocalcemia y compromiso mucoso, articular e incluso eritrodermia. Las lesiones se presentan en ciclos durante varias semanas o meses antes de su remisión y generalmente es grave.

**Psoriasis de la uña.** El compromiso de la uña es más frecuente en las manos que en los pies y puede verse afectada la matriz y el lecho ungueal. Cuando afecta los pliegues laterales y proximales de la uña se conoce como psoriasis periungueal. El compromiso de las uñas se asocia con artropatía en el 50-60% de los casos.

**Psoriasis asociada a artritis (artritis psoriásica).** Ocurre en un 5 a 7% de los pacientes con psoriasis; el factor reumatoide negativo, razón por lo que se incluye en el grupo de las artritis seronegativas, afecta las articulaciones interfalángicas distales o una sola articulación grande, pero no las metacarpofalángicas. Esporádicamente, esta artritis es destructiva y mutilante.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la psoriasis es prácticamente clínico; sin embargo, la biopsia revela paraqueratosis (núcleos en las células del estrato córneo), adelgazamiento de las partes suprapapilares de la capa de Malpighi, papilomatosis, acantosis, dilatación de los vasos en la dermis papilar y, finalmente, microabscesos de Munro ubicados entre el estrato córneo y debidos a la migración de polimorfonucleares.

La psoriasis se debe diferenciar de la dermatitis seborreica, particularmente cuando afecta el cuero cabelludo y los pliegues, con algunos tipos de eczema, la sífilis secundaria y la pitiriasis rosada, y en el caso de psoriasis eritrodérmica, con las eritrodermias medicamentosas, la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

## TRATAMIENTO

El objetivo básico del tratamiento de la psoriasis consiste en un rápido control al comenzar la enfermedad, disminuir el porcentaje de piel comprometida de superficie corporal y el tamaño de las placas, generar y mantener una remisión prolongada, minimizar los efectos adversos del tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente. Existen diversos tratamientos sistémicos aprobados para su uso: medicamentos tópicos, fototerapia (radiación ultravioleta: ultravioleta (UVA), ultravioleta B (UVB) o UVB de banda estrecha), medicamentos sistémicos clásicos como la ciclosporina, metotrexato, acitretina y agentes biológicos: efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab y alefacept (Tabla 89). Estos tratamientos pueden ser utilizados solos o combinados. La decisión terapéutica debe basarse en la experiencia del médico y las características individuales del paciente, del curso y evolución de la enfermedad en cada caso.

TABLA 89. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

<b>Tópicos</b>	<b>Fototerapia</b>	<b>Sistémicos</b>
Emolientes: parafina Queratólíticos: ácido salicílico Corticoesteroides Derivados de la vitamina D (calcipotriol y tacalcitol) Retinoides: tazaroteno	Fotoquimioterapia: Fototerapia UVA Fototerapia UVB (PUVA)	Ciclosporina Metotrexate Retinoides: acitretina Agentes biológicos: Efalizumab Etanercept Infliximab Adalimumab Alefacept

**Medidas generales.** Es necesario que el paciente entienda que la enfermedad puede ser controlada con tratamiento diario, persistente y enérgico, pero no curada; a veces es conveniente la intervención del psiquiatra. Se deben evitar las irritaciones, el rascado y los traumatismos cutáneos. Usar jabones suaves, cremas emolientes y el sol, particularmente de la playa. Es recomendable evitar las deficiencias vitamínicas, las infecciones del tracto respiratorio superior por estreptococos y los medicamentos que pueden exacerbar la enfermedad, como litio, betabloqueadores y antipalúdicos.

**MEDICAMENTOS TÓPICOS.** La terapia tópica es útil en los pacientes con psoriasis localizada cuando el área de compromiso es menor del 10% de la superficie corporal.

**Corticoesteroides tópicos.** Son los más empleados porque tienen acción antiinflamatoria, antiproliferativa y antipruriginosa. Se recomiendan en la psoriasis leve y no en las placas extensas crónicas. La oclusión de las lesiones con un plástico durante las noches favorece la resolución de la enfermedad. Deben emplearse por lapsos cortos y en zonas no muy extensas debido a los efectos adversos locales y sistémicos; no se deben suspender bruscamente para evitar los fenómenos de rebote (recordemos que las preparaciones fluoradas no se recomiendan en la cara). El uso prolongado de corticoesteroides tópicos causa acné, atrofia dérmica en la cara y supresión corticosuprarrenal. Se deben aplicar 2 veces diarias en forma de cremas o pomadas y concentraciones medias o bajas. También se emplean intralesionalmente, con mucha prudencia, en placas psoriáticas gruesas, resistentes a otros medicamentos; el más usado es el acetónido de triamcinolona, 2.5 a 5 mg/ml, a intervalos regulares según la respuesta del paciente.

**Alquitrán de hulla (coaltar) y agentes queratolíticos.** Son de notable ayuda en la psoriasis hiperqueratósica. Aminoran la síntesis de proteínas y la actividad mitótica en la epidermis (por disminución de la síntesis de DNA; además, tienen propiedades antiinflamatorias y antipruriginosas. La combinación de coaltar con rayos ultravioleta constituye el régimen de Goeckerman. El alquitrán se usa en ungüentos o cremas en concentraciones del 1 al 10%; se pueden combinar con los corticoesteroides tópicos y alternar o asociar a los agentes queratolíticos como ungüentos de ácido salicílico en concentraciones del 2 al 10%, estos últimos ablandan las placas psoriáticas y mejoran la penetración tópica de las otras sustancias. Los queratolíticos deben ser usados con cautela porque pueden causar irritación, maceración, salicilismo o desencadenar el fenómeno de Koebner.

**Calcipotriol (calcipotrieno).** Es un análogo sintético de la vitamina D que suprime la proliferación de los queratinocitos, tiene efecto antiinflamatorio e inhibe la proliferación de citoquinas. Se debe evitar en el embarazo y por ser muy irritante no se debe aplicar en la cara y regiones inguinales. Es útil en la psoriasis intertriginosa, así como importante el monitoreo periódico de la calcemia. Se aplica en ungüentos (5 g x 100 g crema) BID, máximo 5 g semanal y puede combinarse con los corticosteroides tópicos. Otro análogo de vitamina D es el tacalcitol, que es mejor tolerado y se dosifica una vez al día.

**Retinoides tópicos.** El tazaroteno es un derivado del ácido retinoico tópico que inhibe la proliferación epidérmica y produce irritación local; es útil su combinación con los corticosteroides tópicos. Es teratogénico, por lo que se contraindica en el embarazo. Se aplica en gel al 0.05 y 0.1%, solo en las lesiones, una vez diaria por 3 meses, y puede utilizarse en la cara o cuero cabelludo. No tiene los efectos adversos de los corticosteroides, aunque produce irritación en el sitio de la aplicación en una gran proporción de pacientes.

**Fototerapia.** Incluye la luz solar y se usa para mejorar la psoriasis severa y generalizada. Hay lámparas y cabinas que pueden utilizarse a domicilio. En lesiones muy extensas como la guttata, o en caso de pequeñas placas diseminadas y en personas que toleran bien la luz solar, se aplican las radiaciones ultravioleta B (UVB: 290-320 nm) tres veces a la semana hasta producir un eritema moderado mediante exposiciones progresivas. Cuando hay grandes placas psoriáticas que afectan más del 20% de la superficie corporal se emplea la luz ultravioleta A (PUVA: 320-400 nm) asociada a la ingestión de psoralenos sistémicos (8 metoxipsoraleno o metoxaleno) dos horas antes de la exposición y a razón de 0.6 mg/Kg. Después de que el psoraleno es activado por la luz ultravioleta A, se liga de manera covalente con la base de pirimidina de los ácidos nucleicos que interfiere con la síntesis de DNA y estimula la formación de melanina. Hay riesgos de quemaduras cutáneas y de cataratas si no se protege la piel sana con cremas, filtros solares y lentes que tamicen la UVA, tanto con el tratamiento como en la exposición inconsciente al sol. No está claro si la PUVA aumenta el riesgo de cáncer de la piel. La dosis inicial de radiación y las aplicaciones sucesivas dependen de la sensibilidad del paciente. La administración de PUVA se hace de 2 a 4 veces por semana hasta que la psoriasis desaparezca; posteriormente se continúa con menor frecuencia para evitar recaídas.

## MEDICAMENTOS SISTÉMICOS

**Metotrexato.** Es un antimetabolito que compite con el ácido fólico por el receptor de la enzima *dehidrofolato-reductasa* e inhibe la fase S de la síntesis de DNA. Se usa en pacientes con psoriasis que no responden a los tratamientos convencionales, particularmente si es generalizada. Las dosis oscilan entre 5 y 7.5 mg VO semanal; el esquema de preferencia es el de la tres dosis oral, con intervalos de 12 horas, durante un periodo de 36 horas, una vez a la semana. Al inicio del tratamiento y después de una dosis acumulativa de 1.5 g deben hacerse pruebas de la función hepática y renal, Rx de tórax, exámenes de orina, fórmula blanca e inclusive la biopsia hepática (si se sospecha compromiso de ese órgano). No se debe emplear en mujeres en edad fértil.

**Etretinato (Acitretina).** Es un retinoide derivado sintético de la vitamina A que se usa en la psoriasis pustular generalizada y en la eritrodérmica. Interviene en la proliferación y diferenciación celular y en la actividad queratolítica. Está contraindicado en mujeres fértiles, a menos que se garantice su anticoncepción, en vista de que es altamente teratogénico, inclusive se han conseguido trazas del medicamento dos años después de haber sido administrado. Tampoco se debe emplear en pacientes con dislipidemias severas y aterosclerosis, ya que aumenta los lípidos en el suero produciendo además alteraciones de la función hepática y renal. Causa hiperostosis, caída del cabello, resequedad de las mucosas, fisuras labiales y descamación de la piel en palmas y plantas. La dosis inicial es de 0.75 a 1 mg/kg diarios fraccionados en dos tomas. Al mejorar el paciente, la dosis de mantenimiento es de 0.3 mg/Kg diarios. Actualmente, el etretinato ha sido reemplazado por la acitretina, un retinoide oral de elección en la psoriasis que tiene una vida media de 50 horas y se administra una vez al día. Su eficacia es dosisdependiente y la inicial oscila entre 0.3 a 0.5 mg/kg día por un periodo de 3 a 4 semanas y se incrementa hasta encontrar el equilibrio entre la eficacia y la tolerancia de los efectos colaterales; la dosis de mantenimiento varía entre 0.5-0.8 mg/kg día con una dosis máxima de 1 mg/kg/diarios.

**Ciclosporina A.** Es un potente inmunorregulador que se ha empleado en la psoriasis refractaria severa. Suprime la inflamación, la proliferación de células T activadas y las citoquinas proliferativas. Su uso se limita por su gran nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y predisposición para desarrollar enfermedades neoplásicas malignas linfoproliferativas; además, produce hipertensión arterial e hipertricosis. La dosis es de 3 a 5 mg/Kg VO diarios y la cantidad se puede ajustar cada 2 a 4 semanas hasta un máximo de 5 mg/kg/diarios. Si no se evidencia mejoría a las 6 semanas, debe suspenderse el tratamiento.

**Terapia biológica.** El reconocimiento de los factores inmunes en el desarrollo de la psoriasis ha hecho que se desarrollen medicamentos que interfieren en los diferentes procesos que se dan en la inmunopatogénesis de la psoriasis, es decir, activación de las células T por parte de las células de Langerhans, migración de las células T activadas y producción y actividad de las citoquinas inflamatorias. La terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis está basada en dos tipos de moléculas: los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión (Tabla 90).

TABLA 90. MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN EN LOS MECANISMOS PATOGENICOS DE LA PSORIASIS

Tratamiento	Características	Actividad	Efectos secundarios
Efalizumab	Ac monoclonal anti-CD11	Inhibe la migración de células T a las piel	Infecciones, neoplasias, trombocitopenia
Etanercept	Proteína de fusión	Inhibición del TNF- y de la síntesis de múltiples citocinas	Infecciones, neoplasias, afectación neurológica e insuficiencia cardíaca
Infiximab	Ac monoclonal	Inhibición de la actividad del TNF-	infecciones, neoplasias
Adalimumab	Ac monoclonal	Inhibición de la actividad del TNF-	Infecciones, neoplasias
Ac = anticuerpo			

Para que un paciente sea apto para terapia biológica debe tener una psoriasis de moderada a grave (índices de área y gravedad de la psoriasis, superficie corporal mayor de 10, duración mayor de 6 meses y debe tener condiciones para terapia sistémica). Además, debe cumplirse alguno de los siguientes criterios:

1. Desarrollo o alto riesgo de desarrollar toxicidad relacionada con los medicamentos estándar
2. Pacientes en quienes esté contraindicado o no hayan tolerado la terapia sistémica convencional
3. Pacientes con falla terapéutica
4. Psoriasis que solo puede ser controlada con el paciente hospitalizado

5. Formas clínicas inestables, graves que puedan comprometer la vida del paciente (eritrodermia o psoriasis pustulosa)
6. Pacientes con otras enfermedades no relacionadas con la psoriasis que contraindiquen el uso de agentes como el metotrexato o la ciclosporina
7. Pacientes con artritis psoriásica.

Debe considerarse para el uso de esta terapia que en el paciente no haya contraindicaciones generales como embarazo o lactancia, infección activa (úlceras crónicas de miembros inferiores, infección respiratoria crónica o recurrente, cateterismo vesical intermitente), tuberculosis latente, tumor maligno o estados premalignos, enfermedad desmielinizante (solo para inhibidores de TNF) y falla cardíaca funcional III o IV según la New York Association (solo para inhibidor de TNF).

## REFERENCIAS

- ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA Y CIRUGÍA DERMATOLÓGICA (ASO-COLDERMA). Guías de manejo de Psoriasis. Consenso colombiano. 2008. <http://www.solapso.org/archivos/conscol.pdf>
- GOTTLIEB A, KORMAN N, GORDON K, FELDMAN S, ET AL. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic Arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:851-64.
- MENTER ALAN, KORMAN NEIL J., CRAIG A. Elmets, Feldman Steven R., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:826-50.
- MENTER ALAN, KORMAN NEIL, ELMETS CRAIG, FELDMAN STEVEN, GENFAND JOEL, ET AL. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:643-50.

- MENTER A, KORMAN N, ELMETS C, FELDMAN S, GELFAND J, ET AL. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:45-85.
- MENTER A, KORMAN N, ELMETS C, FELDMAN S, GELFAND J, ET AL. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:114-35.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NHS). Psoriasis. The Assessment and management of psoriasis. October 2012. [www.guidance.nice.org.uk/cg153](http://www.guidance.nice.org.uk/cg153).
- PUIG L, CARRASCOSA J M, CARRETERO G, DE LA CUEVA P, LAFUENTE-URREZ R, ET AL. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2013. Article in press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.04.003>.
- VILLASEÑOR-PARK JENNIFER, WHEELER DAVID, GRANDINETTI LISA. Psoriasis. Evolving treatment for a complex disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2012; 79(6):413-423.

## MICOSIS SUPERFICIALES Y SUBCUTÁNEAS

*José Cedeño M.  
Adrianna Bettiol M.  
Marcos Troccoli H.*

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones dermatológicas producidas por hongos comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades entre las cuales se destacan las tiñas o dermatofitosis, pitiriasis versicolor, candidiasis, otomicosis y ciertas micosis subcutáneas con manifestaciones principales en la piel, como esporotricosis, cromomicosis, micetoma y actinomicosis. Las micosis profundas como la paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis (sobre todo en pacientes inmunocomprometidos) cursan a veces con lesiones cutáneas caracterizadas por pápulas, nódulos, pústulas, abscesos, placas verrugosas y ulceraciones que pueden diseminarse y comprometer también músculos, huesos y vísceras. Es necesario resaltar que el compromiso y severidad de los órganos internos es propio de las micosis profundas y define el curso de estas enfermedades.

Las *dermatofítides* se refieren a las manifestaciones dérmicas alérgicas que aparecen en sitios distantes al foco micótico debido a antígenos circulantes; por lo general se observan asociadas a las dermatofitosis, principalmente las tiñas de los pies, y suelen desaparecer al curar la infección primaria.

Las micosis superficiales producidas por dermatofitos son causadas por hongos del género *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. Las más frecuentes son las de los pies, manos, cuerpo, región crural, cuero cabelludo, barba y uñas.

## DIAGNÓSTICO

En líneas generales, el diagnóstico de las micosis cutáneas se logra mediante las siguientes pruebas:

1. Estudio microscópico directo del material obtenido de las lesiones (raspado de la piel, pelos y uñas), tratado con hidróxido de potasio (KOH) o con *clorazol Black-E*. Estas permiten identificar las hifas y esporas de los hongos. También se pueden emplear las coloraciones de H-E o PAS en muestras de biopsia
2. Cultivo del material obtenido de las lesiones en medios especiales para hongos, como el de agar-Sabouraud y otros medios especiales. Junto con el examen directo, constituyen la prueba de oro para el diagnóstico de estas enfermedades.
3. Examen de la lesión con la lámpara de Wood. Se observa una fluorescencia verdeamarillenta en lesiones no visibles a la luz normal; es útil especialmente en la pitiriasis versicolor y en pelos infectados por hongos del género *Microsporum* (tiña del cuero cabelludo).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas clínicas de las micosis superficiales son las siguientes: tiña de las uñas (*Tinea unguium*), tiña de los pies (*Tinea pedis*) y manos (*Tinea manuum*), tiña circinada (*Tinea corporis*), tiña crural (*Tinea cruris*), tiña del cuero cabelludo (*Tinea capitis*), tiña de la barba (*Tinea barbae*), pitiriasis versicolor, candidiasis, otomicosis, esporotricosis, cromomicosis, actinomicetoma y o maduromicetoma (pie de madura) y actinomicosis.

### TIÑA DE LAS UÑAS (TINEA UNGIUM)

Es producida principalmente por *T. rubrum* y *mentagrophytes*, así como también por *E. floccosum*. Es una dermatofitosis no inflamatoria que produce distrofia ungueal. Hay cuatro tipos de *tinea unguium*. La más frecuente es la forma de *onicolisis subungueal distal* (despegamiento o desmoronamiento de la lámina ungueal en su parte distal); luego, la *onicolisis subungueal proximal*; la *leuconiquia* (uña blanca) y por último la forma *distrófica total*, en la cual se puede observar destrucción total de la uña. Pueden afectarse las uñas de las manos y con más frecuencia la de los pies, particularmente los dedos gordos. Hay que

hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías como la psoriasis ungueal, liquen plano, paroniquia congénita, onicomycosis por *Candida*, onicomycosis por mohos o contaminantes y, sobre todo, con traumatismos ungueales. El diagnóstico se basa en cultivar el microorganismo proveniente del raspado ungueal. Si hay un cultivo que se justifica, es el cultivo de uñas, ya que se debe descartar otros diagnósticos diferenciales; además, los tratamientos para las uñas son largos, costosos y con efectos secundarios diversos.

El tratamiento siempre hay que individualizarlo y en principio siempre debe ser combinando con terapia sistémica y tópica. La monoterapia predispone a recaídas frecuentes. La terapia tópica más efectiva es la de aplicación de lacas sobre las láminas ungueales afectadas, superficiales y distales como la amorolfina, que se aplica dos veces por semana durante 3 a 6 meses; también existe la ciclopiroxolamina al 8%, que se aplica diariamente por 6-7 meses, y por último existen aplicaciones de queratolíticos a base de úrea con antimicóticos que ayudan a eliminar químicamente la uña lesionada. La terapia sistémica cuenta con triazólicos como itraconazol y fluconazol, así como con terbinafina. Es importante evaluar al paciente a los tres meses y decidir si se debe continuar o no con la terapia sistémica. Pueden utilizarse los siguientes esquemas terapéuticos:

*Tratamiento sistémico para la tiña de las uñas de las manos*

Itraconazol continuo: 200 mg/día VO por 3 meses  
Itraconazol pulso: 400 mg/día/7días/mes VO, 2-3 pulsos  
Terbinafina continuo: 250 mg/día VO, por 6 semanas  
Terbinafina pulso: 500 mg día/ 7 días/ mes VO, por 2-3 pulsos  
Fluconazol: 150 mg/semana VO, hasta que se evidencia curación clínica (6-12 meses)

*Tratamiento sistémico para el tratamiento de la tiña de las uñas de los pies*

Itraconazol continuo: 200 mg/día VO por 3 meses  
Itraconazol pulso: 400 mg día/ 7días/ mes VO, 3-6 pulsos  
Terbinafina continuo: 250 mg/día VO, por 3 meses  
Terbinafina pulso: 500 mg día/ 7 días/ mes VO, por 3-6 pulsos  
Fluconazol: 150-300 mg/semana, VO, hasta que se evidencia curación clínica (6-12meses)

### TIÑA DE LOS PIES (*TINEA PEDIS*) Y MANOS (*TINEA MANUUM*)

La tiña de los pies es causada por *Tricophyton rubrum* y *T. mentagrophytes*. Hay tres formas clínicas de presentación: la interdigital, con afectación de los espacios interdigitales, sobre todo del cuarto espacio. La lesión predominante es la descamación, pero si se asocia con eritema, maceración y mal olor, es decir, sobreinfección bacteriana, da origen a lo que se denomina “pie de atleta”. La segunda forma clínica es la que afecta toda la planta del pie, denominada “tipo mocasín”, con engrosamiento plantar y descamación. La tercera forma es la variedad dishidrotica, en la que aparecen placas eritematosas con vesículas y a veces pústulas, generalmente muy pruriginosas, localizadas de preferencia en el arco plantar. La tiña de las manos es una variedad de la tiña de los pies, pero sin manifestaciones inflamatorias. Se presenta como una lesión descamativa y crónica de las superficies palmares, con un borde bien delimitado, y que debe diferenciarse de la dishidrosis, intertrigo y la dermatitis por contacto.

El tratamiento de la tiña de los pies y manos es controversial, ya que hay autores que solo aplican terapia tópica durante 2-3 semanas. Sin embargo, el consenso es tratarla de forma sistémica y tópica con las siguientes alternativas terapéuticas: Ciclopirox, crema o gel 0.77% BID por 4 semanas; terbinafina en crema: BID sobre el área afectada, por 1 a 4 semanas; en solución 1% BID por 1 semana o 250 mg/VO día por 2-4 semanas; itraconazol: 200 mg VO BID por 1 semana; fluconazol: 150 mg VO una vez a la semana por 2 a 4 semanas. Ketoconazol: crema al 2% OD sobre el área afectada por 2 semanas; 200 mg/VO día por 4 semanas. El ketoconazol oral es a menudo eficaz en la infección recalcitrante severa (vigilar hepatotoxicidad y muchas interacciones medicamentosas). Griseofulvina: micronizada, 1g/VO día; ultramicronizada: 660 o 750 mg/VO día por 2-4 semanas para tiña corporis y por 4-8 semanas para tiña pedis. Es muy importante instruir al paciente sobre las medidas generales de secado de los pies y los que sufren de sudoración excesiva, cambio frecuente de medias, uso de zapatos aireados y aplicación de antimicóticos en polvo o talcos tanto en los pies como en el calzado. Si hay inflamación, fisuración o eritema (por sobreinfección bacteriana) se recomienda asociar antibióticos sistémicos.

### TIÑA CIRCINADA (*TINEA CORPORIS*)

Es causada por *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton mentagrophytes* y *Microsporum canis*. Se presenta como un anillo superficial con un borde inflamatorio evidente formado por vesículas y escamas, con un centro involutivo

aparentemente sano; es pruriginosa y puede complicarse con infección o asociarse a otras tiñas. Debe ser diferenciada de la pitiriasis rosada, la sífilis y la lepra (tuberculoide o *borderline*). El tratamiento puede ser oral o tópico (en los casos rebeldes). Se usan tópicos, igual que en la tiña de los pies, como el ciclopirox laca. Alternativas orales como terbinafina, 250 mg VO día por 1-2 semanas dependiendo de la respuesta del paciente; ketoconazol, 200 mg/día VO por 4 semanas (para casos recalcitrantes y severa); fluconazol, 150 mg VO una vez por semana por 2 a 4 semanas; itraconazol, 100 mg VO diarios por 2 semanas; griseofulvin: micronizada, 500 mg/VO día; y ultramicronizada, 330-375 mg/VO día por 4-6semanas. Para las lesiones hiperqueratósicas se usan los queratolíticos.

#### TIÑA CRURAL (*TINEA CRURIS*)

Es producida principalmente por *Epidermophyton floccosum* y *Trichophyton rubrum*. Se presenta en la parte interna del muslo, región inguinocrural y perineal (en el hombre respeta el escroto), en donde la humedad, el roce, la oclusión y el calor contribuyen al mantenimiento de la infección. Se caracteriza por ser pruriginosa, tiene aspecto circinado (forma de anillo) con pequeñas vesículas y pústulas; la forma aguda es eritematosa y la crónica liquenificada. Siempre que se sospeche de *tinea cruris* se deben revisar los pies del paciente, ya que el 99% de ellos son portadores de *tinea pedis* interdigital con afectación de al menos el último espacio interdigital. Debe diferenciarse del eritrasma, el intertrigo, la dermatitis por contacto, la psoriasis inversa, las lesiones secundarias de la sífilis, las erupciones medicamentosas, el eczema numular y la pitiriasis rosada (enfermedad cutánea pápuloescamosa autolimitada de origen desconocido). El tratamiento es semejante a la tiña del cuerpo, pero además debe insistirse en aireación de la zona enferma, uso de ropa interior amplia y absorbente y polvos tópicos para favorecer el secado, por 2 a 3 semanas. Debido a su asociación con *tinea pedis*, la recomendación es la terapia combinada con antimicóticos sistémicos por 14 días.

#### TIÑA DEL CUERO CABELLUDO (*TINEA CAPITIS*)

A esta entidad se le conoce como *Querion de Celso*. *Microsporum canis* (zoofílico) es el agente causal más frecuente en nuestro país y seguido por *Trichophyton tonsurans* (antropofílico). Se observa con gran frecuencia en niños prepuberales (edad escolar) y ocasionalmente en el adulto (por algún tipo de inmunosupresión). Se caracteriza por placas descamativas alopecicas o

pseudoalopécicas, redondeadas u ovals, a veces únicas o con una lesión principal y otras satélites alrededor. Cuando se inflaman originan pápulas, vesículas y costras dolorosas, incluso pueden presentar linfadenopatías cervicales. La tiña del cuero cabelludo se confunde con alopecia areata, tricotilomanía, sífilis secundaria, lupus eritematoso discoide crónico y morfea del cuero cabelludo. El diagnóstico de las tiñas del cuero cabelludo se logra con el examen microscópico del cabello, al cual se agrega solución de KOH al 20% para detectar las esporas. Por otra parte, cuando el agente causal es del género *Microsporum*, con la lámpara de Wood se observa una fluorescencia verdeamarillenta. La identificación definitiva se da con el cultivo en medio de Sabouraud.

El tratamiento siempre debe ser sistémico, ya que el fármaco debe penetrar al folículo piloso para ser efectivo. La droga de elección es la griseofulvina (único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la tiña capitis), aunque el uso de terbinafina, itraconazol y fluconazol han sido reportados en la literatura médica de forma extensa. El uso de champús antimicóticos o agentes tópicos puede ser necesario para el tratamiento con el objeto de eliminar fómites. Los siguientes fármacos pueden utilizarse como alternativas con una alta tasa de curación (82-100%): griseofulvina micronizada: 500 mg VO día por 6-8 semanas; ultramicronizada: 10-15 mg/kg/día VO por 6 a 12 semanas; terbinafina: 250 mg VO día por 4-6 semanas; itraconazol: 5 mg/kg/VO día por 6 semanas; fluconazol: 150 mg VO día por 8-12 semanas. La adición de ketoconazol tópico o champú de sulfato de selenio reduce la transmisibilidad. Tratar por el doble de tiempo para *M. canis* en comparación con *T. tonsurans*.

#### TIÑA DE LA BARBA (*TINEA BARBAE*)

Es producida por especies antropofílicas y zoofílicas (ganado vacuno) *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*. Existe una forma superficial parecida a la tiña del cuerpo, con alopecia en el centro de la lesión, y otra más severa semejante a la tiña de la cabeza, con alopecia, pústulas foliculares y lesiones semejantes al querion del cuero cabelludo. Puede ser transmitida por contacto con vacas y caballos. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la pseudofoliculitis de la afeitada y la “psicosis bacteriana”. El tratamiento de la tiña de la barba consiste en antimicóticos orales con las siguientes alternativas: terbinafina, 250 mg/VO día por 4-6 semanas; fluconazol, 150 mg/semanal o itraconazol, 100 mg/día, por 2-4 semanas. También se pueden emplear al mismo tiempo compuestos imidazólicos en crema una o dos veces/día por 2-4 semanas.

## PITIRIASIS (TIÑA) VERSICOLOR

Es la micosis superficial más frecuente, producida por *Malassezia furfur* o *Pityrosporum orbiculare*. Es un hongo dimorfo de fase micelial y levaduriforme que se considera saprófito, puesto que forma parte de la flora del cuero cabelludo y áreas seboreicas; bajo ciertas condiciones se torna patógeno y produce lesiones. De ahí su tendencia a las recaídas frecuentes y la cronicidad. La pitiriasis versicolor se caracteriza por placas numulares (formas de moneda), finamente descamativas, hipercrómicas o hipocrómicas, no pruriginosas, que tienden a coalescer, localizadas principalmente en el cuello y el tronco (pecho y espalda). El diagnóstico es muy fácil, pues con el simple raspado de las lesiones o usando el método de la cinta adhesiva se puede observar directamente el hongo al microscopio. Es muy útil el uso de la lámpara de Wood, por la cual, las lesiones activas emiten una fluorescencia verdeamarillenta característica, además de que facilita detectar la efectividad de la terapia. Después del tratamiento pueden quedar manchas hipocrómicas residuales postinflamatorias, lo cual no significa que el medicamento haya fracasado.

El tratamiento puede reducirse a una simple terapia tópica con un champú antimicótico existente en el mercado, aplicaciones de 5-10 minutos previo al baño diario y uso de cremas antifúngicas una vez al día por 14 días. También se puede usar terapia sistémica; el ketoconazol oral sigue siendo altamente efectivo y prácticamente es en la única patología que está aceptado por consenso. Se puede emplear una sola dosis mensual de 200 a 400 mg VO; es necesario que en el día de la toma se haga algún ejercicio y evitar el baño durante 24 horas; de esta manera, el medicamento llega rápidamente con el sudor a la piel, donde hace su acción; también se usan 200-400 mg VO diarios por 7-10 días. Puede utilizarse fluconazol, 400 mg VO en una sola toma o 150 mg/semanal por 3 semanas, o itraconazol, 200 mg/día VO por 7 días.

## CANDIDIASIS

Es producida por levaduras del género *Candida spp*: *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. guilliermondi*. Este hongo está presente como saprófito en un 9% en la piel, así como, en mayor porcentaje, en las mucosas oral y vaginal. Cuando se torna patógeno bajo ciertas condiciones como en pacientes diabéticos, por efecto de antibióticoterapia múltiple, embarazo, obesidad, alcoholismo o cualquier condición de inmunosupresión, puede producir infecciones agudas

o subagudas en la piel, mucosas y uñas, y en casos más severos infecciones sistémicas graves (candidemia) que pueden comprometer la vida del paciente. La candidiasis cutánea o candidiasis intertriginosa (intertrigo) cursa con placas muy eritematosas localizadas en áreas de pliegues cutáneo, de bordes irregulares, húmedas y maceradas que se acompañan de otras satélites alrededor de la lesión primitiva. En los niños ocasiona la “pañalitis” y en los adultos la variedad intertriginosa, sobre todo en obesos y diabéticos, con afectación de las regiones axilares, inguinales, submamaria, interdigital o interglútea. La terapéutica de la candidiasis puede ser local o sistémica y también debe individualizarse en cada paciente. Lo que sí es cierto es que deben controlarse los factores de humedad y controlar en lo posible los factores predisponentes. La candidiasis de diseminación hematógena se describe el capítulo de micosis profundas. Se describen las diferentes localizaciones de la candidiasis y su tratamiento.

**Candidiasis de la mucosa orofaríngea y esofágica.** Se presenta de diferentes formas: la de tipo *muguet* en las comisuras labiales; la forma *pseudomembranosa* (la más frecuente), que forma placas blanquecinas fácilmente desprendibles que dejan una superficie eritematosa, localizadas sobre la lengua, velo del paladar, mejillas, labios, encías y faringe, y que suele ocurrir en lactantes, ancianos y personas que reciben antibióticos por tiempo prolongado. Hay formas atróficas vistas sobre todo en la lengua, que la deja totalmente despulida, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. Se usa el fluconazol, 200 mg VO en una sola dosis, más tópicos azólicos y colutorios de nistatina; caspofungina, 50 mg EV/día o micafungina, 150 mg/EV día, o anidulafungina, 200 mg/EV de entrada y luego 100 mg/EV día. En la candidiasis mucocutánea crónica, 150 mg VO semanales por 8 a 12 meses, y para pacientes con SIDA, 200 mg el primer día, luego, 100 mg por 3 a 4 días, y de mantenimiento, 100 mg VO OD semanales. Ketoconazol para la candidiasis cutánea, 400 mg VO diarios por 15 días, mucocutánea, 400 mg VO OD por 3 a 9 meses, y para la candidiasis bucofaríngea, 200 mg VO diarios por 5-10 días.

**Vulvovaginitis por *Candida*.** Es común en diabéticas y embarazadas; cursa con prurito y flujo blanquecino; también se puede observar su contraparte en hombres, la balanitis candidiásica que afecta la mucosa del glande con pápulas y placas muy rojas con secreción cremosa. Se utilizan supositorios de nistatina y tópicos azólicos intravaginales: clotrimazol (200 mg HS por 3 días o crema 1% HS por 7 días; miconazol (200 mg HS o crema 2% HS por 7 días). El medicamento de elección es el fluconazol en pacientes no inmunosuprimidos,

150 mg VO en una sola toma. Ketoconazol, 400 mg VO diarios por 5 días. Itraconazol, 200 mg VO OD por 3-5 días o 400 mg VO en una sola toma. En pacientes con SIDA, 100 mg VO BID por 2 semanas, y luego, 200 mg VO semanales.

**Onicomicosis por *Candida*.** Se manifiesta principalmente en las uñas de manos y cursa con perionixis (paroniquia) o inflamación de la piel alrededor de las uñas; se acompaña de distrofia ungueal y se manifiesta sobre todo en amas de casa, *chefs* de cocina y cantineros, es decir, personas cuyo oficio implique una alta humedad permanente en las manos. También se observa afectación de las uñas de los pies, pero su presentación clínica es muy parecida a la de los dermatofitos, aunque todavía existe mucha controversia sobre si esta entidad debe considerarse o no debido al papel saprófito de la *Candida* en la superficie cutánea. Se usa el fluconazol, 150 mg por semana por varios meses hasta que la uña esté totalmente sana.

**Otomycosis.** Consiste en la infección del conducto auditivo externo por levaduras de *Candida albicans* o *Aspergillus niger*. Se caracteriza por cursar con prurito intenso y poco dolor, acompañado de costras oscuras, húmedas y cierta secreción. El tratamiento tópico consiste en soluciones óticas sin alcohol que contengan cualquiera de los siguientes medicamentos: imidazoles, nitrofurazona, vioformo, neomicina o polimixina B. La nistatina tópica es útil para la *Candida*. Es importante la limpieza por aspiración del especialista en otorrino y también se pueden emplear los antimicóticos sistémicos. Itraconazol, 100 mg VO diarios por 15 días.

## ESPOROTRICOSIS

La enfermedad es producida por *Sporothrix schenckii*, frecuente en el medio rural, floristeros y campesinos que trabajan la tierra, y que se adquiere a través de heridas punzantes o rasguños con espinas, plantas, maderas o paja. En nuestro país, las áreas endémicas se localizan en las zonas húmedas del centro norte de Venezuela como El Junquito, Colonia Tovar y sus alrededores. En el sitio de inoculación se forma una pápula o nódulo (principalmente en miembros superiores) que pronto se ulcera y da la *forma cutánea fija*. Si se originan otras lesiones de forma lineal y sigue trayectos linfáticos se denomina *forma cutánea linfangítica*. Ocasionalmente puede diseminarse por vía hemática y originar abscesos múltiples subcutáneos o invasión a huesos, articulaciones y vísceras (muy raro). El curso puede ser subagudo o crónico y a veces las lesiones sanan espontáneamente en un lapso de 4 a 6 semanas.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con leishmaniasis, lepra tuberculoide, sífilis gomatosa, tuberculosis verrugosa de la piel y sarcoidosis. El diagnóstico se establece con el cultivo y una prueba intradérmica positiva de esporotriquina (altamente sensible).

El tratamiento inicial para la esporotricosis linfocutánea es la solución saturada de yoduro de potasio o SSKI (mezcla de yoduro de sodio y yoduro de potasio 25 g de cada uno en 50 ml de agua destilada), a la dosis de 5 a 10 gotas VO TID, después de las comidas la primera semana; luego, 15 gotas TID la segunda; 20 gotas TID la tercera y posteriormente 40 a 50 gotas TID por 6 a 12 semanas. En caso de intolerancia a los yoduros se ha usado el itraconazol, 200 VO diarios por 3-6 meses hasta la resolución del proceso (si no hay respuesta o existe compromiso osteoarticular o pulmonar, 200 mg VO BID por 12 meses); terbinafina, 500 mg VO BID por 4 a 5 semanas; o fluconazol (menos efectivo), 400-800 mg VO al día. En casos diseminados y severos (pulmón, SNC, huesos) se practica la resección quirúrgica más anfotericina B liposomal (ABL) 3-5 mg/kg/día EV o anfotericina B complejo lipídico (ABCL) 5 mg/kg/día EV o anfo B desoxicolato (AmB convencional) 0.7-1 mg/kg EV al día; por 4-6 semanas si hay respuesta, cambiar a itraconazol 200 mg VO BID por un total de 12 meses. Después de 2 semanas de tratamiento, documentar los niveles séricos adecuados de itraconazol. Todas las recomendaciones de dosis son para adultos (a menos que se indique otra cosa) y con función renal normal. Embarazo con enfermedad grave: anfoB lipídica 3-5 mg/kg EV OD. SIDA y pacientes inmunodeprimidos: itraconazol 200 mg VO OD hasta que el conteo de células T CD4+ sea > 200 células/ $\mu$ l durante 12 meses. Después de 2 semanas se recomienda documentar los niveles séricos adecuados de itraconazol.

### CROMOMICOSIS

Es producida por hongos cromomicetos (dematiáceos u oscuros) como *Cladophialophora carrioni*, *Fonsecae pedrosi*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinocladiella aquaspersa*. Es frecuente en el medio rural y las áreas endémicas de nuestro país son los estados Falcón, Lara y Zulia, donde el más frecuente es *Cladophialophora carrioni*, presente en las cactáceas de áreas xerófitas y secas, y *Fonsecae pedrosoi*, que se encuentra en la vegetación de áreas más húmedas como los piedemontes de Lara y Zulia. Se presenta generalmente en hombres con actividades dedicadas a la ganadería y cría de animales, expuestos a heridas (con espinas o astillas de plantas), sobre todo de los miembros inferiores. Comienza con pápulas y pústulas que con los

años se convierten en placas escamocostrosas y verrugosas que se complican con elefantiasis o invasión articular, ósea o muscular. Se confunde con la esporotricosis, la leishmaniasis y la TBC verrugosa. El diagnóstico se confirma con las preparaciones habituales, cultivos en medio de Agar y la biopsia de las lesiones. El tratamiento consiste en evitar que las lesiones se propaguen mediante la extirpación quirúrgica, electrocoagulación y crioterapia. Cuando el agente causal es *Cladophialophora carrioni*, la respuesta al itraconazol sistémico es excelente, aunque no tan favorable para *Fonseca pedrosoi*. Se usa el itraconazol, 100 a 400 mg VO OD por 18 meses.

### MICETOMA

El micetoma es una infección granulomatosa crónica de aspecto tumoral localizada en piel y tejido subcutáneo, que puede extenderse hasta el hueso. Es producida por ciertos hongos y bacterias, los cuales, indistintamente, producen un cuadro clínico similar: deformidad de la región anatómica comprometida, induración leñosa, hipertrofia, fístulas y secreción de gránulos. La enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres (4:1), en trabajadores del campo de edad comprendida entre 20 a 50 años de edad y en los miembros inferiores, particularmente en el pie. Inicialmente fue descrita en un paciente en la ciudad de Madurai (India) y fue llamada pie de Madura. Desde el punto de vista clínico se reconocen dos grupos de micetomas, los causados por bacterias pseudomicóticas (actinomicetoma) y los producidos por hongos verdaderos (eumicetoma o maduromicetoma).

**Actinomicetoma.** Representa el 98% de los casos, causados por bacterias aerobias del grupo de los Actinomicetos, género *Nocardia* (*brasiliensis*, *caviae*, *asteroides*), y del grupo *Streptomyces* (*Streptomyces pelletieri*, *Streptomyces somaliensis* y *Actinmadura madurae*).

**Eumicetoma (pie de Madura o maduromicetoma).** Representa el 2% de los casos, pero la frecuencia es mucho mayor en áreas con baja precipitación pluvial (<350mm al año). Es producido por los hongos *Madurella* (*mycetomatis*, *grisea*) y *Pseudoallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*).

La infección es transmitida por material vegetal contaminado por el agente infeccioso; el período de incubación no se ha precisado y se presume que toma varios años. Una vez ocurrida la inoculación, el tejido afectado desarrolla una respuesta inflamatoria granulomatosa no específica constituida por un centro purulento que contiene los gránulos de micetoma rodeado por PMN, histiocitos

y folículos tuberculoides. La reacción granulomatosa puede invadir músculos y huesos causando miositis y osteomielitis (los nervios y tendones son altamente resistentes). Las lesiones óseas se inician con la invasión del periostio y osteolisis conformando “geodas” y la radiografía revela lesiones osteolíticas en sacabocados. Puede haber deformaciones notables y compromiso articular con anquilosis. La diseminación y metástasis a los ganglios linfáticos es rara. El cuadro clínico inicial es común en cualquier tipo de micetoma, pero en el transcurso del tiempo hay diferencias:

*Actinomicetoma.* El curso es agudo, progresa más rápidamente, la induración tiene márgenes imprecisos, las fístulas se inician tempranamente y se hacen numerosas, con abundante secreción serosanguinolenta o seropurulenta y de gránulos; producen poca o ninguna invasión y responden bastante bien a los antibióticos sistémicos.

*Maduromicetomas.* Tienen un curso mucho más lento y crónico, se presentan como masas sólidas circunscritas que originan fístulas, ulceraciones, exudación purulenta o serosanguinolenta, a veces con expulsión de granos, e invaden tejidos circundantes. Cuando las lesiones se hacen extensas producen deformaciones notables e incapacitan al paciente por deformidad de la región anatómica y compromiso articular con anquilosis. Responden pobremente a los antimicóticos sistémicos.

En la mayoría de los pacientes, las lesiones se localizan en las extremidades inferiores (80%), sin embargo existe una minoría de enfermos (infantes y adolescentes) que puede presentar las lesiones en la cara, cuello, tórax, axila y brazos; estas últimas lesiones son denominadas “minemicetomas” por su apariencia clínica (tubérculos de superficie lisa o ulcerados, vegetantes con trayecto fistuloso; aparentan clínicamente un granuloma telangiectásico, ántrax u otras micosis subcutáneas). En el tórax, las lesiones pueden invadir y afectar la médula espinal con paraplejía o extenderse anteriormente e invadir costillas, pleura y parénquima pulmonar. El compromiso de la pared abdominal penetra excepcionalmente la cavidad, sin embargo, en la región inguinal puede ser invasivo y afectar la vejiga y otros órganos abdominopélvicos. El diagnóstico del micetoma se logra mediante los siguientes estudios:

1. Examen directo de los granos con KOH al 20%. Puede revelar *grosso modo* granos blancos en el actinomicetoma y negros en el maduromicetoma. Más específicamente los blancoamarillentos sugieren *Nocardia species* o *A. ma-*

*durae* y *S. Apiospermum*. Los amarillo-marrón indican infección por *Streptomyces somaliensis*, y los de rosado a rojo infección por *A. Pelletieri*. Los negros sugieren *Streptomyces paraguayensis*, *Madurella* species o infección por el hongo *Leptosphaeria* species. Microscópicamente, con la coloración de Gram, los granos actinomicóticos presentan el centro gramnegativo del cual se desprenden finas radiaciones marginales grampositivas. Los granos maduromicóticos aparecen como masas de hifas septadas gramnegativas, embebidas en el cemento intercelular. Este grupo también puede ser observado mediante coloración de GMS (Gomori-metamine-silver) o PAS (periodic-acid-shift).

2. Biopsia. El estudio histopatológico demuestra formación de microabscesos asociados con reacciones granulomatosas. La epidermis se caracteriza por hiperplasia pseudoepiteliomatosa o hiperqueratosis; en la dermis, formación de microabscesos con PMN rodeados de abundantes macrófagos, plasmocitos y linfocitos. La confluencia de los abscesos conforma tractos fistulosos con fibrosis perilesional y con escasos granulomas tuberculoideos; es notoria la presencia de células gigantes de tipo Langerhans o de cuerpo extraño distribuyéndose difusamente en el infiltrado celular.
3. Cultivos de las secreciones en medios: Löwenstein-Jensen para actinomicetoma y agar-sangre o medio de Sabouraud para maduromicetoma. Los cultivos superficiales son inadecuados porque están contaminados con bacterias.
4. Estudio citológico de muestra extraída por aspiración con aguja fina.
5. Diagnostico serológico. Se basa en la determinación de respuesta humoral dirigida contra tres proteínas antigénicas (24, 26 y 61 Kd) de extractos celulares específicos de *Nocardia brasiliensis*. Se utilizan técnicas de inmunodifusión, contraelectroforesis, ELISA y Western-Blot. Tienen alta correlación con la condición clínica de los pacientes, se encuentran altos títulos en pacientes con enfermedad activa y bajos en los curados.

El tratamiento del micetoma debe estar dirigido específicamente al agente causal, de manera que consiste en antibióticos para el actinomicetoma y antimicóticos para el maduromicetoma.

**Actinomicetoma.** Los pacientes deben ser tratados con 2 fármacos para evitar la resistencia bacteriana y erradicar la infección residual. Son utilizados en ciclos de 5 semanas de duración, el número de veces necesario que logre erradicar el proceso.

Los esquemas indicados son TMP-SMX (14 mg/kg/día) con estreptomicina (14 mg/kg IM) o con amikacina, e incluso con gentamicina. En ocasiones se requiere un tercer agente como rifampicina (15-20 mg/kg/día) para disminuir las recurrencias. También se ha utilizado dapsona (1-2 mg/kg/día, en días alternos) por su propiedad antibacteriana, además de antiinflamatoria e inmunomoduladora. Considerando que el tratamiento es frecuentemente prolongado, los aminoglucósidos se han empleado por períodos limitados seguido de tratamiento oral con 2 agentes (por ejemplo, TMP-SMX con doxiciclina).

**Maduromicetoma.** Se utiliza tratamiento quirúrgico (escisión de los tumores o amputación en casos seleccionados); inicialmente o secuencialmente, un antifúngico por un tiempo mínimo de 10 meses, generalmente por varios años. Contra *Madurella mycetomatis* se indica itraconazol en dosis de 400 mg VO día, y para *S. apiospermum*, itraconazol (igual dosis) o voriconazol, 200 mg VO c/12h. Es muy posible que el posaconazol tenga buena efectividad. También se ha empleado anfotericina B en forma intermitente con itraconazol.

## ACTINOMICOSIS

Es causada por una bacteria grampositiva anaeróbica del género *Actinomyces*, particularmente el *Actinomyces israelii*. La variedad cervicofacial se caracteriza por formación de abscesos, tumefacción de los tejidos blandos y nódulos firmes, profundos, de color rojo oscuro, que al romperse secretan un exudado que contiene gránulos amarillentos como “flor de azufre”; posteriormente se forman otros nódulos con senos y cicatrices. Las lesiones pueden tomar el maxilar inferior, huesos del cráneo y ocasionar periostitis, osteomielitis y lesiones del cerebro. El curso es crónico y de pronóstico grave. Se debe diferenciar de los abscesos dentales, la escrofuloderma, los sarcomas y las formas gomatosas de la sífilis. El diagnóstico se establece con el examen y cultivo de la secreción. El tratamiento de elección es la ampicilina, 50 mg/kg/día EV, dividida en 4 dosis por 4-6 semanas, o penicilina V, 2-4 g/día VO por 3-6 meses, o penicilina G cristalina a la dosis de 18 a 24 millones EV diarios repartidos cada 4 horas por 4-6 semanas. Como alternativas, doxiciclina, ceftriaxona, clindamicina o eritromicina, además de cefoxitina, cefotetán y cefuroxima.

El tratamiento local de las micosis superficiales puede ser a base de imidazoles tópicos(miconazol, clotrimazol, isoconazol, econazol, tioconazol, bifonazol, oxiconazol, sulconazol y ketoconazol) y otros antimicóticos como los alilamínicos (terbinafina y naftifina), tolnaftato, undecilinato de zinc,

haloprogina y ciclopiroxolamina. Dada la amplia variedad de medicamentos antimicóticos locales, es recomendable que el médico se familiarice con solo uno o dos. El tratamiento sistémico de las micosis superficiales a base de griseofulvina y ketoconazol, tan popular en el pasado, actualmente ha sido reemplazado por medicamentos de primera línea como terbinafina, itraconazol y fluconazol por ser más efectivos, de poca interacción con otras drogas y con mínimos efectos colaterales. Sin embargo, dado el alto costo de los nuevos medicamentos, en algunos países aún se usa griseofulvina y ketoconazol para las micosis superficiales.

*Terbinafina.* Bloquea la síntesis del ergosterol de los hongos, en particular los dermatofitos, por inhibición de la enzima *escualeno epoxidasa*; curiosamente no es efectiva para la pitiriasis versicolor ni para la candidiasis. Se absorbe adecuadamente por vía oral y puede producir dermatitis y disgeusia. Se presenta en crema al 1% para aplicación de una o dos veces diarias; el tiempo varía dependiendo de la localización de la micosis.

*Fluconazol.* Antimicótico triazol sistémico ampliamente usado en las candidiasis y en algunas micosis profundas, así como en esquemas profilácticos de pacientes inmunosuprimidos, y con gran aceptación para las micosis superficiales cuando el uso tópico ha fallado o cuando la enfermedad es severa.

*Itraconazol.* Es otro antimicótico triazol sistémico ampliamente usado tanto para micosis superficiales y profundas. Tiene la propiedad de que se deposita en el lecho ungueal, piel y mucosas. Se puede administrar después de los alimentos y se debe evitar en el embarazo, insuficiencia renal y hepática.

*Ketoconazol.* Se usa en ayunas y preferiblemente con jugo de naranja; tiene las mismas contraindicaciones de la griseofulvina, además de interferir con la biosíntesis y el transporte de los andrógenos. Debido a su acción hepatotóxica, su empleo por varios meses ha limitado su uso.

*Griseofulvina.* En la mayoría de los casos, la duración del tratamiento se mantiene generalmente por meses hasta la completa resolución del proceso micótico y solo es efectiva en aproximadamente un 40% de los casos. A dosis elevadas provoca reacciones de fotosensibilidad y también es hepatotóxica, tiene propiedades carcinogénicas y teratogénicas. Debe evitarse en el embarazo, en la insuficiencia renal y en las hepatopatías.

## REFERENCIAS

- BORELLI D. Cambios en la doctrina de las micosis superficiales. *Dermatología Venezolana* 1990; 28 (4):133-138
- CAVALLERA E, ASBATI M. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos. *Rev. Venezol. Dermatol.* 2006. Vol.44(1):4-10
- DE BERKER D. Clinical practice. Fungal nail disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2108.
- DIENG MT, SY MH, DIOP BM, NIANG SO; NDIAYE B. Mycetoma: 130 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(pt 1);130:16.
- GUPTA AK, KOHLI Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycology.* 2004; 42: 35-42
- KAUFFMAN CA ET AL. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1255.
- LUPI O, TYRING S AND MCGINNIS M. Tropical dermatology: Fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(6):931-951.
- PALIT A, RAGUNATHA S, INAMADAR AC. Actinomycetoma: dramatic response to modified two-step regimen. *Int J Dermatol* 2011; 50(4):446-9.
- PAPPAS PG ET AL. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 503.
- REIS-GAVAZZONI DIAS, MF ET AL. Update on therapy for superficial micosis: review article part I. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(5):764-74
- RONDÓN-L AJ. *Manual de Dermatología.* Editorial Disinlimed. Caracas, 1988.

## INFECCIONES DE LA PIEL

Antonio José Rondón Lugo  
Natilse Rondón Lárez

### INTRODUCCIÓN

La piel y sus anexos pueden infectarse de manera primaria o incluso secundaria, por focos infecciosos a distancia; de esta forma se produce una serie de cuadros clínicos bien definidos como impétigo contagioso, foliculitis, forúnculo, erisipela y celulitis, los cuales se detallan a continuación.

### IMPÉTIGO CONTAGIOSO

Es una infección aguda de las capas superficiales de la piel cuyo nombre proviene del latín *impetere*, que significa “asalto violento”, indicativo de su aparición rápida y de ser sumamente contagioso, lo cual obliga a un tratamiento inmediato y a prevenir su transmisibilidad. Prevalece en niños que habitan en climas calientes y húmedos propios de la zona tropical. En Venezuela es popularmente conocida como “brasa”, caracterizada por lesiones eritematopustulosas con costras amarillentas denominadas “mielicéricas” que se localizan principalmente en la cara y cerca de los orificios nasales. Los gérmenes causales son *Streptococcus beta hemolítico* del grupo A (serotipo M) y *Staphylococcus aureus*, aunque pueden estar ambos al mismo tiempo. En el recién nacido es más común el *Streptococcus beta hemolítico* del grupo B.

Hay dos formas de impétigo, el no buloso y buloso. El *no buloso* es el más frecuente, representa el 70% de los casos y generalmente aparece en una piel previamente lesionada por picadura de insectos, rascado, trauma, quemadura o infección. El *buloso* se caracteriza por vesículas, ampollas y pústulas ubicadas en un área eritematosa; puede aparecer sobre una piel intacta y es causado casi exclusivamente por *Staphylococcus aureus* (fago II tipo 71), productor de toxinas exfoliativas (*exfoliatina* A y B) capaces de ocasionar lesión en la dermis

y epidermis con formación de ampollas y desprendimiento de la piel. Si las exotoxinas pasan al torrente sanguíneo puede desencadenarse el síndrome de piel escaldada, entidad que ocurre predominantemente en niños pequeños que no han logrado el desarrollo de anticuerpos contra las toxinas.

El aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilinarresistente (SAMR), tanto hospitalario como comunitario, es un problema cada vez más frecuente, sobre todo en el impétigo no buloso. Los grupos de riesgo del impétigo comunitario por SAMR son prisioneros, niños en guarderías, grupos de atletas, diabéticos y personas con afecciones subyacentes de la piel. El impétigo SAMR intrahospitalario es frecuente en trabajadores de centros de salud, pacientes hospitalizados en el último año y enfermos con catéteres intravenosos prolongados u otros dispositivos invasivos.

El diagnóstico de impétigo se basa en la presencia de las típicas lesiones mieliséricas en áreas expuestas del cuerpo (cara o extremidades) con poca o nula manifestación sistémica. Las bulas, cuando se forman, se caracterizan por ser flácidas.

Generalmente no hay leucocitosis (excepto en casos complicados) y la respuesta de la antiestreptolisina (ASLO) es muy pobre, aunque los niveles de anti-DNAse B son consistentemente elevados. El frotis de Gram de la base de las lesiones puede revelar cocos grampositivos en cadena (estreptococo) o en racimo (estafilococo). En el impétigo buloso, la muestra se toma del contenido de las bulas; si se quiere descartar una infección dermatofítica bulosa se hace una preparación en fresco con hidróxido de potasio, y para excluir una infección por *Herpes simplex*, una preparación de Tzanck. El cultivo bacteriano de la lesión se hace cuando se sospecha de SAMR o hay un brote importante de impétigo. También se pueden hacer cultivos de otras áreas cuando es necesario evaluar el estado de portador de estafilococo, especialmente de la nariz, y como alternativas, de la axila, garganta y periné. En pacientes con impétigo recurrente que no sean portadores crónicos se solicitan las inmunoglobulinas (IgM, IgA e IgG, incluyendo subclases) para descartar una inmunodeficiencia.

El tratamiento es a base de antibióticos contra cocos grampositivos, habitualmente por 10 días, bien sean tópicos (mupirocina, bacitracina y retapamulina) o sistémicos (penicilina resistente a *betalactamasa*, cefalosporinas de primera generación o macrólidos). La elección de solo tópicos es para afecciones menores y de poca extensión. Los macrólidos no están indicados en

regiones con altos porcentajes de resistencia a eritromicina ni en SAMR; en estos casos se puede utilizar trimetoprim/sulfametoxazol o linezolid. La mupirocina, además de su efecto terapéutico sobre las lesiones, se usa en las fosas nasales para eliminar el estado de portador nasal de estafilococos. También es fundamental el uso de antihistamínicos para prevenir el rascado en caso de prurito.

### FOLICULITIS

La foliculitis consiste en la inflamación del folículo piloso, bien sea de su parte superficial, de la profunda o de ambas, generada por infección, irritación química o injuria física. Puede coexistir con perifoliculitis, inflamación de las estructuras adyacentes o presentarse independientemente. La foliculitis y la perifoliculitis ocurren en cualquier parte de la piel excepto en palmas de manos y plantas de pies. Las condiciones que hacen más susceptibles a este tipo de afección incluyen afeitado frecuente, inmunosupresión, dermatosis preexistentes, antibioticoterapia prolongada, uso de ropa apretada, exposición a temperaturas húmedas, obesidad y uso de inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) empleado en el tratamiento de algunos tipos de cáncer. La foliculitis es frecuente en mujeres, en sitios de depilación y en el hombre en áreas de afeitado (barba y cuero cabelludo), y se asocia al empleo de sustancias grasas. Existen dos tipos de inflamación folicular, infecciosa y no infecciosa; además, se describe la foliculitis eosinofílica.

**Foliculitis infecciosa.** Generalmente es ocasionada por bacterias, en particular *Staphylococcus aureus*, pero también por gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* (baños en jacuzzis y salones de hidroterapia) y con menor frecuencia por *Aeromonas hydrophila*. En ambos casos, las localizaciones más frecuentes son nalgas, caderas, axilas y zonas en contacto con el traje de baño. La foliculitis por enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*) se localiza en la región perioral y perinasal y ocurre como complicación de acné o rosácea. La ocasionada por *Candida albicans* se encuentra en infantes normales y adultos inmunosuprimidos o por el uso prolongado de antimicrobianos. *Malassezia furfur*, un saprofito común se observa en diabéticos y en pacientes con granulocitopenia o que reciban corticoesteroides. La tiña *barbae*, una forma infrecuente de foliculitis superficial, es producida por dermatofitos y es muy parecida clínicamente a la bacteriana. La infección por virus *Herpes simplex* de tipos I y II se presenta por cercanía a lesiones herpéticas de la boca y se puede extender al resto de la cara como consecuencia del rasurado.

**Foliculitis no infecciosa.** El tipo más frecuente es la llamada *sicosis barbae* o pseudofoliculitis *barbae*, que realmente no es una foliculitis sino una perifoliculitis producida por reentrada del vello y genera una inflamación de cuerpo extraño. El acné *queloidae nucae* se produce por el mismo mecanismo, pero realmente es una foliculitis y perifoliculitis simultánea debido a la mayor extensión del proceso inflamatorio y puede dejar cicatrices. Una forma inusual de foliculitis es la ocasionada por hipersensibilidad al ácaro *Demodex folliculorum*, particularmente en inmunosuprimidos. La foliculitis asociada a los inhibidores del EGFR es una erupción pápulo-pustular autolimitada que desaparece al suspender el medicamento.

**Foliculitis eosinofílica (enfermedad de Ofuji).** Se manifiesta como una forma pustular muy eritematosa prevalente en hombres jóvenes japoneses (~ 30 años). Se presenta en forma cíclica en cara, espalda y superficie extensoras de brazos, se resuelve espontáneamente en 7 a 10 días y cursa frecuentemente con eosinofilia. Otra forma de foliculitis eosinofílica es la observada en pacientes con SIDA e infantes, en la que las lesiones prevalecen en el cuero cabelludo y sobre las cejas.

El tratamiento preventivo comprende el lavado frecuente de manos, el afeitado siguiendo el sentido de la dirección del vello y el uso de jabones antibacterianos. A veces es necesario sacar los vellos incrustados, así como usar antibióticos tópicos en forma de loción o soluciones que cubran *S. aureus* como clindamicina o eritromicina. La foliculitis eosinofílica no se trata con antibióticos sino con indometacina, dapsona, colchicina o esteroides. Los otros tipos de foliculitis se tratarán con el antimicrobiano respectivo si lo requieren. En casos recurrentes por estafilococo se hacen indicaciones similares como para el impétigo.

## FORÚNCULO

El forúnculo es también una infección del folículo piloso; sin embargo, a diferencia de la foliculitis, en la cual la infección permanece en la epidermis, la inflamación del furúnculo es más extensa y está primariamente localizado en la dermis, preferentemente en áreas de roce o fricción, hiperhidrosis y dermatitis preexistentes; habitualmente en cintura, nalgas, parte anterior de piernas y axilas, así como también en cara, cuello y regiones inguinales. Se manifiesta como un nódulo eritematoso y doloroso que llega a ser fluctuante y a menudo se abre en la superficie de la piel y drena un material purulento por un solo punto.

El *carbunco o ántrax* es una infección de tipo similar pero de un agregado de folículos que drenan por varios puntos y se extiende al tejido conectivo profundo. Se encuentra preferencialmente en parte posterior de cuello y en diabéticos. Se acompaña de síntomas generales (fiebre, malestar general), leucocitosis y a veces de bacteriemia. El forúnculo es casi siempre causado por *Staphylococcus aureus*, que en casos recurrentes se encuentra como colonizante en la nariz, axila y periné. El tratamiento consiste en aplicación de compresas húmedas y calientes para promover el drenaje. Además de estricta higiene personal y uso de antisépticos como clorhexidina o solución iodada (en no alérgicos) y, de ser necesario, drenaje y uso de antibióticos. En casos repetitivos debe aplicarse tratamiento descolonizador (mupirocina) en el paciente y las personas que tengan estrecho contacto con él. Asimismo, hacer limpieza de la ropa y del ambiente circundante (cuarto de baños, pomos de puertas e incluso de mascotas). Hay que tener presente la posibilidad de SAMR, que requiere utilizar medidas preventivas de transmisión.

## ERISPELA

Es una inflamación restringida a la parte superior de la dermis pero con un prominente compromiso de los linfáticos superficiales de la piel. Las lesiones se levantan por encima del nivel de la piel, hecho que permite una clara demarcación con el resto de la piel normal. La zona afectada se caracteriza por una lesión eritematosa, edematosa y brillante con aumento de la temperatura local. Las primeras letras del nombre erisipela se refieren al término *eritro*, que describe el color “rojo fuego” de las lesiones. En casos más severos hay formación de vesículas, bulas y hasta necrosis. Como manifestaciones generales, la dolencia aparece en forma brusca con escalofríos, fiebre, malestar general y vómitos seguidos de los hallazgos cutáneos, manifestaciones atribuidas a la liberación de toxinas estreptocócicas, hecho este que la distingue de la erisipela causada por otros gérmenes.

La erisipela clásica se localiza preferencialmente en miembros inferiores y lacara, y es más frecuente en infantes, niños y adultos de tercera edad. En las piernas se puede observar un trayecto inflamatorio lineal producto del compromiso de vasos linfáticos, que se extiende hasta los ganglios regionales (linfadenitis) y popularmente se denomina “seca”. Es producida por *Streptococcus pyogenes* (del grupo A) pero también por otros estreptococos (no del grupo A) y a veces por *Staphylococcus aureus* e incluso gramnegativos. En los miembros

inferiores, la puerta de entrada más común es la lesión interdigital de los pies (dermatomicosis), traumatismos o abrasiones, picaduras de insectos, insuficiencia venosa, estasis e intervenciones quirúrgicas del pie o piernas u otras enfermedades dermatológicas. Otros factores predisponentes son diabetes mellitus, alcoholismo, infección por VIH, síndrome nefrótico y otras condiciones inmunosupresoras. La erisipela facial se ha asociado con estreptococo en la nasofaringe o con episodios recientes de amigdalitis. El daño linfático de la erisipela es permanente y favorece su recurrencia con generación de linfedema crónico.

Las manifestaciones clínicas son suficientes para el diagnóstico, pero comúnmente se encuentra leucocitosis, aumento de la VSG y de la proteína C reactiva. El estudio de cultivo tiene valor en pacientes inmunosuprimidos, en quienes pueden encontrarse otros gérmenes poco frecuentes. Se recomienda como tratamiento médico la aplicación de compresas con solución salina, elevación de la pierna y, a veces, esteroides para reducir la inflamación. Se debe asociar penicilina oral o parenteral como primera opción por 10 a 20 días. Como alternativas, las cefalosporinas de primera generación o los macrólidos. Para los casos recurrentes, presente en un 20% de pacientes con condiciones predisponentes, se recomienda el uso preventivo mensual de penicilina de acción prolongada.

## CELULITIS

Consiste en una inflamación cutánea más severa que llega hasta el tejido celular subcutáneo. Usualmente es originada a partir de una brecha de la piel evidente o aparentemente oculta (microscópica). Como la mayoría de las infecciones cutáneas, los microorganismos predominantes son *Streptococcus* y *Staphylococcus*, y su manifestación clínica es la habitual de un proceso inflamatorio (edema, rubor y calor), aunque no se define una separación o reborde entre piel enferma y sana. La presencia de secreción, formación de costras, antecedente de trauma penetrante y abscesos, frecuentemente está asociada a un estafilococo meticilinarresistente. La ausencia de estas manifestaciones orienta a estreptococo, hecho que se debe tener en cuenta para decidir el tratamiento apropiado.

La aparición de bulas de color violáceo sugiere un proceso severo y por gérmenes poco comunes como *Vibrio vulnificus* o *Streptococcus pneumoniae*. La exposición a aguas estancadas debe levantar la sospecha de infección por *Aeromonas* o *Vibrio*, así como en accidentes por cortaduras durante el procesamiento de carnes, debe considerarse *Erysipelothrix rhusiopathiae*. La

puerta de entrada y factores predisponentes son similares a los comentados para las otras condiciones cutáneas. De igual manera, una cirugía remota que involucre disección de linfáticos como la cirugía de cáncer de mama, puede predisponer a celulitis.

Los casos no severos de celulitis pueden tratarse empíricamente con isoxazolilpenicilinas, cefalosporinas de primera generación, macrólidos o clindamicina. Si hay un absceso restringido, el drenaje puede ser suficiente. En casos severos se requiere terapia parenteral y considerar la posibilidad de SAMR, que amerita tratamiento específico. La celulitis asociada al pie diabético debe incluir la cobertura contra anaerobios, así como las secundarias a mordeduras por humanos, donde frecuentemente se encuentra *Eikenella corrodens*. En cuanto a las mordeduras por animales, dos de los microorganismos predominantes son *Pasteurella multocida* y *P. séptica*. Estos 3 últimos agentes bacterianos se tratan con amoxicilina/clavulanato como primera elección.

Los agentes causales de la infección relacionada con ambientes acuosos son diferentes según sea de agua dulce o marina. En agua dulce, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsella tarda*, *Plesiomonas shigelloides*, *Mycobacterium marinum*. En agua marina, *Vibrium vulnificus*, *M. marinum* y *Photobacterium damsela*. Las 4 primeras son bacterias gramnegativas que se tratan con fluroquinolonas o cefalosporinas de tercera o cuarta generación. Para infecciones por *Vibrium vulnificus*, tetraciclinas (doxiciclina), en cambio. *Mycobacterium marinum* requiere varias drogas tuberculostáticas y por tiempo prolongado. En el caso particular de celulitis periorbitaria hay que incluir a *Hemophylus influenzae*, particularmente en niños, además, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Por tanto, hay que indicar el tratamiento específico.

Además del tratamiento médico de la celulitis, en algunas circunstancias se requiere cirugía. Los síntomas y signos que se han señalado como de alarma, y que requieren atención quirúrgica de emergencia, son bula violácea, hemorragia cutánea, desprendimiento de la piel, anestesia cutánea, rápida progresión y presencia de gas.

## REFERENCIAS

BRUNO-SOSA M. Piodermis 50- 64 Enpautas Diagnósticas y Terapéuticas. Editor Antonio Rondón Lugo Editorial Codibar. Caracas. 2001.

- BERNARD P: Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21:122-128.
- BRAGG J, POMERANZ MK. Papulopustular drug eruption due to an epidermal growth factor receptor inhibitors, erlotinib and cetuximab. *Dermatol Online J.* 2007;13 (1):1.
- DONG H, DUNCAN LD. Cytologic findings in Demodex folliculitis: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34(3):232-4.
- MORAN GJ, AMII RN, ABRAHAMIAN FM, TALAN DA. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):928-30.
- NERVI SJ, SCHWARTZ RA, DMOCHOWSKI M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(2): 285-9.
- SATOH T, SHIMURA C, MIYAGISHI C, YOKOZEKI H. Indomethacin-induced reduction in CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): a proposed mechanism of action. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(1): 18-22.
- SUÁREZ-SANCHO JA, NARANJO-LARA LT. Infecciones de Piel y tejidos blandos. 109-124 en Temas de Dermatología Pediátrica . Pautas diagnósticas y terapéuticas. Editorial Ateproca. Caracas 2003.
- WEISS E, BLANCO B, RONDÓN LUGO AJ. Infestaciones de la piel 97-108 en Temas de Dermatología Pediátrica. Pautas Diagnósticas y terapéuticas. Editorial Ateproca. 2003.
- STEVENS DL, BISNO A, CHAMBERS HF, ET AL. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 (10): 1373-1406.
- YU Y, CHENG AS, WANG L, ET AL: Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by Pseudomonas aeruginosa. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 596-600.

## 7 NEFROLOGÍA

### NEFROPATÍAS GLOMERULARES

*Miguel Rondón Nucete*

#### INTRODUCCIÓN

Las nefropatías glomerulares, junto con la nefritis intersticial crónica, constituyen una causa frecuente de enfermedad renal crónica antes de los 60 años de edad. El glomérulo renal es el blanco de grandes fenómenos patológicos infecciosos, tóxicos, inmunológicos, metabólicos, neoplásicos y hemostáticos. Con el daño glomerular son constantes la hipertensión arterial, la proteinuria, a veces en magnitudes nefróticas, y la hematuria macro o microscópica dismórfica. La *hematuria dismórfica* implica que el eritrocito pasa la barrera glomerular inflamada y se deforma. Esta anomalía es típica de las lesiones glomerulares.

Los signos cardinales en la disfunción glomerular son la proteinuria por lesión del podocito debido a citoquinas o complejos inmunes en el espacio subepitelial; este complejo se forma *in situ* y además ocurre activación del complemento con daño podocitario. Los *complejos inmunes subepiteliales* originan la glomerulonefritis de tipo membranosa con proteinuria que evoluciona en meses. Por el contrario, los *complejos inmunes subendoteliales* no producen proteinuria, se observa inflamación aguda y evolucionan en corto tiempo (horas a días). Las nefropatías glomerulares se clasifican en agudas y crónicas.

**Nefropatías glomerulares agudas.** Pueden ser de etiología infecciosa como la glomerulonefritis aguda postinfecciosa y la glomerulonefritis difusa en semilunas ocrescéntica, y no infecciosa como la nefropatía gravídica.

**Nefropatías glomerulares crónicas.** Estas se clasifican en primarias, secundarias y heredofamiliares. En las *primarias o primitivas* se incluyen las nefrosis por lesiones glomerulares mínimas y las glomerulonefritis (focal, proliferativa difusa, membranosa, membranoproliferativa y esclerosante difusa). Las *secundarias* están asociadas a enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, infecciones, intoxicaciones, neoplasias y amiloidosis. Por último están las *heredofamiliares* como el síndrome de Alport, la enfermedad de Fabry y el síndrome nefrótico familiar.

Los mecanismos inmunológicos son los responsables de la mayor parte de las glomerulopatías. Desde las descripciones de Frank Dixon, en 1968, se mencionan 4 mecanismos esenciales:

1. *Por depósito de inmunocomplejos circulantes en los glomérulos.* Constituye la causa más frecuente de glomerulonefritis. En esta situación intervienen factores locales, de manera que un anticuerpo circulante se combina con un antígeno ya presente o fijado en la membrana basal del glomérulo, donde se forma el complejo inmune.
2. *Por inmunidad antimembrana basal del glomérulo.* En estas circunstancias, la membrana basal del glomérulo se vuelve antigénica, como ocurre en la glomerulonefritis difusa en semilunas y, excepcionalmente, el síndrome de Goodpasture. Algunos estudios genéticos han demostrado relación entre la enfermedad por Ac-Anti-MBG y el HLA-DRB1-1501 y DRB1-1502. La mayor parte de los reportes (efectuados sobre poblaciones caucásicas) encuentran que el antígeno DRB1-15 está presente en 70-80% de los casos comparado con el 20-30% de los controles.
3. *Formación de complejos inmunes "in situ".* Actualmente es la teoría más aceptada. Explica la génesis de las glomerulonefritis por existencia de sitios aniónicos en la membrana basal y antígenos catiónicos en presencia o ausencia de complejos inmunes circulantes.
4. *Por anomalías del complemento sérico*

En los procesos de orden inmunológico actúan 4 componentes: antígenos, anticuerpos, complejo antígeno-anticuerpo y mediadores.

**Antígenos.** Algunos han sido reconocidos en un pequeño número de nefropatías glomerulares humanas, especialmente en las membranosas. Según Legrain pueden ser *endógenos o autólogos*, como ocurre por DNA en el lupus eritematoso sistémico

y en las neoplasias; y *exógenos* como en infecciones bacterianas (por estreptococos, estafilococos y *Treponema pallidum*); parasitarias (paludismo, lepra, tripanosomiosis y esquistosomiosis); virus (antígeno HBs, hepatitis C, herpes-virus) y medicamentos o tóxicos (sales de oro, mercurio o captopril).

**Anticuerpos.** Es frecuente observar anticuerpos en la sangre de pacientes portadores de una nefropatía glomerular, por ej., títulos elevados de antiestreptolisinas en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica o aumento de anticuerpos anti-DNA en el LES. Igualmente se pueden evidenciar inmunoglobulinas y complemento en la microscopía por inmunofluorescencia en la biopsia renal.

**Complejos antígeno-anticuerpo.** En esta situación, los anticuerpos circulantes se combinan con un antígeno presente o fijado en la membrana basal del glomérulo para formar así los complejos inmunes. También actúan como mediadores los radicales libres de oxígeno, eicosanoides, enzimas proteolíticas y citoquinas, que fomentan el daño glomerular.

**Mediadores.** En estas condiciones, los antígenos y anticuerpos resultan nefrotóxicos por la acción de mediadores celulares y no celulares, como el sistema del complemento. Estos mediadores actúan en la forma siguiente:

1. **Mediadores celulares.** Por este mecanismo, los polimorfonucleares circulantes a través de sus lisosomas producen proteólisis de las estructuras celulares; por otra parte, las plaquetas pueden desencadenar su agregación. Ambos fenómenos conducen a la activación del sistema extrínseco de la coagulación y liberación de aminas vasoactivas que alteran la permeabilidad capilar. La coagulación intraglomerular es capaz de provocar la proliferación de las células glomerulares (mesangiales o endoteliales) y la aparición de macrófagos en el espacio capsular. Por otra parte, la fibrina así formada en el espacio capsular de Bowman atrae los macrófagos que participan en la formación de las semilunas extracapilares.
2. **Sistema del complemento.** Es una cascada proteolítica formada por 40 proteínas plasmáticas que actúan en conjunto para opsonizar microbios, promover el reclutamiento de fagocitos y, en algunos casos, lisar los microbios. El complemento puede activarse sucesivamente por un mecanismo de división molecular. La *vía clásica* de activación del complemento corresponde a la llamada “activación en cascada” de las fracciones C1q, C4, C2 y C3, que se activan por los complejos antígeno-anticuerpo. Un ejemplo de la vía

clásica es la glomerulonefritis del LES. En la *vía alterna*, el C3 se activa en forma independiente por las endotoxinas bacterianas, lipopolisacáridos, properdina y por la fracción C3b resultante de la división del C3; algunas glomerulonefritis membranoproliferativas (con depósitos densos) ilustran este mecanismo.

- 3. Vía de las lectinas.** Se activa por endotoxinas bacterianas. Un ejemplo de esta activación es en el caso de los trasplantes de riñón, corazón e intestinos por la unión de *ficolinas* y *codinas* presentes en las células estresadas.

Los mediadores celulares y no celulares producen 4 efectos fundamentales en el capilar glomerular: lisis celular, aumento de la permeabilidad capilar, modulación de la actividad fagocitaria de las células mesangiales o circulantes y proliferación de las células glomerulares. De tal manera que los mecanismos de la inflamación glomerular pueden ocurrir en la siguiente forma:

1. Inflamación por complejos inmunes y activación del complemento por la vía clásica
2. Activación de neutrófilos por los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)
3. Activación del C3 por la vía alterna y sin anticuerpos
4. Inflamación por citotoxicidad celular (anticuerpo dependiente)
5. Inflamación por inmunidad celular (retardada)

De seguida se describen las causas principales de la glomerulonefritis según la edad (Tabla 91).

TABLA 91. GLOMERULONEFRITIS MÁS FRECUENTES SEGÚN LA EDAD

<b>EDAD</b>			
<b>SÍNDROME PREDOMINANTE</b>	<b>&lt; 15 años</b>	<b>15-65 años</b>	<b>&gt; 65 años</b>
<b>Síndrome nefrótico</b>	Cambios mínimos	Nefropatía membranosa	Nefropatía membranosa
	GN segmentaria y focal	Cambios mínimos	Diabetes
		GN segmentaria y focal	GN segmentaria y focal
		Diabetes	Amiloidosis
<b>Síndrome nefrítico</b>	Nefropatía IgA	Nefropatía IgA	Vasculitis

	GN mesangiocapilar	Lupus eritematoso	GN rápidamente progresiva
	Hematuria benigna	GN mesangiocapilar	Nefropatía IgA
	Nefritis hereditaria	GN proliferativa endocapilar	
Modificado de: Alcázar R, Egido J. Clasificación de las enfermedades glomerulares			

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado que la glomerulonefritis aguda postestreptocócica es el prototipo de las nefropatías glomerulares agudas, se hace necesaria entonces una descripción de esta enfermedad. Es importante recordar que otros microorganismos pueden estar incriminados en la GMN aguda, tales como los responsables de infecciones neumocócicas, endocarditis estafilocócicas y fiebre tifoidea, al igual que de enfermedades virales como mononucleosis infecciosa, varicela, Guillain-Barré, citomegalovirus, rubéola, sarampión, infecciones por virus de la parotiditis y Coxsackie, y finalmente, parasitarias como la toxoplasmosis, paludismo, filariasis y tripanosomiosis.

**Glomerulonefritis aguda postestreptocócica.** Alrededor del 60% de las GMN agudas en niños y adolescentes son por *Streptococcus -hemolítico* del grupo A, aunque en algunos países se han observado por estafilococos. La infección previa se puede demostrar en cerca del 90% de los casos. Es preciso señalar que solo ciertos *Streptococcus hemolíticos* del grupo A son nefritógenos; los tipos 1, 4 y 12 son los responsables de las glomerulonefritis agudas que siguen a una amigdalofaringitis, y el tipo 49 de una piodermatitis; sin embargo, los tipos 2, 3, 18, 25, 31, 52, 55, 56, 57, 59, 60 y 61 pueden ser responsables de infecciones no cutáneas y ser nefritógenas. También es posible la asociación de escarlatina y glomerulonefritis. Cuando el cuadro se origina de una piodermatitis afecta a los niños de uno u otro sexo por debajo de 6 años, y cuando se debe a amigdalofaringitis ataca a niños mayores y adolescentes, especialmente del sexo masculino. También puede presentarse en ancianos con una alta incidencia de insuficiencia renal aguda oligoanúrica y evolución hacia una glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Existe un intervalo de por lo menos 10 días entre la infección inicial y la aparición de los primeros signos clínicos de la GMN. Esta glomerulonefritis debe diferenciarse de ciertas enfermedades como púrpura de Henoch-Schönlein, nefritis familiar, hematuria idiopática, exacerbación aguda de una glomerulonefritis crónica y enfermedades sistémicas con afectación renal. Los síntomas más

notables son astenia, anorexia, dolor lumbar discreto, fiebre moderada y palidez cutáneomucosa. Los signos cardinales son:

1. *Hematuria y oliguria*. La orina es de color “Coca-Cola” o como “borra de café”.
2. *Edema*. Se debe a la retención de sodio y agua. Predomina en la cara, especialmente en los párpados; aumenta por las mañanas, particularmente en los miembros inferiores o en la región dorsolumbar.
3. *Hipertensión arterial*. Es un hallazgo frecuente que a veces se inicia con una complicación (insuficiencia cardíaca, edema agudo del pulmón o encefalopatía hipertensiva).

**Nefropatía por inmunoglobulina A (NIgA)**. Es la causa más común de las glomerulonefritis primarias (25 a 60%) y predomina en jóvenes del sexo masculino. La mayoría de los pacientes es asintomática, aunque se puede iniciar con hematuria macroscópica y dolor lumbar posterior a una infección respiratoria alta o tras practicar deportes. En esta nefropatía existen factores genéticos; las formas familiares son menores del 5% de todos los casos. Existen cinco *locus* de susceptibilidad para la NIgA: 6q21, 1q 32, 22q 12, 17 p23, 8q23. En la nefropatía por IgA existe una glicosilación aberrante de la IgA1. Esta enfermedad, generalmente es de buen pronóstico, aunque alrededor de un 10% puede progresar a una glomerulonefritis rápidamente progresiva e insuficiencia renal. Cursa con lumbalgia, hipertensión arterial, hematuria y proteinuria importante, que puede llegar al rango nefrótico; en estos casos, la biopsia revela esclerosis glomerular, formación de media, lunas, fibrosis túbulointerstitial, cambios vasculares, depósitos de IgA, IgM, C3 y complejos inmunes. Los niveles séricos de la IgA están aumentados; sin embargo, una hematuria microscópica con o sin proteinuria permite pensar en la NIgA. El diagnóstico definitivo solo se hace por biopsia renal.

## DIAGNÓSTICO

1. Examen de orina. Aunque puede ser norma en procesos subclínicos, generalmente cursa con hematuria, proteinuria moderada, piuria, lipiduria y cilindros eritrocitarios. Estos hallazgos pueden estar solos o combinados. En caso de que en las fases iniciales de la GMN postinfecciosa exista proteinuria en rango nefrótico, el pronóstico es malo y a menudo evoluciona a nefropatía crónica.

2. Pruebas de funcionalismo renal (pueden estar alteradas). Las evaluaciones más exactas de la tasa de filtración glomerular son obtenidas con el aclaramiento de inulina o el de creatinina, inclusive después del bloqueo de la secreción tubular de creatinina con cimetidina. La tendencia actual es a utilizar la ecuación MDRD.
3. Hb, Hto y fórmula blanca
4. Glicemia, colesterol, triglicéridos, proteínas en sangre
5. Cultivo del exudado faríngeo y de lesiones cutáneas
6. Inmunolectroforesis del suero y la orina
7. Estudios inmunológicos

*Título de antiestreptolisinas O.* (ASLO, VN= menos de 100 U Todd). Su elevación es de gran utilidad en la glomerulonefritis postestreptocócica; sin embargo, este incremento puede ser inhibido por el uso precoz de la penicilina. Dada la elevación inconstante de la ASLO se han usado otros marcadores más confiables como *antidesoxirribonucleasa B* (anti-DNasa), *antihialuronidasa*, *anti-DNPasa* o la *anti-DNasa*

*Complemento sérico.* Se debe solicitar el C3 y el CH50. El C3 se puede encontrar por debajo de sus valores normales aun en las etapas iniciales del proceso. El complemento, generalmente se normaliza a las 8 semanas, sin embargo, una disminución prolongada se puede observar en la GMN postestreptocócica

*Inmunofluorescencia.* En la NIgA se encuentran IgA en todos los casos, IgG de 30 a 50%, C3 en más del 30%, mayor número de cadenas livianas y depósitos electrodenso mesangiales.

*Otras pruebas:* AAN y marcadores virales hepáticos

8. Biopsia renal. Está indicada en una GMN postestreptocócica solo cuando existe anuria, antecedentes de enfermedad renal o historia familiar de nefritis y si el C3 permanece disminuido o la hipertensión arterial se mantiene. La biopsia renal también se indica en algunas glomerulopatías no postestreptocócicas (como la GMN rápidamente progresiva, las GMN primarias, las asociadas al LES y las heredofamiliares) con objeto de definir la evolución de la enfermedad y la conducta terapéutica.

## TRATAMIENTO

Muchos pacientes con GMN aguda postestreptocócica no deben ser hospitalizados; sin embargo, las condiciones socioeconómicas y culturales de nuestra población les obligan, más aún si existe retención azoada o signos de sobrecarga hídrica.

1. Reposo relativo en cama. Se debe tratar de mantener reposo relativo en cama (puede deambular en la casa), en especial los pacientes con hematuria macroscópica, hipertensión, edema, indicios de sobrecarga hídrica o disminución de la función renal
2. Dieta. Si existe retención azoada se indica un régimen hipoproteico y, en lo posible, normocalórico. En caso de hipertensión arterial, la ingesta de cloruro de sodio no debe ser mayor de 2 g. Si hay edemas severos u oligoanuria se restringe la ingesta de líquidos con base en la diuresis y las pérdidas insensibles
3. Cuando la glomerulonefritis se debe a causas conocidas es necesario insistir en la corrección de los factores desencadenantes: paludismo, neoplasias o usos de sustancias (sales de oro o D-penicilamina).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**1. Antihipertensivos.** La hipertensión arterial, a menudo se controla con el reposo en cama y la dieta hiposódica. En caso de no descender la cifra diastólica por debajo de 100 mm Hg en el curso de 4 horas se debe indicar la furosemida, 20 a 40 mg VO cada 6 horas. De no haber una respuesta satisfactoria se recomienda cualquiera de los siguientes antihipertensivos: enalapril, 10 a 20 mg VO BID; propranolol, 20 mg VO TID, solos o combinados. En casos severos se puede usar el minoxidil ya veces es necesario recurrir al nitroprusiato de sodio. Generalmente, el tratamiento se continúa hasta controlar la tensión arterial. La furosemida se debe mantener con el tratamiento antihipertensivo, particularmente si existen asociados edema y sobrecarga hídrica.

**2. Antimicrobianos.** En caso de evidenciarse infección estreptocócica se administra penicilina G procaínica, 800.000 U cada 12 horas IM por un lapso de 7 a 10 días o una sola dosis de penicilina benzatínica, 600.000 U IM; en caso de alergia, indicar macrólidos. No es recomendable el uso a largo plazo de la antibióticoprofilaxis, ya que la recurrencia de la GMN postestreptocócica es muy rara.

**3. Anticoagulantes, antiagregantes, inmunosupresores (cura triple).** En un intento de bloquear los mecanismos fisiopatológicos de la glomerulonefritis no postestreptocócica (coagulación local y alteraciones inmunológicas) se han usado ciertos esquemas terapéuticos; aunque en la actualidad no están universalmente aceptados. Las alteraciones de la coagulación y la función plaquetaria cumplen un papel importante en algunas glomerulopatías rápidamente progresivas y en la glomerulonefritis membranoproliferativa con deterioro de la función renal, demostrados en parte por la presencia de fibrina en el espacio de Bowman. Por esta razón se ha usado la combinación de anticoagulantes, antiagregantes, inmunosupresores (metilprednisolona, prednisona, ciclofosfamida).

*Anticoagulantes.* La heparina se usa a las dosis anticoagulantes por 7 a 14 días seguida por warfarina sódica evaluada con el INR en el rango de 2.0-2.5.

*Antiagregantes.* Alternativas: aspirina, 100 mg VO OD; clopidogrel, 75 mg VO OD; pentoxifilia, 400 mg VO OD.

*Corticoesteroides.* La metilprednisolona se emplea en la glomerulonefritis rápidamente progresiva, en la nefritis lúpica con deterioro acelerado de la función renal y en el rechazo agudo del trasplante renal. La dosis es de 1 g EV diario por tres días; luego, se sigue con prednisona oral o ciclofosfamida. La prednisona se indica por un mes y luego se reduce progresivamente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva (promedio 10 mg VO diarios), hecho que se demuestra con el examen de orina y el estado general del paciente. La prednisona se usa en la glomerulonefritis lúpica por tiempo indefinido; se inicia con 60 mg por m<sup>2</sup> SC, con reducciones progresivas hasta controlar la enfermedad según el examen de orina y las pruebas inmunológicas. También se usa en la enfermedad por cambios mínimos, en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, en la nefropatía por IgA y en la glomerulonefritis membranosa.

*Ciclofosfamida.* Se usa en la glomerulonefritis lúpica y en la glomerulonefritis rápidamente progresiva a la dosis de 1g EV mensual por seis meses. También se ha empleado en el síndrome nefrótico con lesiones glomerulares mínimas a la dosis de 1 a 3 mg/Kg VO diarios por 8 semanas y en la glomerulonefritis rápidamente progresiva hasta por dos años.

**4. otras alternativas (Interferón , plasmaféresis e inmunoglobulinas).** Son alternativas empleadas en un intento de complementar el tratamiento antes descrito. Se pueden emplear hasta por dos años y dependen de la actividad de la glomerulopatía según el examen de orina y la biopsia renal.

*Interferón* . Se emplea en pacientes con glomerulonefritis aguda asociada al virus de la hepatitis C; mejora la proteinuria, estabiliza la función renal y suprime la viremia. Puede haber recaídas al suspender el tratamiento.

*Plasmaféresis*. Se asocia a la terapia inmunosupresora en casos de glomerulonefritis aguda con una evolución rápidamente progresiva y en la nefropatía por IgA con síndrome nefrótico.

*Inmunoglobulinas*. Tiene las mismas indicaciones del interferón ; la dosis es de 2 g/Kg EV mensual por 3 meses consecutivos, y luego IM por otros 6 meses.

### 5. Perspectivas del tratamiento de la nefropatía por IgA

1. Inmunosupresores que actúan en los sitios de activación de las células B en mucosas, como los corticoesteroides de acción entérica (budesonida)
2. Moduladores de la activación de *Toll Like Receptor* (TLR): Ac anti-TLR
3. Inhibidores de vías de señalización TLR 9. La hidroxicloroquina es un inhibidor de TLR 9 y 7, además de alcalinizar el proteosoma, y de esta manera inhibe la presentación de antígenos.

### REFERENCIAS

- ALCÁZAR R, EGIDO J. Clasificación de las enfermedades glomerulares. Nefrología Clínica (2ªEd) En: Hernando L, Aljana P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S (eds). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2004: 273-276.
- BAJEMA IM. Pathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. Clin Exp Immunol. 2011; 164 (Suppl 1): 14-16. doi: 10.1111.
- BERTHELOT L, PAPISTA C, MACIEL TT, BIARNES-PELICOT M, TISSANDIE E, WANG PH. ET AL. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. J Exp Med. 2012; 209: 793-806.
- GALE DP, PICKERING MC. Regulating complement in the kidney: insights from CFHR5 nephropathy. Dis Model Mech. 2011; 4: 721-726. doi: 10.1242

- 
- GHARAVI AG, KYRILUEK K, CHOI M, LI Y, HOU P, XIE J. ET AL. Genome-wide Association Study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Gnet*. 2011; 43: 321-327.
- GORSUCH WB, CHRYSANTHOU E, SCHWAEBLE WJ, STAHL GL. The complement system in ischemia-reperfusion injuries. *Immunobiology*. 2012; 217:1026-1033. doi: 10.1016.
- INOUE T, SUGIYAMA H, KITAGAWA M, TAKIUE K, MORINAGA H, OGAWA A ET AL. Suppression of adiponectin by aberrantly glycosylated IgA1 in Glomerular mesangial cells in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2012; 7: e33965. doi: 10.1371.
- MELIN FÜRST C, MÖRGELIN M, VADSREUP K, HEINEGARD D, ASPBERG A, BLOM AM. The C-Type Lectine of the aggrecan G3 domain activates complement. *PLoS One*. 2013; 8: e61407. doi: 101371.
- PARRA G, RODRÍGUEZ I, COLINA C & GARCÍA R. Short-term treatment with captopril in hypertension due to acute glomerulonephritis. *Clinical Nephrol*. 1988; 2: 5862.
- RODRIGUEZ-ITURBE B, MUSSER JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 3008; 19: 1855.
- SALAMA AD, LEVY JB, LIGHSTONE L, PUSEY CD. Goodpasture`s disease. *Lancet*. 2001; 358: 917-920.
- SUMMERS SA, STEINMETZ OM, OOI JD, GAN P, O`SULLIVAN KM, VISVANATHAN K ET AL. Toll-Like Receptor 9 enhances nephritogenic immunity and Glomerular leukocyte recruitment. *Am J Pathol*. 2010; 177: 2234-2244. doi:10.2353
- THURMAN JM, RENNER B. Dynamic control of the complement system by modulated expression of regulatory proteins. *Lab Invest*. 2011; 91: 4-11. doi: 10.1038.



## INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Ángela Otero Villanueva  
José Francisco Bognanno

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por un deterioro brusco y sostenido de la filtración glomerular que se manifiesta inicialmente por incapacidad para excretar productos nitrogenados (azoemia), regular la homeostasis hidroelectrolítica, ácidobásica y la tendencia a la oliguria. Afecta a todas las edades y representa un fracaso de la práctica clínica, potencialmente reversible y en muchas ocasiones evitable. Actualmente, la IRA mantiene una mortalidad alrededor de 50%; la función renal mejora completamente en un 50% de los pacientes, un 5% no la recupera y el resto queda con grados variables de enfermedad renal crónica. Los factores que aumentan la mortalidad son la edad mayor de 60 años, la forma de presentación oligoanúrica severa y la presencia de complicaciones infecciosas y cardiopulmonares. La IRA, desde el punto de vista etiopatogénico, puede clasificarse en tres grandes categorías: prerrenales, renales y post renales; las causas prerrenales y renales intrínsecas representan la mayoría. Dentro de la etiología renal intrínseca (isquémica y tóxica), la necrosis tubular aguda (NTA) ocupa el 85% (Fig. 19).

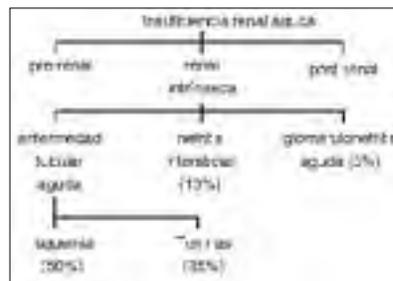


FIGURA 19. CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

**1. IRA PRERRENAL.** Ocurre cuando la perfusión renal disminuye por debajo de un nivel crítico en riñones previamente sanos; puede ser por disminución del volumen circulante eficaz o por vasoconstricción renal, al extremo de comprometer la filtración glomerular. La función renal suele normalizarse al desaparecer la causa desencadenante y la administración pronta de líquidos que normalice el flujo sanguíneo renal y la presión de ultrafiltración glomerular. El tejido parenquimatoso renal no se lesiona, pero si el factor desencadenante se mantiene y no se trata oportunamente, se alteran los mecanismos renales de adaptación y puede evolucionar a una NTA. Las causas más frecuentes son:

*Reducción de volumen circulante:* hemorragias, pérdidas digestivas, renales o cutáneas

*Redistribución del líquido extracelular:* traumatismos, quemaduras, pancreatitis aguda e hipoalbuminemia.

*Bajo gasto cardiaco:* insuficiencia cardiaca, arritmias cardiacas, infarto del miocardio y embolia pulmonar

*Vasodilatación periférica:* sepsis, fístulas arteriovenosas, anafilaxia

*Vasoconstricción renal:* norepinefrina, cirrosis hepática, hipercalcemia

*Interferencia con la autorregulación renal:* inhibición de prostaglandinas por AINEs o inhibición de la enzima convertidora de angiotensina por IECAs.

**2. IRA RENAL O PARENQUIMATOSA.** Se produce por lesiones agudas del parénquima renal (glomérulos, túbulos, intersticio y vasos). Se observa en pacientes hospitalizados por cirugía o traumatismos (60%), patologías médicas (30%) y procesos obstétricos o ginecológicos (10%). La isquemia renal sostenida o la lesión tóxica directa por sustancias exógenas o endógenas ocasiona necrosis de las células tubulares renales, que pueden ir desde lesiones mínimas hasta la necrosis de la corteza renal (necrosis cortical). En este grupo se distinguen cuatro tipos de lesiones: necrosis tubular aguda, vascular, glomerular y túbulointersticial.

*Necrosis tubular aguda (NTA).* Representa alrededor del 85% de los casos de IRA; se debe a una isquemia renal mantenida, nefrotóxicos exógenos y endógenos. *Isquemia renal:* se debe a cualquier alteración hemodinámica que origine IRA prerrenal o isquemia renal que puede asociarse a lesiones vasculares, glomerulares

o intersticiales. La isquemia renal es la causa más común de la IRA; la duración y severidad de la hipoperfusión renal es crucial, ya que se activa el sistema renina-angiotensina que induce una contracción de la arteriola aferente y, por consiguiente, una reducción de la filtración glomerular. *Nefrotóxicos exógenos*: antibióticos (aminoglucósidos, aciclovir, anfotericina B, pentamidina), contrastes (yodo, gadolinio), anestésicos, paraquat, citotóxicos (cisplatino, ifosfamida metotrexate, ciclosporina A). *Nefrotóxicos endógenos*: rabdomiólisis, hemólisis e hiperuricemia.

**Lesión bilateral de arterias o venas renales:** trombosis y embolia de las arterias renales, trombosis venosa, vasculitis.

**Lesiones glomerulares y de pequeños vasos:** glomerulonefritis aguda y rápidamente progresivas, vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatías trombóticas, esclerosis sistémica.

**Lesiones tubulointersticiales agudas:** nefritis alérgica (betalactámicos, sulfamidas, TMP-SMX), infecciones y rechazo agudo del trasplante renal.

**3. IRA OBSTRUCTIVA O POST RENAL.** Se produce una disminución del filtrado glomerular secundaria a la obstrucción del flujo urinario, en cualquier nivel del tracto urinario, por causas intrínsecas o “masas” extrínsecas en uréteres, vejiga o uretra. Uréteres intrínsecas (litiasis, coágulos, necrosis papilar) o uréteres extrínsecas (tumores adyacentes, ligaduras, fibrosis retroperitoneal). Vejiga y el tracto de salida: hipertrofia y carcinoma prostático, disfunción neurológica. Uretra: traumatismos, estenosis, fimosis.

La clásica alteración fisiopatológica que produce la insuficiencia renal aguda es la NTA, conocida como “nefropatía vasomotriz”, en la cual, los mecanismos causantes de la retención azoada por reducción de la función glomerular no están muy claros; sin embargo se han propuesto lesiones tubulares, alteraciones hemodinámicas y modificaciones intracelulares.

## LESIONES TUBULARES

1. Obstrucción o bloqueo. En las células de los túbulos proximales se producen protrusiones y desprendimiento de su membrana celular con pérdida de las microvellosidades. Estos detritos o desechos, además de solutos filtrados como proteínas y ácido úrico, obstruyen la luz de los túbulos distales y la obstrucción aumenta la presión intraluminal que se opone a la presión de filtración dentro del glomérulo, lo que hace reducir la filtración glomerular.

2. Retrofiltración peritubular. Ocurre por el daño al epitelio tubular con salida de solutos del ultrafiltrado a la circulación.

#### Alteraciones hemodinámicas

1. Reducción del gasto cardíaco, volumen intravascular y flujo plasmático glomerular
2. Disminución de la filtración glomerular debida a múltiples factores:
  - a. Reducción del área de filtración y de la permeabilidad de los capilares glomerulares
  - b. Aumento de la presión intratubular debido a la obstrucción de los túbulos por detritus celulares, cilindros y edema intersticial
  - c. Teoría de la “fuga retrógrada”; el daño del epitelio tubular permite la reabsorción del filtrado glomerular
  - d. Vasoconstricción de la arteriola aferente

#### MODIFICACIONES INTRACELULARES

1. Disminución del contenido de ATP, que conduce a un aumento del sodio intracelular, retención de agua y aumento del volumen de la célula “hinchazón celular”
2. Liberación de radicales libres de oxígeno que lleva a mayor lesión celular
3. Aumento del calcio intracelular que altera la estructura y la función de la mitocondria

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de *anuria súbita* en un paciente sugiere obstrucción del árbol urinario, necrosis cortical aguda, glomérulonefritis rápidamente progresiva u obstrucción bilateral de las arterias renales. Son orientadores de una obstrucción uretral o del cuello vesical los antecedentes de cálculos renales, síntomas prostáticos (dificultad para la micción o reducción del chorro urinario), una vejiga palpable y aumento del tamaño renal por ecografía. Son indicativo de *IRA en un paciente ambulatorio* las orinas oscuras como “coca-cola” seguidas de oliguria o anuria. En pacientes hospitalizados se suele relacionar con algún antecedente: cirugía, rhabdmiolisis con mioglobinuria por politraumatismos o uso de cocaína,

insuficiencia hepática severa por cirrosis o hepatitis fulminante, uso de drogas nefrotóxicas, falla multiorgánica, hiperuricemia por destrucción celular (uso de citostáticos), embolia por placas de ateroma durante la cirugía cardiovascular, angioplastia o angiografías. La IRA se clasifica en oligúrica (menos de 400 ml de orina en las 24 horas) y no oligúrica (más de 400 ml/24 horas), esta última se acompaña de una evolución más benigna. Independientemente, la enfermedad cursa con una fase oligúrica y poliúrica.

**Fase oligúrica.** Esta fase dura 10 a 14 días, aunque puede oscilar de 1 día a 8 semanas. En el 50% de los pacientes aparece la oliguria antes de detectarse una elevación de los niveles séricos de urea y creatinina. Sin embargo, existen formas clínicas con diuresis conservada conocida como IRA no oligúrica, generalmente por el uso de aminoglucósidos, hipercalcemia y el anestésico metoxifluorano; en estos casos, la filtración glomerular se encuentra menos deprimida y la fracción excretora más conservada, por cuya razón se producen menos trastornos hidroelectrolíticos; es de mejor pronóstico y morbimortalidad y su necesidad de diálisis es más baja; en estos casos, la urea en sangre aumenta de  $< 15$  mg/dl/día y la creatinina sérica  $< 2$  mg/dl/día. Cuando el paciente con IRA se complica con hipotensión arterial, ictericia, estupor-coma y requiere ventilación mecánica, disminuye la sobrevida. El ascenso muy rápido de la urea  $>15$  mg/dl/día y creatinina  $>2.5$  mg/dl/día se observa cuando existe un gran daño renal, estados hipercatabólicos (sepsis y cirugía) y en pacientes obesos; sin embargo, altos niveles séricos de nitrógeno ureico pueden inducir a confusiones, ya que se pueden elevar por un aumento del catabolismo proteico en cirugía, traumatismos, quemaduras, reacciones transfusionales o hemorragia digestiva o interna.

En la necrosis cortical por injuria muy severa, el período de oliguria es habitualmente mayor de 2 semanas. En estos casos existe básicamente un infarto de la corteza renal con trombosis intravascular. Un grupo de pacientes recupera parcialmente la tasa de filtración glomerular, pero quedan con un grado variable de enfermedad renal crónica; otros nunca recuperan la tasa de filtración glomerular y requieren ingresar a un programa de diálisis crónica o trasplante renal.

**Fase poliúrica.** La poliuria se debe a la pérdida de la capacidad de concentración tubular, a la marcada sobrecarga osmótica por la urea y a la eliminación del exceso de agua y sodio acumulados en la fase oligúrica. Generalmente aparece 8 días después de iniciada la IRA y la diuresis aumenta

progresivamente hasta alcanzar de 2 a 5 litros diariamente. En la fase poliúrica se produce una recuperación progresiva de la excreción urinaria, aunque los niveles de creatinina y nitrógeno ureico descienden lentamente debido a que el riñón no puede excretar la creatinina que se produce diariamente. En algunos pacientes persiste la disfunción tubular, que se manifiesta por pérdida de Na, poliuria masiva que no responde a la vasopresina o acidosis metabólica hiperclorémica.

## DIAGNÓSTICO

Una elevación diaria progresiva de la creatinina sérica es diagnóstico de IRA; obviamente se deben descartar las causas reversibles pre y post renales. Si al corregir cualquier alteración hemodinámica se acompaña de una mejoría de la retención azoada, se confirma que la causa es prerrenal. Igualmente son necesarios la exploración de la vagina, el recto y el sondeo vesical para descartar una etiología obstructiva. Los análisis urinarios y séricos al principio del cuadro permiten distinguir las causas de la IRA, aunque la mejor determinación es mediante los índices de insuficiencia renal. Es importante seguir las siguientes evaluaciones:

1. *Primera evaluación.* Se debe distinguir si la insuficiencia renal es aguda o crónica, lo cual se puede lograr mediante la anamnesis y la exploración física detallada. La ausencia de antecedentes de enfermedad renal y la existencia de exámenes de laboratorio anteriores que no revelen retención azoada, proteinuria, alteraciones del sedimento urinario, alteraciones hematológicas o bioquímicas, permite suponer que se trata de una IRA. Para esclarecer una enfermedad renal crónica (ERC), el interrogatorio debe enfatizar en antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefrotóxicos, edema, cambios en el volumen y ritmo de la diuresis, o en el aspecto y color de la orina, molestias urinarias o cólicos renales. A veces, el único signo de la ERC es la poliuria, con orinas claras y nicturia; sin embargo, son comunes anemia, equimosis espontáneas, calambres musculares, prurito, disminución de la libido, irregularidades menstruales y reducción del tamaño de los riñones y del espesor cortical con el ultrasonido, aunque en los pacientes diabéticos con ERC, el tamaño de los riñones habitualmente se encuentra preservado.
2. *Segunda evaluación.* Consiste en descartar la obstrucción de las vías urinarias; un sondaje vesical postmiccional permite valorar las obstrucciones

bajas. Además de la clínica, el método de elección para su diagnóstico es el ultrasonido, que en la mayoría de los casos revela la presencia de dilatación de la vía excretora (pelvis, cálices, uréteres).

3. *Tercera evaluación.* Se debe averiguar si el volumen intravascular es el adecuado y descartar un estado de hipovolemia (hipotensión ortostática, presión venosa baja) o de hipervolemia (crepitantes pulmonares, presión venosa alta). En los estados hipovolémicos aumenta la secreción de hormona antidiurética que induce a la reabsorción tubular de urea y agua, razón por la que aumenta la relación urea/creatinina plasmática; aunque otras circunstancias también elevan esta relación, como el hipercatabolismo (sepsis, uso de esteroides) o el aumento en la absorción de proteínas (hemorragia digestiva alta). Por otra parte, en situaciones de hipovolemia, la retención hidrosalina disminuye el sodio urinario, lo que puede ser una determinación diagnóstica de valor excepto en los pacientes tratados con diuréticos.

Una vez descartada la existencia de factores prerrenales y obstructivos puede afirmarse que se trata de una IRA parenquimatosa. La glomerulonefritis aguda o la rápidamente progresiva y las vasculitis por infecciones o enfermedades sistémicas se acompañan de una serie de manifestaciones clínicas que permiten orientar el diagnóstico; igualmente, la nefritis intersticial aguda por mecanismos alérgicos o inmunológico se acompaña de manifestaciones dermatológicas. A continuación se describen los estudios que definen la presencia de una IRA: exámenes generales, exámenes específicos, estudios imagenológicos (radiografía de abdomen, ultrasonido renal, gammagrafía renal y arteriografía o venografía renal) y biopsia renal.

**Exámenes generales.** Se debe practicar una hematología completa, gases arteriales, determinación de proteínas plasmáticas totales y fraccionadas, urea, creatinina, BUN, glicemia, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfatos, ácido úrico, CK, AST y, sodio y creatinina urinarios. Muchas veces es necesario practicar urocultivos y hemocultivos. La hematología revela una anemia normocrómica-normocítica con un hematocrito de 25 al 30%. Otros exámenes según la orientación diagnóstica son título de antiestreptolisinas (ASO), inmunoglobulinas, complemento sérico, AAN, crioglobulinas, anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA), marcadores de la hepatitis B y C y AST - ALT.

**Exámenes específicos.** Los hallazgos de laboratorio típicos de una IRA son azoemia progresiva, acidosis metabólica (suele ser moderada, con un

CO<sub>2</sub> plasmático de 15 a 20 mmol/L), hiperkalemia (aumenta lentamente) e hiponatremia moderada (Na sérico de 125 a 135 m mol/l) relacionada con el aumento de agua intravascular. Generalmente se produce una elevación diaria leve de la creatinina sérica (1 a 2 mg/dl) y del nitrógeno ureico (10 a 20 mg/dl); sin embargo, para un valor basal de creatinina plasmática <3 mg/dl, un incremento >0,5 mg/dl/día se considera diagnóstico de IRA, y para un valor basal de >3 mg/dl, un incremento >1 mg/dl/día. Un incremento de creatinina superior a 2 mg/dl/día sugiere una producción excesiva por rabdomiólisis. Cuando se produce un catabolismo muy acelerado (traumatismos, cirugía, sepsis o uso de esteroides) o se acelera la producción de urea (por infusión de aminoácidos), el nitrógeno ureico en sangre puede aumentar de 30 a 100 mg/dl/día y el K sérico hasta 1 a 2 mEq/L. Existen una serie de exámenes e índices específicos de la función renal que permiten precisar la magnitud y diferenciar los distintos tipos de retención azoada: filtración glomerular, fracción de excreción de sodio, índices urinarios y examen de orina.

*Filtración glomerular.* La mejor forma de evaluar la función renal se hace tomando en cuenta la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) según la ecuación de Cockcroft-Gault:

$$\text{TFGe (ml/min)} = 140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (x 0,85 si es mujer). VN (ml/min/1,73 m}^2 \text{ superficie corporal)} = >90.$$

Otra forma de valorar adecuadamente el grado de función renal es con el cálculo de la depuración de creatinina (Dcr) según la siguiente fórmula:

$$\text{Dcr} = \text{UxV/P U: creatinina en orina (mg/dl) V: volumen de orina de 24 h (ml)P: creatinina plasmática (mg/dl).}$$

2. *Fracción de excreción sodio (FENA).* Se calcula mediante la siguiente ecuación: 
$$\text{FENA} = (\text{UNa} \times \text{PCr} \times 100) / (\text{PNa} \times \text{UCr}).$$
 UNa y PNa concentraciones de sodio en orina y plasma (mEq/l) y PCr y UCr equivalen a las concentraciones de creatinina en la orina y plasma expresadas en mg/dl. Un valor de FENA < 1% orienta a una condición prerrenal, mientras que un valor >1% indica insuficiencia renal (NTA).
3. *Índices urinarios de la IRA prerrenal y renal.* Estos permiten diferenciar la existencia de una retención azoada de origen pre-renal y renal (Tabla 92).

TABLA 92. INDICES URINARIOS DE INSUFICIENCIA RENAL Y PRERRENAL

EXAMEN	INSUFICIENCIA PRERRENAL	RENAL
Densidad urinaria	>1020	<1010
BUN/Crp	>15/1	<10/1
Osmolaridad urinaria (mOsm/L)	>500	<400
Na urinario (mEq/L)	<20	>40
Cru /Crp	>40	<20
FENA	<1%	>1%
Sedimento urinario	Normal, cilindros hialinos	Cilindros granulosos, restos celulares
BUN = nitrógeno ureico sanguíneo. Cru: Creatinina urinaria. Crp: Creatinina plasmática		

4. *Examen de orina.* Una proteinuria superior a 1 g/día sugiere una lesión glomerular o vascular de pequeños vasos e inferior a 1 g/día una NTA o nefritis intersticial. La presencia en el sedimento urinario de cilindros hemáticos o hematuria con hematíes dismórficos indica un origen glomerular de la lesión. El *sedimento urinario* aporta información útil sobre la etiología de la enfermedad renal; por ej., el sedimento no suele presentar alteraciones importantes en la azoemia prerrenal y post renal; aunque en esta última, frecuentemente se observan hematíes, leucocitos y cilindros (epiteliales y granulosos). Cuando existe una lesión renal primaria, en el sedimento se observan células tubulares, cilindros de células tubulares y muchos cilindros granulosos de coloración parduzca. La aparición en la orina de cilindros granulosos y células epiteliales degeneradas sugiere una lesión tubular; de eosinófilos, una nefritis tubulointersticial alérgica o ateroembolias; de cilindros de hematíes, glomerulonefritis o vasculitis, y la presencia de leucocitos, piocitos y cilindros leucocitarios apoya la existencia de una infección renal.

**Estudios imagenológicos.** Estos incluyen la radiografía de abdomen, ultrasonido renal, gammagrafía renal y arteriografía o venografía renal. La urografía de eliminación con contraste yodado no es procedente en pacientes con retención azoada.

*Radiografía de abdomen.* Puede detectar un 90% de cálculos urinarios radiopacos. Si se sospecha de una obstrucción, los estudios anterógrados o retrógrados con contraste yodado pueden establecer la localización de la obstrucción.

*Ultrasonido abdominal.* Permite determinar el tamaño y la ecogenicidad de los riñones, la presencia de hidronefrosis y las masas retroperitoneales. Un riñón normal o grande indica reversibilidad del proceso, mientras que una silueta renal pequeña es compatible con enfermedad renal crónica. También es útil para detectar dilataciones por cálculos, aunque su sensibilidad es del 80 al 85%, porque el sistema colector no aparece siempre dilatado, sobre todo si se trata de alteraciones agudas o el uréter está englobado en una fibrosis retroperitoneal o un tumor, o el paciente presenta una hipovolemia. El ultrasonido *doppler-duplex* de vasos renales es de utilidad para descartar obstrucción por eventos trombóticos de la circulación renal.

*Gammagrafía renal.* Es de extraordinario valor para determinar la funcionalidad o viabilidad de los riñones, aun en presencia de retención azoada. Además, permite excluir la oclusión de la arteria renal porque resulta difícil interpretar las imágenes ecográficas cuando está muy alterada la función renal.

*Arteriografía o venografía renal.* Si la clínica sugiere un proceso vascular

*Biopsia renal.* Debe hacerse precozmente cuando se sospeche una IRA parenquimatosa (excepto la necrosis tubular aguda) o que dure más de tres semanas (tiempo que la mayoría deben estar resueltas). La demostración de la histopatología renal puede orientar algún tratamiento específico.

## TRATAMIENTO

Se debe recordar que con el avance de la edad se reduce en un 10% la función renal por cada década después de los 50 años. Los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos sometidos a cirugía mayor o en estado crítico, deben ser cuidadosamente vigilados y recibir medidas preventivas para evitar la IRA. Dado que no existe un tratamiento específico para eso, es conveniente insistir en las medidas preventivas sobre los factores que desencadenan esta catástrofe clínica y una vez confirmada, tomar las medidas terapéuticas.

## MEDIDAS PREVENTIVAS

1. Control periódico de la urea y creatinina en pacientes que reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos: aminoglucósidos, AINES, anfotericina B, cefaloridina.
2. Uso de alopurinol para evitar la hiperuricemia en pacientes que reciben citostáticos para enfermedades neoplásicas.

3. Hidratar adecuadamente los pacientes con diabetes mellitus o mieloma múltiple que van a ser sometidos a una urografía de eliminación con contraste yodado.
4. Corregir prontamente estados de hipotensión, deshidratación, hemólisis, rabdomiólisis (luego de traumatismos), tóxicos (venenos de serpiente o paraquat).
5. Uso de manitol. Es un diurético osmótico que reduce la reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo contorneado proximal y asa de Henle, evitando así la obstrucción tubular por desechos celulares y la NTA. Se recomienda selectivamente antes de la administración de anfotericina B, durante la cirugía de alto riesgo y en caso de hemólisis y rabdomiólisis. El paciente no debe estar con sobrecarga cardiopulmonar, anuria, insuficiencia cardíaca o con un SDRA porque puede provocar expansión del espacio intravascular y empeorar estas patologías. La dosis es de 12.5 a 25 g EV en 10 a 30 minutos cada 4-12 horas. De no observarse una respuesta adecuada, es preferible discontinuarlo.
6. Furosemida. Diurético del asa de Henle que incrementa el flujo sanguíneo renal y la diuresis, aunque no aumenta la filtración glomerular. La dosis es de 100 a 150 mg EV cada 4 a 6 horas. El manitol y la furosemida pueden convertir una IRA oligúrica en IRA con diuresis normal de mejor manejo hidroelectrolítico.
7. Dopamina. Ejerce un efecto vasodilatador renal glomerular; se utiliza si no hay respuesta a los diuréticos y a dosis bajas: 1 a 3 µg/kg/min.

## MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Una vez confirmada la IRA, el objetivo principal es mantener el medio interno tan cerca de lo normal como sea posible mientras se recupera la función renal.

1. **Administración de líquidos.** Debe hacerse bajo control estricto, preferiblemente con el catéter de Swan-Ganz o, en su defecto con uno de presión venosa central. Es prudente el control del peso diario, la diuresis y el cálculo de las pérdidas insensibles para determinar la cantidad aproximada de líquidos a administrar, que generalmente no es mayor de 550 ml diarios. Un cálculo adecuado sería el siguiente:
  - a. Para las pérdidas insensibles, solución glucosada al 10%, 0.5 ml por Kg/hora. A esta hidratación se le agrega una solución hipotónica

de NaCl al 0.30%, equivalente a la diuresis previa; esto previene la deshidratación, la depleción de glucógeno y el déficit de cloruro de sodio.

- b. En caso de existir fiebre se agrega solución fisiológica, 0.5 ml por Kg/hora
- c. Ante la presencia de diarrea y vómitos se reponen las pérdidas con solución fisiológica
- d. En caso de hemorragias se deben administrar transfusiones de sangre fresca y plasma en los pacientes quemados.

El peso diario provee una pauta conveniente para juzgar las necesidades de los fluidos, correlacionada con la administración y eliminación diaria, cantidades acumuladas, ayudada por el examen físico y la presión venosa central. En la fase poliúrica se pierden grandes cantidades de agua, sodio y potasio, que ponen en peligro la vida del paciente, razón por la cual se deben reponer de inmediato y proporcionalmente para evitar la deshidratación y el desequilibrio electrolítico.

- 2. Ingesta calórica.** Se deben restringir las proteínas y los alimentos ricos en potasio (cambur, frutas cítricas y vegetales). Si el enfermo puede ingerir alimentos se sugiere la forma siguiente:
  - a. Carbohidratos. Su uso adecuado disminuye el catabolismo proteico, la azoemia, la hiperkalemia y la acidosis metabólica. Se recomiendan 100 a 200 g diarios.
  - b. Proteínas. Se sugieren las proteínas de alto valor biológico como las carnes blancas a una cantidad de 30 g/día.
- 3. Control de la hiperfosfatemia.** Se usa el carbonato de calcio, el cual cumple una triple función: actúa como un amortiguador, precursor del bicarbonato, reduce la absorción intestinal de fósforo e impide su elevación en sangre aportando calcio ante una posible hipocalcemia. Se usa a la dosis de 6 g/día.
- 4. Tratamiento de la hiperkalemia.** Se debe tratar cuando sobrepase de 5.5 mEq/L en la forma siguiente:
  - a. Solución glucosada al 10%, 250 ml, más 10 U de insulina cristalina a razón de 20 gotas por minuto.
  - b. Bicarbonato de sodio: 60 mEq EV en infusión rápida; se puede repetir cada 8 horas.

- c. Poliestireno sódico (Kayexalate) Se puede usar por vía rectal en enema a retener, 50 a 100 g en 100 a 200 ml de agua. Debe ir precedido y seguido por enemas de limpieza y puede repetirse cada 8 horas. También dicho medicamento se usa por vía oral a la dosis de 25 a 50 gmás 20 ml de sorbitol al 50%, este último para inducir diarrea. Puede repetirse cada 4 horas si es necesario.
  - d. Gluconato de calcio o cloruro de calcio, 10 ml al 10% EV en 5 a 10 minutos. Puede repetirse cada 30 minutos si es necesario.
  - e. Nebulizaciones con salbutamol durante 10 minutos cada 4 a 6 horas: mezclar 20 gotas con 3 ml de solución salina 0,9%.
- 5. Control de las infecciones.** Evitar la sonda vesical y punciones innecesarias. Son frecuentes las infecciones por gramnegativos, anaerobios y *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*; en todo caso se deben tratar según el cultivo y antibiograma. Las infecciones provocan 1/3 de la mortalidad en pacientes con IRA. Las infecciones pulmonares ocurren en un 40-77% y las urinarias en un 33-89% (generalmente se deben a la sonda vesical), peritonitis en un 38% de casos postquirúrgicos y postraumáticos.
- 6. Diálisis.** Se debe hacer si existe cualquiera de las siguientes condiciones: acidosis metabólica que no responda al tratamiento médico, sobrecarga hídrica, insuficiencia cardíaca, pericarditis por la uremia, edema agudo pulmonar e hiperkalemia mayor de 7 mEq/L. En caso de una gran sobrecarga de volumen y marcada azoemia se prefiere la técnica de hemodiálisis y ultrafiltración continua arteriovenosa, que retira grandes volúmenes de líquidos por ultrafiltración a la vez que se reemplazan las pérdidas con soluciones parenterales; la composición de electrolitos puede modificarse según lo requerido y también se puede dejar espacio para la hiperalimentación parenteral.

## REFERENCIAS

- ABERNATHY V, LIEBERTHAL W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002; 18: 203-222.
- BALDOMIR CA, NADAL MA, CATALONO HN ET AL. Insuficiencia renal aguda: análisis de 100 casos tratados con hemodiálisis. Resúmenes del VII Congreso Latinoamericano de Nefrología. pp 54. Caracas, 1988.

- BONVENTRE JV. Pathophysiology of AKI: Injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol.* 2010; 165-9.
- COCA SG ET AL. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systemic review. *Kidney Int.* 2008; 73:1008.
- HILTON R. Acute Renal Failure. *BMJ* 2006; 333: 786-790.
- LEVEY AS ET AL. Definition and classification of chronic kidney disease: a global position statement from Kidney Disease: improving global outcomes (KDOGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089.
- NORBERT LAMEIRE, WIM VAN BIESEN AND RAYMOND VANHOLDER. Acute renal failure. *The Lancet* 2005; 365:417-430
- SÁNCHEZ SOBRINO B, ACEBEDO RIBO M, RUBIO GONZÁLEZ E. Insuficiencia renal aguda. *Normas de actuación de urgencias.* 3ª ed. Editorial Panamericana, 2005.
- SCHRIER RW, WANG W, POOLE B, MITRA A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5-14. MEDLINE Cross Ref.
- SINGRI N, AHJA SN, LEVIN ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289: 747-751. MEDLINE.
- STEVENS PE, TAMIMI NA, HASANI MK, ET AL. Non-specialist management of acute renal failure. *QJM.*2001; 94: 533-540.
- ZOLLO ANTHONY. *Medicina Interna Secretos.* 4ª ed. 2006. Pp 274 -277.

# ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

*Carlos Henríquez La Roche*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una nefropatía difusa que compromete ambos riñones, existe un deterioro de la filtración glomerular (FG) y la función tubular con una duración mayor a 3 meses y se caracteriza por anomalías en el examen de orina (proteinuria, hematuria). Es una enfermedad sistémica, es decir, cursa con manifestaciones clínicas diversas por las alteraciones funcionales que comprometen otros órganos o tejidos, producto del deterioro de la función renal. Las causas más frecuentes son nefropatía diabética, hipertensión arterial sistémica, glomerulonefritis crónica, poliquistosis renal, litiasis renal, nefritis lúpica, insuficiencia renal aguda, nefritis túbulointersticial y amiloidosis.

Cualquiera que sea la etiología de la ERC, una vez iniciada la destrucción de las nefronas, las remanentes se hipertrofian pero pierden la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo a través del glomérulo, hecho que causa hipertensión intraglomerular e hiperfiltración. Este mecanismo, al principio, aumenta la capacidad funcional de las nefronas remanentes que logran mantener la homeostasis durante un largo tiempo sin manifestaciones clínicas; no obstante, la hiperfiltración glomerular termina por esclerosar el glomérulo y secundariamente producir atrofia tubular que lleva a un estadio avanzado de la enfermedad. No siempre el daño renal comienza en el glomérulo (glomerulonefritis), sino que puede iniciarse en el ámbito túbulointersticial (nefritis túbulo-intersticial) o en ambas estructuras al mismo tiempo. En todo caso, la nefrona, como un todo, se afecta en la evolución de la enfermedad y su destrucción progresiva conduce a las alteraciones estructurales y funcionales (glomérulos y túbulos) propias de la enfermedad.

*Trastornos glomerulares.* La esclerosis glomerular conduce a la caída progresiva de la tasa de filtración glomerular (RFG) con la consecuente acumulación de creatinina, urea y numerosas sustancias de peso molecular intermedio capaces de generar síntomas en el paciente. La creatinina es de particular importancia porque es fácil de determinar y su elevación en sangre por más de 3 meses indica que existe un daño renal crónico.

*Trastornos tubulares.* Las alteraciones tubulares se producen por la esclerosis del glomérulo, daño directo de los túbulos correspondientes o combinación de ambos. Las alteraciones tubulares se caracterizan por la incapacidad del riñón para cumplir sus funciones de dilución/concentración de orina, mantener el pH sanguíneo dentro del rango normal y excretar o reabsorber múltiples metabolitos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ERC ocasiona un compromiso sistémico con afectación de órganos y sistemas que, para fines prácticos y definir la evolución de la enfermedad se ha clasificado en 5 estadios (Guías KDOQI).

- Estadio I:** RFG normal o aumentada (> 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC); presencia de proteinuria, hematuria y cambios histológicos e imagenológicos del riñón
- Estadio II:** RFG entre 89 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC
- Estadio III:** RFG entre 59 y 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC
- Estadio IV:** RFG entre 29 y 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC
- Estadio V:** RFG < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC. En este estadio, ya el paciente amerita diálisis.

Para facilitar la clasificación del paciente dentro de uno de estos estadios sin necesidad de recolectar la orina de 24 horas para determinar la depuración de creatinina (RFG), se recomienda la fórmula de Cockcroft–Gault, que con la creatinina plasmática, el sexo del paciente y su peso permiten tener un estimado cercano a la RFG real. En la mujer, el resultado se multiplica por 0.85.

$$\text{RFG} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kilos}}{\text{Creatinina plasmática en mg/dl} \times 72}$$

La evolución clínica de la ERC tiene dos fases: asintomática y sintomática (el paciente desarrolla los síntomas y signos característicos de la enfermedad).

Fase asintomática o de “compensación”. Como su nombre indica, el paciente está libre de síntomas. En esta fase suceden numerosos trastornos metabólicos, endocrinos y disminución progresiva de la filtración glomerular. Su duración es variable y puede durar meses como en la glomerulonefritis rápidamente progresiva, o años como ocurre con la nefritis intersticial. Existen varias razones por las cuales un paciente puede permanecer asintomático a pesar de que haya perdido gran parte de su función renal, reserva funcional renal, lentitud en la aparición de los cambios de filtración glomerular, existencia de mecanismos de eliminación y regulación extrarrenal de elementos o sustancias.

*Reserva funcional renal.* El riñón, como otros órganos, tiene una gran capacidad de respuesta, es decir, si parte de sus nefronas son destruidas, otras se hipertrofian para compensar el deterioro funcional. Para llegar a un aumento de la creatinina sérica se requiere un deterioro de la filtración glomerular alrededor de un 50%, y para que aparezcan síntomas de uremia se debe perder alrededor de 75% de la filtración glomerular.

*Lentitud en la aparición de los cambios de filtración glomerular.* Esta hace que el paciente pueda adaptarse a un nuevo estado de “bienestar”, el cual, cada vez se hace más precario hasta que es imposible una mayor adaptación y aparecen los síntomas. Durante esta fase, el paciente no acepta la enfermedad, le da poca importancia y con frecuencia abandona el tratamiento.

*Existencia de mecanismos de eliminación.* Además de la filtración glomerular existe la secreción tubular, de manera que muchas sustancias de peso molecular medio, que son tóxicas y contribuyen al estado de uremia, se eliminan por esta vía. La acumulación tardía de estas sustancias por encima de sus valores normales retrasa la aparición de los síntomas hasta haberse alcanzado un 75% de deterioro de la filtración glomerular.

*Regulación extrarrenal de elementos y sustancias.* Lamentablemente, esta regulación se hace a expensas del deterioro de otras funciones o estructuras que posteriormente ocasionan manifestaciones clínicas. Por ej., en cada estadio de la ERC hay un descenso de la filtración glomerular y un ascenso proporcional de la paratohormona (PTH) en un intento de mantener niveles plasmáticos estables de fósforo y calcio, pero llega a un deterioro tal que el primero termina por elevarse y el segundo desciende; además, el aumento de la PTH produce alteraciones óseas que llevan al desarrollo de la osteodistrofia renal.

**Fase sintomática.** Representa la fase urémica con todas las manifestaciones clínicas de la ERC avanzada, excepto las debidas a la sobrecarga de volumen.

Los síntomas de la ERC pueden comenzar rápida o lentamente. En la ERC de evolución rápida o cuando comienza con insuficiencia renal aguda, los síntomas están más relacionados con la sobrecarga de volumen que con la uremia *per se*. Por el contrario, cuando la evolución es insidiosa, los síntomas de uremia y anemia están presentes desde el inicio del cuadro y comprenden trastornos hidroelectrolíticos, cardiovasculares, neurológicos (SNC y periférico), hematológicos, gastrointestinales, endocrinos, dermatológicos, minerales y óseos.

**Trastornos hidroelectrolíticos.** La reducción progresiva del filtrado glomerular causa un deterioro de la capacidad de concentración máxima urinaria, de manera que el riñón solo es capaz de excretar orina con una osmolaridad similar al plasma (isostenuria). El balance entre el aporte y excreción de sodio puede mantenerse durante el curso de la insuficiencia renal hasta que la filtración glomerular desciende por debajo de 5%; sin embargo, la ingestión excesiva de sal puede llevar a un aumento de la carga de sodio con la consiguiente expansión de líquido extracelular, aparición de edema e hipertensión arterial sistémica. La mayoría de los pacientes con ERC es capaz de mantener la homeostasia del potasio y solo en estadios muy avanzados de la enfermedad aumenta su concentración sérica sin embargo, una hiperkalemia súbita en las fases iniciales puede presentarse por traumatismos, transfusión sanguínea, acidosis, anestesia y uso de medicamentos (AINES, bloqueadores del sistema renina-angiotensina o inhibidores de la aldosterona). La hiperkalemia cursa con debilidad muscular, parestesias, pudiendo ocasionar una arritmia ventricular (paro cardíaco), que es la complicación aguda más temida de la ERC. El ECG puede mostrar ondas T picudas, prolongación del intervalo PR y del complejo QRS. La acidosis metabólica se presenta en etapas muy avanzadas cuando la ingestión y producción endógena de ácidos excede la excreción renal; sin embargo, el bicarbonato no suele descender por debajo de 12 mEq/L. La acidemia es bien tolerada por la mayoría de los pacientes, lo que indica que su desarrollo ha sido lento y hay compensación respiratoria. Parte de esta carga de ácidos es contrarrestada por el hueso que sirve de *buffer*, pero a la larga es un factor coadyuvante en el desarrollo de osteodistrofia renal.

**Calcio.** Generalmente existe hipocalcemia, rara vez es sintomática y se tolera muy bien por ser leve. La absorción intestinal de calcio está disminuida, aumenta su pérdida fecal y hay resistencia a la acción de la PTH en el intestino. La hipocalcemia es un estímulo potente para la secreción de PTH, de manera que la ERC lleva a hiperparatiroidismo secundario. A medida que progresa la enfermedad se retienen fosfatos (hiperfosfatemia) y se deposita en forma de fosfato cálcico en los tejidos blandos y arterias (calcifilaxis).

**Fósforo.** Los mecanismos de adaptación conservan la concentración sérica de fósforo hasta que la filtración glomerular disminuya en un 80%. El determinante más importante del valor sérico de fosfato es la relación entre su absorción neta en el intestino y la excreción renal. En la fase avanzada de la ERC, si no se reduce la ingestión de fósforo, los mecanismos de adaptación no son capaces de compensarlo y se presenta hiperfosfatemia; esta es importante en el desarrollo de la hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad vascular.

**Magnesio.** La IRC es la única causa conocida de hipermagnesemia. La excreción urinaria de magnesio está reducida y la absorción intestinal permanece normal. Es prudente evitar el consumo de antiácidos que contengan magnesio si la FG es <20 ml/minuto.

**Trastornos cardiovasculares.** Son responsables del 50-60% de las muertes de pacientes con ERC terminal en diálisis (enfermedad cardiorrenal). La hipertensión arterial está presente en más del 80% de los pacientes con síndrome urémico y junto al cigarrillo son los dos factores más importantes que predisponen al desarrollo de aterosclerosis acelerada. A su vez, la hipertensión arterial acelera la progresión de la enfermedad renal y su control adecuado retrasa la evolución a etapas terminales. Existen dos mecanismos patogénicos que contribuyen a la hipertensión arterial en la ERC; el más importante es la expansión del volumen extracelular secundaria a la retención de sodio y agua, y secundariamente la estimulación del eje renina-angiotensina. El riesgo de desarrollar aterosclerosis aumenta con la ERC, de manera que con el avance de la enfermedad se eleva la incidencia de infarto del miocardio, los accidentes cerebrovasculares o la enfermedad arterial periférica.

La insuficiencia cardíaca crónica se produce como consecuencia de la hipertensión arterial y la retención de líquidos; ocasionalmente es la presentación inicial de la ERC avanzada. La pericarditis urémica tiene una incidencia de 3-19% en la fase terminal y ocurre como parte del síndrome urémico de la ERC o está relacionada a una diálisis insuficiente. Consiste en una reacción inflamatoria del pericardio visceral y parietal; el líquido pericárdico suele ser un exudado seroso, frecuentemente hemorrágico. La terapia en ambas situaciones es la diálisis intensiva. La pericardiectomía está indicada cuando persiste el derrame pericárdico, pese a la diálisis, y cuando hay riesgo de taponamiento cardíaco.

**Trastornos del SNC y periférico.** Se observa la encefalopatía urémica y la polineuropatía sensitivomotora.

*Encefalopatía urémica.* Es un síndrome orgánico cerebral agudo o subagudo que puede presentarse cuando la FG llega a <10% y mejora rápidamente con la diálisis. Inicialmente ocurre apatía, irritabilidad, incapacidad para concentrarse; luego, aparecen mioclonías, asterixis, ataxia, vértigo, desorientación témporoespacial, confusión, alucinaciones visuales, delirio, estupor, convulsiones y coma.

*Polineuropatía sensitivomotora.* Es indistinguible de la neuropatía observada en la diabetes mellitus y el alcoholismo crónico. Es distal, simétrica y afecta sobre todo a los miembros inferiores. El “síndrome de piernas inquietas” se presenta en un 40% de los pacientes urémicos y se caracteriza por una sensación pruriginosa y punzante en las piernas, que hace que el paciente las mueva constantemente; empeora por la noche y se alivia con la deambulación; cursa con hiporreflexia osteotendinosa y la sensibilidad vibratoria puede estar abolida (apalestesia). La disfunción del sistema nervioso autónomo (disautonomías) afecta los barorreceptores y produce hipotensión ortostática, trastornos de la sudoración y respuesta anormal a la maniobra de Valsalva.

**Trastornos hematológicos.** Frecuentemente ocurre anemia normocítica normocrómica caracterizada por palidez, taquicardia, pulso amplio y angina de pecho en pacientes con coronariopatía subyacente. La causa es multifactorial, pero el principal factor es la producción insuficiente de eritropoyetina (glucoproteína producida por las células renales peritubulares en respuesta a la hipoxia). Otros factores contribuyentes son intoxicación por aluminio, hiperparatiroidismo, infecciones, desnutrición, deficiencia de nutriente (ácido fólico y hierro), sangrado gastrointestinal y hemólisis (efecto tóxico de la uremia sobre la membrana del eritrocito). En la ERC avanzada se deteriora la función de los granulocitos (quimiotaxis y capacidad bactericida), lo que contribuye a mayor incidencia de infecciones bacterianas. Es común la prolongación del tiempo de sangría por defecto cualitativo de las plaquetas (disminución de la adhesividad y agregabilidad) mediado por un “factor tóxico plasmático dializable” y explicado por la mejoría de la función plaquetaria tras la diálisis.

**Trastornos gastrointestinales.** La anorexia es el síntoma más común; en estadios avanzados, náuseas, vómitos, sabor metálico y aliento urémico (amonio proveniente de la urea, por bacterias de la boca que producen *ureasa*); luego, se observa estomatitis, gingivitis y parotiditis. La hemorragia gastrointestinal es frecuente por gastritis erosiva y una mayor incidencia de angiodisplasia, la cual, asociada al defecto de la función plaquetaria, predispone al sangrado.

**Trastornos minerales y óseos de la ERC (TMO-ERC).** Debido a las diferentes formas de la enfermedad ósea que puede presentarse en ERC, ha sido adoptado el concepto de “trastornos minerales y óseos de la ERC”. Las alteraciones óseas consisten en osteitis fibrosa por hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia (raquitismo en el niño) por deficiencia de 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamina D (la combinación de ambas patologías conforman la llamada osteodistrofia renal). Además se presenta la enfermedad adinámica del hueso y amiloidosis ósea. La forma específica que desarrolla el paciente depende de múltiples factores, alteraciones del remodelado óseo, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), niveles de (PTH, calcitriol, calcio, fósforo y aluminio) y del equilibrio ácido-básico. Clínicamente hay dolor óseo o debilidad muscular, así como un mayor riesgo de fracturas espontáneas; en ocasiones se producen tumoraciones por acumulación de fosfato de calcio en los tejidos blandos y la pared arterial media suele calcificarse y llevar a fenómenos isquémicos.

**Trastornos endocrinos.** Incremento de los niveles de las siguientes hormonas: insulina (la glicemia en los diabéticos tiende a mejorar), glucagon, PTH, prolactina (ginecomastia e infertilidad), calcitonina, hormona de crecimiento y gastrina (gastritis frecuente); esto se debe al deterioro en la degradación o eliminación renal de estas hormonas. También puede estar aumentada la secreción de aldosterona, LH, FSH y ACTH. Niveles bajos de eritropoyetina, 1-25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamina D<sub>3</sub>, esteroides gonadales y tiroxina. Los hombres presentan frecuentemente impotencia, disminución de la libido y ginecomastia. En las mujeres es frecuente la amenorrea y la oligomenorrea con disminución de la libido e infertilidad. El embarazo es excepcionalmente raro en la ERC.

**Trastornos metabólicos.** Se observa una glicemia basal normal con disminución de la tolerancia a la sobrecarga de glucosa, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y una respuesta tisular alterada a estas dos hormonas. Los pacientes urémicos tienen un balance nitrogenado negativo, pérdida de la masa muscular, hipoproteinemia e hipoalbuminemia. La hipertrigliceridemia se presenta en el 70% de los pacientes con ERC terminal por disminución en el catabolismo de estas lipoproteínas.

**Trastornos dermatológicos.** El prurito es un síntoma muy común en el síndrome urémico, aun durante la diálisis. Su origen es multifactorial y contribuyen la piel seca (xerodermia o xerosis) por atrofia de las glándulas cutáneas, los trastornos del metabolismo fósforo-calcio, el hiperparatiroidismo, la neuropatía periférica y la propensión a la escabiosis. La piel toma frecuente

un color pardo debido a la retención de urocromos o metabolitos pigmentados. Se presentan alteraciones ungueales, “uña mitad y mitad” (la porción distal de la uña es de color marrón, rosa o rojo y la proximal blanquecina).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la ERC es multidisciplinario (nefrólogo, internista, cardiólogo, nutricionista). Se emplean medidas generales para disminuir o evitar los factores que agravan el daño renal, y medidas específicas para tratar las manifestaciones o complicaciones producidas por el deterioro de la función renal *per se*. Con fines prácticos se debe ubicar al paciente en el estadio evolutivo de la enfermedad. En los estadios I-II, el tratamiento debe ir dirigido a resolver la causa de la nefropatía y corregir las primeras manifestaciones de la ERC. Las medidas preventivas para evitar la progresión del daño renal son esenciales en estos estadios. En los estadios III y IV, a lo anterior se añade el tratamiento de las alteraciones avanzadas de la uremia, y en el estadio V, a lo anterior se suma la preparación del paciente para iniciar la diálisis, la diálisis *per se* y la preparación para un posible trasplante renal.

**ESTADIOS I y II.** En estos estadios no suele haber manifestaciones clínicas de uremia, por lo que el objetivo principal es evitar o retardar la progresión del daño renal y controlar la causa que lo originó con la aplicación de medidas que intentan detener los fenómenos fisiopatológicos que llevan a la esclerosis glomerular y al daño tubular. Todo comienza con el diagnóstico temprano del daño renal incipiente, como deterioro de la filtración glomerular, presencia de proteína (albuminuria), hematuria o cilindruria. Las medidas terapéuticas tomadas en estos estadios suelen ser muy efectivas (Tabla 93).

TABLA 93. LINEAMIENTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA ERC

Control	Conducta	Objetivo
Presión arterial	IECA o ARA <sub>2</sub> de primera línea + diuréticos tiazídicos	Sistólica <140 mmHg Diastólica < 90 mmHg
Hiperglicemia	Preferiblemente con insulina	HbA <sub>1c</sub> <7%
Proteinuria < 3g/día	IECA o ARA <sub>2</sub>	Llevarla a <500 mg/día
Proteinuria > 3 g/día	IECA o ARA <sub>2</sub> + tratamiento de la causa del síndrome nefrótico	Llevarla a < 1 g/día

Anemia	Corrección con hierro EV y eritropoyetina	Incremento progresivo del hematocrito: 2% por mes, hasta alcanzar Hb entre 10,5 y 12 g/dl
Dislipidemias	Estatinas con o sin ezetimibe	Colesterol <200 mg/dl Triglicéridos <150 mg/dl HDL-C >40 mg/dl LDL-C <100 mg/dl
Hiperfosfatemia	Dieta baja en fósforo Quelantes de fósforo Diálisis frecuente	Fósforo sérico <5,5mg/dl
Estilo de vida	Ajuste del peso corporal No fumar Ejercicios	IMC <25 Actividad física ajustada a su capacidad cardiovascular
Nutrición	Proteínas animales de alto valor biológico: 0,8 g/k/día Sal: < 2 g/día Restricción de fósforo Restricción de K (estadios IV y V) Restricción líquidos de acuerdo a la diuresis	Mantener estado nutricional estable
Acidosis	Bicarbonato de sodio VO	Bicarbonato sérico >22 mEq/L
Hiperkalemia	Asintomática: dieta baja en potasio y omitir medicaciones causantes Sintomática: diálisis	Potasio < 5,5 mEq/L
Aspirina	Aspirina 86 mg/día No clopidogrel	Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares
Prevención de infección	Vacunación contra influenza, hepatitis B y nemococo. Pacientes pediátricos debe recibir su esquema de vacunación	Protección de infecciones prevalentes en estos pacientes

**Tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.** La hipertensión arterial es una de las causas de deterioro de la función renal. Sea esta primaria o secundaria a la enfermedad renal, debe ser llevada a cifras normales (sistólica <140 y diastólica <90 mmHg), evitar la hipotensión ortostática y monitorear el deterioro de la función renal por hipoperfusión. Se emplean los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, bien sea a nivel de conversión (IECA) o del receptor de la angiotensina (ARA<sub>2</sub>); estos tipos de antihipertensivos son protectores renales porque disminuyen la proteinuria y bloquean la producción del *factor transformador tisular beta (TGF)* que estimula la fibrosis. Es recomendable usar uno solo de ellos y la dosis más alta tolerada. Los calcioantagonistas se usan como alternativa en pacientes que no responden a dosis altas de IECA o

ARA<sub>2</sub> o por el desarrollo de hiperkalemia (se pueden combinar ambos). Los betabloqueantes también se usan en la misma manera que en pacientes con función renal normal ajustando las dosis cuando la RFG es <30 ml/min.

En estadios iniciales de la ERC se recomiendan las tiazidas VO (hidroclorotiazida 25-50 mg/día o clorotalidona 50-100 mg/día) dejando los diuréticos de asa (furosemida o bumetamida) para estadios más avanzados. En la ERC, la efectividad de los diuréticos disminuye a medida que la FG cae; por lo general se requieren dosis de furosemida mucho más altas (40-80 mg/día) que en individuos con función renal normal.

**Evitar insuficiencia renal aguda (IRA).** Es reconocido que los pacientes con ERC presentan un mayor riesgo a desarrollar IRA por cualquier causa, lo que deteriora más la función renal residual. Las causas, generalmente, son administración de medios de contraste para estudios radiológicos, cirugías, medicamentos nefrotóxicos y fenómenos isquémicos. La hidratación adecuada del paciente con solución fisiológica es la única medida efectiva contra la IRA por contrastes (yodo, gadolinio) y en lo posible utilizar agentes iso-omolares; aunque no está plenamente confirmado se puede usar manitol, ácido ascórbico, N-acetilcisteína o diuréticos antes de la cirugía. El gadolinio para RM no es recomendable cuando la FG es <30 ml/min y debe usarse con cautela si es <60 ml/min. El ajuste de las dosis de medicamentos en presencia de ERC, además de prevenir sobredosis, evita el deterioro agudo de la función renal. La combinación de algunos antibióticos como los aminoglicósidos y cefalosporinas aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. El uso de espironolactona, amilorida o triamterene produce hiperkalemia. Las sulfonilureas potencian su efecto hipoglicemiante y la metformina, con creatinina >2 mg/dl, aumenta el riesgo de acidosis láctica.

**Ajustes dietéticos.** Se deben corregir la obesidad o desnutrición. En caso de hipertensión arterial, reducir la sal a <2 g/día. En las nefropatías perdedoras de sal con hiponatremia, su consumo no debe ser restringido por el peligro de hipotensión, por lo que debe indicarse ingesta alta en sodio. En diabéticos tipo 1 o 2 debe mantenerse un nivel de HbA<sub>1c</sub> < 7% para evitar o retardarlas complicaciones por daño de la microcirculación.

**Estilo de vida.** Se recomienda un índice de masa corporal entre 20 y 25, hacer ejercicios compatibles con las capacidades cardiovasculares del individuo y evitar los hábitos alcohólicos y tabáquicos.

**Tratamiento de la proteinuria.** La presencia de proteinuria en el estadio I de la ERC puede ser la única expresión del daño renal. En los diabéticos, la aparición

de microalbuminuria marca el inicio de la enfermedad renal, su control en el estadio inicial retarda la progresión de la ERC y disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita por arritmias cardíacas). El control de la proteinuria se logra con los IECA o ARA<sub>2</sub> y el tratamiento específico de la causa original (generalmente es por glomerulonefritis) que cursa con proteinuria masiva o síndrome nefrótico. El uso de IECAS y ARA<sub>2</sub>, individual o combinado (aunque la ventaja de esta asociación no se ha demostrado) en las dosis más altas tolerables reduce la proteinuria en un 30%. El objetivo es negativizar la proteinuria si es incipiente o llevarla a menos de 1 g/día cuando la proteinuria es importante o existe un síndrome nefrótico.

La determinación de la albuminuria es el mejor índice de daño glomerular en comparación con la proteinuria total. Es conveniente emplear la *relación mg de albúmina/g de creatinina* (RAC; VN=<30). El RAC es un buen índice de daño renal (se evita las desventajas que puede tener el volumen de orina recolectado en 24 horas o el grado de deterioro de la filtración glomerular). En una muestra de orina en ayunas, la RAC <30 es normal, la microalbuminuria entre 30 y 300 y la macroalbuminuria o proteinuria >300.

**Estadios III y IV.** Las medidas se intensifican a lo recomendado en los estadios anteriores y se suman nuevas estrategias terapéuticas.

**Control dietético más estricto.** La restricción proteica debe individualizarse en cada paciente, ya que un exceso de proteínas se asocia a mayor acumulación de toxinas urémicas y su restricción exagerada puede causar desnutrición y desgaste muscular; ambas situaciones se asocian a un mayor riesgo de deterioro de la función renal. Por lo general, un consumo de proteínas de origen animal (vacuno, aves y pescados) de 0,8 g/Kg/día es suficiente para no caer en ninguna de las situaciones antes mencionadas. En estos estadios, el paciente diabético tiene el riesgo de hacer hipoglicemia (que aumenta el deterioro de la función renal), por lo cual es recomendable que la HbA<sub>1c</sub> esté ligeramente por encima de 7% y preferible utilizar insulina y no hipoglicemiantes orales, que tienen eliminación renal o hepatorenal, excepto la linogliptina, que es de eliminación esencialmente hepática, muy útil aun con RFG < 30 ml/min. Recordemos que la vida media de los eritrocitos se reduce en estas etapas, por lo que el control con la HbA<sub>1c</sub> (falsas elevaciones) debe tomarse con cautela porque deja de ser un buen indicador para controlar la glicemia, de manera que es preferible utilizar glicemias diarias.

A este nivel de ERC, el sodio y el potasio sérico suelen estar normales y no son necesarias medidas dietéticas para su control. Sin embargo, estos pacientes están bajo mayor riesgo de desarrollar hiperkalemia, especialmente con el uso de IECAS o diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona y triamterene).

La intervención del nutricionista especializado en el manejo de pacientes con ERC es recomendable a partir de estos estadios de la enfermedad. El ajuste dietético va enmarcado dentro del estilo de vida de los pueblos y del individuo. Por lo general, la indicación suele ser limitación de proteínas animales a 0.8 g/K/día, restricción de sodio (2 g de sal al día), fósforo, potasio y líquidos, en concordancia con la diuresis del día.

**Corrección de la anemia.** En los estadios avanzados de la ERC, la anemia es frecuente y muchos de los síntomas están más relacionados con ella que con la uremia. Como la evolución de la anemia suele ser lenta, el paciente se “adapta” a niveles sorprendentemente bajos y no hay un valor de hemoglobina establecido, por debajo del cual se debe comenzar el tratamiento; en nuestro medio, una hemoglobina de 11 g/dl es vista como aceptable; en todo caso, el nivel mínimo de hemoglobina se debe establecer según factores étnicos, altitud, sexo y edad. Lo primero que debe hacerse es confirmar que no hay deficiencia de hierro mediante la determinación del hierro sérico, niveles de ferritina, capacidad total de fijación del hierro (TIBC), transferrina y porcentaje de reticulocitos. Si existe déficit de hierro debe iniciarse reemplazo preferiblemente con hierro EV o VO (nunca intramuscular según el cálculo de los requerimientos. Otra alternativa es la eritropoyetina humana (EPO), elaborada a través de la recombinación de h-DNA, con pocos efectos colaterales y que raras veces provoca la formación de anticuerpos anti-EPO. Se prefiere usar la eritropoyetina cuando la hemoglobina está por debajo de 10 g/dl y se hayan descartado otras causa de anemia, como sangrado oculto, malignidad, estados inflamatorios crónicos, hiperparatiroidismo severo y deficiencia de nutrientes (hierro, vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico); la falta de respuesta a la EPO hace pensar en estos procesos. La dosis recomendada de eritropoyetina alfa o beta es 50 UI/Kg SC (preferiblemente) o EV, tres veces por semana, hasta alcanzar una hemoglobina entre 11 y 12 g/dl. El incremento de la hemoglobina debe hacerse paulatinamente a razón de 1 a 1,5 g/dl mensual y nunca exceder los 2 g/dl por mes. No se debe administrar EPO a pacientes con neoplasias malignas, accidente cerebrovascular reciente o hipertensión severa no controlada. La corrección de las dosis debe hacerse cada 15 días del inicio de la

terapia y luego mensual o trimestral según grado de respuesta del paciente. Estos factores deben evaluarse periódicamente durante el tratamiento con EPO. Cuanto menos se transfundan estos pacientes, es mejor; sin embargo, la transfusión de concentrado globular tiene las mismas indicaciones de cualquier paciente, deben recordarse los riesgos de toda transfusión y que estos pacientes se sensibilizan inmunológicamente, hecho que aumenta el riesgo de rechazo en el trasplante renal.

**Control de los trastornos minerales y óseos de la ERC.** A partir del estadio III, los trastornos minerales y óseos relacionados con la ERC deben ser tratados para evitar el daño del hueso, además de las complicaciones vasculares y metabólicas íntimamente relacionadas con el trastorno del calcio y fósforo. A partir de este estadio deben evaluarse trimestralmente los niveles de calcio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina. Es más recomendable observar la tendencia que llevan estos elementos a través del tiempo que su valor aislado; por ej., es más importante la tendencia al alza del fósforo sérico que un valor ocasional que puede deberse a técnica en la toma de la muestra, alimentos ingeridos el día anterior, tipo de técnica usada o un error de laboratorio. El aumento de la PTH se debe al hiperparatiroidismo secundario como respuesta fisiológica a la hipocalcemia y a las modificaciones del fósforo y vitamina D desencadenados por la enfermedad renal. Reducir la PTH al rango normal no es recomendable (VN=C-terminal adultos: 50-300 pg/ml); se debe llevar a valores de 300 a 500 pg/ml. La recomendación de la Guías KDIGO es que se debe mantener entre 2 y 9 veces del límite superior del método utilizado para medirla. Una PTH por debajo de 200 pg/ml presenta el riesgo de desarrollar enfermedad adinámica del hueso, situación tan indeseable como el hiperparatiroidismo. En casos de hiperparatiroidismo resistente con PTH >800 pg/ml por no haber respuesta al tratamiento médico, debe pensarse en la extirpación parcial o total de las glándulas paratiroides con implante ectópico de glándula.

Como lineamiento general, en pacientes estadios III-V se debe mantener el calcio y fósforo dentro de límites normales. Si la PTH sigue muy elevada hay que utilizar calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) o calcimiméticos (Cinacalcet, 30 mg VO OD, ajustarlo cada 2 a 4 semanas y no usar más de 180 mg) o análogos de la vitamina D (paricalcetriol, doxicalciferol); en casos de hiperparatiroidismo severo refractario, estos se pueden combinar. La reducción del fósforo sérico se obtiene con medidas nutricionales y quelantes del fósforo. El fósforo se encuentra en abundancia en todos los alimentos ricos en proteínas (animal y no animal); el que está presente en legumbres no es bien absorbido, por tanto no representa un problema. Recordemos que la reducción excesiva de proteínas con

el fin de reducir el fósforo puede llevar a un estado de desnutrición proteica, por cuyo motivo se recomienda una dieta de restricción proteica de origen animal combinada con quelantes de fósforo.

Existen varios quelantes de fósforo, la gran diferencia entre ellos desde el punto de vista terapéutico es su costo y contenido en calcio. Los que contienen calcio (carbonato de calcio, citrato de calcio, acetato de calcio) tienen un costo relativamente bajo pero están contraindicados en pacientes con hipercalcemia y no son muy efectivos en la hiperfosfatemia severa. Los que no contienen calcio como el carbonato de lantano y sevelamer, son de alto costo e intolerancia gastrointestinal, sin embargo están indicados en casos de hiperfosfatemia asociada a hipercalcemia. El hidróxido de aluminio no contiene calcio, es altamente efectivo y bajo costo; no obstante, la intoxicación por aluminio en ERC (causa enfermedad ósea, anemia y demencia) limita su uso a períodos cortos en casos de hiperfosfatemia severa. Todos los quelantes deben ser indicados durante las comidas para que ejerzan su efecto.

En los estadios III-IV, el calcio suele mantenerse dentro del rango normal, pero en el estadio V puede presentarse hipocalcemia o hipercalcemia. La hipocalcemia es corregida con la administración de calcio, calcitriol o análogos de vitamina D. La hipercalcemia se debe generalmente al uso de calcitriol o análogos de la vitamina D, razón por la que las dosis deben ser controladas y omitirlas oportunamente.

**Tratamiento de la acidosis metabólica.** La acidosis metabólica se debe a la incapacidad del riñón con ERC para eliminar ácidos y regenerar bicarbonato y es un factor de riesgo para el deterioro de la función renal y mortalidad; además, la acidosis metabólica está relacionada con disfunción cardíaca, desnutrición y afectación ósea. A pesar de que la acidosis en sus inicios está compensada, en gran parte por la capacidad del hueso para absorber dichos ácidos, se recomienda administrar bicarbonato de sodio VO en dosis suficiente para llevar el bicarbonato sérico  $> 22$  mEq/L; otra alternativa es el citrato de sodio y no el citrato de potasio por el riesgo de hiperkalemia. La administración de bicarbonato de sodio representa una carga de sodio para el organismo y puede aumentar la presión arterial, por lo que debe monitorearse continuamente.

**Tratamiento de las dislipidemias.** Está indicado para detener o enlentecer la progresión del daño renal y evitar las complicaciones vasculares (ateroesclerosis, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular) que se presentan con mayor

frecuencia y severidad en los pacientes con ERC. Se solicita el colesterol total, triglicérido, LDL-C y HDL-C; se deben llevar los valores a un rango normal: colesterol <200 mg/dl, triglicéridos <150 mg/dl, LDL-C <100 mg/dl y HDL-C >40 mg/dl. La disminución del consumo de grasas, generalmente no produce suficiente reducción del nivel de lípidos en sangre, de manera que el Grupo de Trabajo de las guías KDIGO y KDOQI recomienda de entrada las estatinas (con o sin ezetimibe). Se deben indicar en pacientes mayores de cincuenta años con o sin riesgo preexistente de enfermedad cardiovascular (independiente del riesgo por tener ERC), pacientes diabéticos menores de cincuenta años, riesgos preexistentes de enfermedad cardiovascular y enfermos con proteinuria masiva. La dosis de estatinas es similar al resto de la población mientras la filtración glomerular sea >30 ml/min, de lo contrario debe reducirse. El uso de fibratos en el estadio V no es recomendado por el mayor riesgo de rabdomiólisis.

**Estadio V.** En esta etapa es necesario referir el paciente al nefrólogo, corregir el desequilibrio hidroelectrolítico y prepararlo para la diálisis y el trasplante renal.

**Referir el paciente al nefrólogo.** Las guías KDIGO establecen criterios para orientar al médico no especialista a enviar el paciente con ERC a la consulta renal especializada. En líneas generales debe ser referido al nefrólogo todo paciente con RFG < 30 ml/min, descompensación aguda de una ERC y albuminuria >300 mg/L (corresponde a 0.5 g de proteinuria en 24 horas). Igualmente en presencia de hematuria, hipertensión arterial refractaria, hiperkalemia, hiperfosfatemia, litiasis recurrente o nefropatías hereditarias.

**Corrección del desequilibrio hidroelectrolítico.** Solo cuando la RFG baja de 10-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC comienzan a presentarse problemas de retención hídrica e hiperkalemia; el sodio, por lo general, se mantiene dentro del rango normal. La restricción de líquidos raramente es necesaria mientras el paciente mantenga cierta función renal residual con diuresis. Los diuréticos de asa (furosemida o bumetamida), así como las tiazidas, pierden potencia y se requieren dosis elevadas para obtener algún efecto; las tiazidas carecen de efectividad cuando la RFG es <30 ml/min. La hiperkalemia es quizás la complicación más temida de la ERC terminal y debe ser tratada agresivamente; al principio debe evitarse con una dieta que reduzca o elimine los alimentos ricos en potasio (cítricos, cambures, aguacate, melón, remolacha, tomate, frutos secos, ciruelas) con la intervención del nutricionista especializado; además, hay que evitar medicamentos que promuevan la retención de potasio como los diuréticos ahorradores de potasio y bloqueadores del sistema renina-angiotensina. La

diálisis es el tratamiento definitivo de la hiperkalemia, sin embargo, el paciente puede desarrollar hiperkalemia en los períodos interdialíticos, generalmente por transgresiones dietéticas.

**Preparación del paciente para diálisis.** Iniciar un paciente en diálisis es un gran dilema para él y el médico; la disyuntiva radica en no querer iniciar al paciente antes de tiempo o hacerlo demasiado tarde; el comienzo relativamente temprano (RFG  $\geq 15$  ml/min) no parece establecer diferencia en cuanto a la mortalidad. El paciente, como es natural, siempre se opone al inicio de la diálisis, por eso es importante su preparación con tiempo, aun en ausencia de síntomas evidentes, para hacerla en el momento necesario. Cuando la RFG llega entre 15 y 20 ml/min debe hacerse el acceso vascular para la hemodiálisis y la mayoría coincide en que al llegar a una RFG  $\leq 10$  ml/min debe iniciarse la diálisis. En cualquier caso, la presencia de síntomas de uremia es indicación para comenzar la diálisis independientemente del grado de función renal residual existente, al igual que los estados edematosos o de insuficiencia cardiaca por hipervolemia, hiponatremia, hipernatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica, el prurito y las manifestaciones neurológicas. El paciente puede escoger entre las dos modalidades de diálisis: peritoneal o hemodiálisis. Las ventajas y desventajas para el paciente deben ser explicadas por el nefrólogo, quien en todo caso ayudará al paciente a tomar la mejor decisión según sus expectativas, condición sociocultural y ambiente en que se desenvuelve.

**Preparación del paciente para trasplante.** El trasplante renal es sin lugar a dudas la mejor opción terapéutica para el paciente con ERC terminal. El nefrólogo debe proceder cuanto antes a la preparación del enfermo y evitar la prolongación de la diálisis. Esta evaluación consiste en detectar problemas médicos como malformaciones urológicas, neoplasias, infecciones crónicas y otras enfermedades graves que puedan afectar la evolución normal del trasplante. También incluye estudios inmunológicos e interconsultas con otras especialidades. Existen dos formas básicas de trasplante: de donante vivo, relacionado o no, y de donante fallecido. Según las leyes de Venezuela, los donantes vivos pueden ser hermanos, padres y relacionados hasta el quinto grado de consanguinidad. También se acepta como donante la pareja sentimental del paciente, siempre y cuando se obtenga un permiso del Ministerio de Salud. En Venezuela, supuestamente, todo fallecido es donante de órganos, a no ser que haya expresado en vida su deseo de no serlo.

---

**REFERENCIAS**

- CUNNINGHAM J, LOCATELLI F, RODRIGUEZ M. Secondary Hiperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*.2011; 6:913-921.
- KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter*. 2013; 3: 1-150.
- KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International*. 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 41 (4). Suppl 3: S3.
- LEVIN A. Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease -evaluating risk factors and therapeutic strategies. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2001;16 Suppl 7:57-60.
- MANISHI Y, INABA M, NAKATSUKA K ET AL. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney International*. 2004; 65:1943-1946.
- MEHDI U, TOTO RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1320-1326.
- RUILOPE L, SEGURA J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: A review of the clinical trial evidence. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(12): 3044-3064.
- TORRES PA, DE BRAUWERE DP. Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. *Kidney Int*.2011; 80(5):443-5.



## SÍNDROME NEFRÓTICO

Juana Melania Marín P.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es una enfermedad glomerular renal llamada también nefrosis o nefrosis lipoidea, términos que permiten diferenciarla de la nefritis. Comprende una manifestación clínica expresada por edema combinada con una serie de anormalidades bioquímicas como proteinuria, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipiduria y un estado de hipercoagulabilidad.

Se considera que una proteinuria es capaz de producir síndrome nefrótico cuando es superior a 3,0 g/24h/1,73 m<sup>2</sup> en adultos o 40 mg/h/m<sup>2</sup> en niños (proteinuria en rango nefrótico). Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden no aparecer con cifras superiores a este valor o ser muy aparentes con cifras menores de 3,5 g/24h. Por eso es preferible denominar *proteinuria nefrótica* a aquella capaz de producir hipoalbuminemia.

El síndrome nefrótico puede corresponder a una enfermedad renal primaria o ser consecuencia de patologías sistémicas. En las primarias hay afectación del riñón como órgano blanco inicial, como ocurre en la nefropatía de cambios mínimos, la glomerulonefritis membranosa, la glomerulosclerosis focal y las nefropatías hereditarias. En las sistémicas, además del riñón (glomerulonefritis membranosa), existe afectación simultánea de otros órganos y sistemas como consecuencia de otras patologías, que se pueden agrupar en: metabólicas (diabetes mellitus), inmunológicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), infecciosas (hepatitis B y C, VIH, sepsis, sífilis, endocarditis, tuberculosis, malaria, esquistosomosis, lepra), neoplásicas (pulmón, mama, estómago, colon, mieloma múltiple, linfomas), tóxicas (captopril, sales de oro, AINEs, penicilamina, probenecid, litio, mercurio, heroína y picaduras de abeja), drepanocitosis, amiloidosis, paraproteinemias y preeclampsia. En los procesos malignos, en líneas generales, los tumores sólidos se asocian a glomerulonefritis membranosa, mientras que los linfomas y leucemias van asociados a enfermedad de cambios mínimos.

La fisiopatología central del síndrome nefrótico radica en el aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular a macromoléculas circulantes. Se produce una importante pérdida de proteínas de peso molecular intermedio (entre 40 y 150 kd), tales como albúmina, IgG, transferrina, ceruloplasmina y glucoproteína a<sub>1</sub> ácida, y en menor cuantía proteínas de mayor tamaño como la HDL. Por el contrario, proteínas de muy elevado peso molecular (IgM, macroglobulinas, fibrinógeno, factor XIII, fibronectina y lipoproteínas de mayor tamaño) no se filtran aun en presencia de grandes alteraciones de la permeabilidad glomerular.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Edema.** Es el signo clínico más llamativo y el motivo de consulta más frecuente; se caracteriza por ser blando, con fóvea y acumularse en zonas declives (pies, genitales, región sacra) y sitios con baja presión tisular como la región periorbitaria. Si la hipoalbuminemia es acentuada puede aparecer ascitis y derrame pleural. Se han propuesto tres mecanismos para explicar la aparición del edema en estos pacientes. La *teoría clásica (hipovolémica)* sostiene que la disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia) ocasiona transudación de agua al espacio intersticial y, como consecuencia, hipovolemia; secundariamente se activa el sistema renina-angiotensina, que conduce a retención de sodio y agua. La *teoría hipervolémica*, en la cual hay retención renal primaria de sodio, probablemente debido a que la proteinuria intraluminal (túbulos), estimula directamente la reabsorción epitelial de sodio y de esta manera aumenta el volumen plasmático y la presión hidrostática capilar, que conduce a trasudación de agua al espacio intersticial. La tercera teoría obedece a un *aumento de la permeabilidad capilar periférica a la albúmina*, lo cual determina un aumento de la presión oncótica tisular y, en consecuencia, una atracción de líquido.

**Hipertensión arterial.** Es una complicación muy frecuente en el síndrome nefrótico. Los factores predisponentes a ella no se conocen con claridad, aunque pueden estar relacionados con la retención de sodio y agua o con la pérdida urinaria de sustancias hipotensoras.

**Trombosis.** Los fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos constituyen una de las complicaciones más graves del síndrome nefrótico y su incidencia es de 10 a 50%, particularmente la trombosis de la vena renal, que predomina en los pacientes con glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa. En los adultos son más frecuentes las trombosis venosas periféricas, fundamentalmente en las venas profundas de los miembros inferiores y, en consecuencia, el

tromboembolismo pulmonar. En los niños, la trombosis del árbol arterial abarca la mitad de los casos.

Los mecanismos que conducen a un estado de hipercoagulabilidad son la síntesis aumentada de factores procoagulantes (fibrinógeno, factor V y factor VII) y la pérdida urinaria de factores anticoagulantes (antitrombina III y plasminógeno). No existen indicadores confiables del riesgo individual de hacer una complicación tromboembólica, pero es mayor durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Se ha asociado a hipoalbuminemia  $<2,5$  g/dl, proteinuria  $>10$  g/24 h, valores séricos de antitrombina III inferiores al 75% de lo normal e hipovolemia.

La tendencia a formar trombos en la vena renal se cree debida a la hemoconcentración de la circulación postglomerular. Para su diagnóstico resulta útil la ecografía, el *ecodoppler*, TC y RM. La normalidad de estas pruebas descarta prácticamente la existencia de trombosis venosa renal, pero un resultado positivo no lo asegura debido a su bajo valor predictivo positivo. La confirmación diagnóstica exige una cavografía.

**Insuficiencia renal aguda.** Se considera que es de origen multifactorial:

1. Hipovolemia, hipoalbuminemia grave y/o tratamiento intenso con diuréticos. En estas circunstancias, el volumen plasmático efectivo y, por tanto, la perfusión renal, disminuyen al extremo de producir una necrosis tubular aguda de origen isquémico, que suele ser reversible.
2. Administración de IECA, especialmente cuando exista hipovolemia y se haya instaurado un intenso tratamiento diurético.
3. Uso de AINES que inhiben la vasodilatación intrarrenal dependiente de prostaglandinas; recordemos que estas tienden a mantener el flujo plasmático renal en situaciones de contracción de volumen.
4. Otras causas: trombosis bilateral de la vena renal, lesiones glomerulares sobreañadidas, como una glomerulonefritis rápidamente progresiva superpuesta a una glomerulonefritis membranosa. También sepsis e hipersensibilidad a medicamentos (especialmente diuréticos).

**Alteraciones endocrinas.** El síndrome nefrótico altera la regulación de diversos sistemas endocrinos y puede originar alteraciones de la función tiroidea y suprarrenal, bien por la propia pérdida urinaria de hormonas proteicas o por las modificaciones de estas en la distribución intravascular y extravascular.

**Infecciones.** Existe una levada susceptibilidad a las infecciones por diversos factores: déficit de IgG, inadecuada opsonización de microorganismos encapsulados, trastornos en la inmunidad celular favorecido por el déficit de vitamina D, desnutrición, carencia de transferrina y zinc, estos dos últimos esenciales para la adecuada función linfocitaria. Las afecciones más frecuentes son peritonitis primaria, sobre todo en niños con hipovolemia, y celulitis. Es frecuente en pacientes muy edematosos con una lesión cutánea (venopunción, biopsias, paracentesis).

**Proteinuria.** Si bien no puede considerarse como una complicación, la proteinuria *per se* tiene implicaciones en términos de su capacidad de causar daño renal y, por ende, progresión hacia la insuficiencia renal. Estudios demuestran que el rango de pérdida de función renal en pacientes con proteinuria persistente se relaciona directamente con su magnitud.

**Hipoalbuminemia.** La hipoalbuminemia (albúmina inferior a 3 g/dl) aparece cuando la proteinuria y el catabolismo renal de la albúmina superan la capacidad de síntesis hepática. El grado de hipoalbuminemia se correlaciona con la magnitud de la proteinuria, aunque no de forma constante, ya que otros factores como edad, estado nutricional y tipo de lesión renal también influyen, hecho que justifica pacientes con proteinurias elevadas sin hipoalbuminemia, característico de algunas lesiones glomerulares que cursan con hiperfiltración, como ocurre en la nefropatía de la obesidad, la nefropatía de reflujo vesicoureteral y la secundaria a reducción de masa renal.

**Hiperlipemia.** El perfil lipídico del síndrome nefrótico es altamente aterogénico, más aún cuando a la hiperlipidemia se le agrega el descenso de la fracción HDL por pérdida urinaria. Se piensa que esas alteraciones contribuyen al elevado porcentaje de mortalidad cardiovascular observada en estos pacientes. De hecho, se ha reportado un riesgo de enfermedad coronaria 5,5 veces superior a la población general. Sin embargo, la presencia de otras variables como hipertensión arterial, estados de hipercoagulabilidad y otros factores de riesgo, hacen difícil definir el papel de las alteraciones lipídicas por sí solas.

**Lipiduria.** La filtración de lipoproteínas está francamente elevada cuando aumenta la permeabilidad glomerular a macromoléculas. Así, la lipiduria es prácticamente patognomónica de enfermedad glomerular, con la única excepción de la enfermedad poliquística renal.

## DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un síndrome nefrótico es importante armar una historia clínica completa y solicitar exámenes complementarios:

1. Examen completo de orina, evaluación del sedimento urinario, en busca de proteinuria (>3+ indica rango nefrótico), microhematuria, cilindruria y lipiduria.
2. Cuantificar la proteinuria en orina de 24 horas (rango nefrótico > de 3g). Una alternativa es calcular la relación entre la concentración de proteínas y la creatinina en una muestra aislada de orina; un resultado mayor de 2 g/1,73 m<sup>2</sup> es equivalente a 3 g de proteinuria.
3. Evaluar albúmina sérica, urea, creatinina, glucosa, sodio, potasio, calcio, lípidos plasmáticos, ANA, C3, C4, serología para sífilis y hepatitis B y C.
4. Ecografía renal para descartar lesiones estructurales como nefropatías por reflujo o enfermedad poliquística.
5. Biopsia renal. Se debe hacer ordinariamente en glomerulopatías primarias, excepto en el niño con síndrome nefrótico puro, dado que la posibilidad de lesiones glomerulares mínimas es muy alta y la respuesta a los esteroides es muy buena.

## TRATAMIENTO

### *Criterios de ingreso al hospital*

1. Sospecha de síndrome nefrótico no conocido previamente que amerite biopsia renal o tratamiento inmunosupresor, especialmente cuando se asocian complicaciones.
2. Síndrome nefrótico diagnosticado que desarrolle complicaciones como insuficiencia renal aguda o empeoramiento de IRA preexistente, sobrecarga de volumen, derrame pleural, anasarca, sepsis concomitante, trombosis venosa profunda de cualquier localización, desnutrición grave e IRC avanzada que requiera diálisis.

**Medidas generales.** Es necesaria la restricción de líquidos y el control de peso diario, la ingesta no debe superar 1.000 ml/día si hay edemas. La dieta debe ser hiposódica (<2-3 g/día) y normoproteica (1g/kg/día), a menos que haya

insuficiencia renal o ingesta calórica elevada (35 kcal/kg/día) en pacientes con función renal normal.

### **Tratamiento farmacológico**

*Diuréticos.* En la mayoría de los casos se utilizan diuréticos, fundamentalmente de asa. Las dosis empleadas son dos a tres veces las normales. La furosemida se administra a la dosis de 40-60 mg EV u 80-120 mg VO y con mayor frecuencia (2-4 veces al día). Si se requiere mayor efecto diurético puede asociarse hidroclorotiacida, 50-100 mg VO día, clorotiacida, 500-1.000 mg/día, o diuréticos distales ahorradores de potasio si no hay retención azoada (espironolactona, 50-200 mg/día). Sin embargo pueden producirse efectos sinérgicos inesperados, por lo que se recomienda su empleo en el medio hospitalario o con un estrecho control ambulatorio.

*Albumina.* Se usa en situaciones extremas, habitualmente en edemas refractarios con hipoalbuminemia severa (< 2 g/dl), se administra 1g/kg seguido de 40 mg de furosemida EV. Si todo lo anterior falla puede plantearse la hemodiálisis para extraer líquido y aliviar la sobrecarga de volumen.

*Heparinas de bajo peso molecular.* Debe ser considerada en pacientes con alto riesgo de trombosis (nefropatía membranosa, durante los primeros 6 meses y en pacientes con edemas importantes que permanezcan en reposo prolongado, aunque su uso no está uniformemente aceptado. Es oportuno recordar que el efecto de la heparina puede estar atenuado por la disminución de la antitrombina III.

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o de bloqueadores de los receptores de angiotensina II.* Son eficaces en disminuir la proteinuria, sobre todo en la nefrosis asociada a diabetes mellitus.

*Antiinflamatorios no esteroideos.* Disminuyen la proteinuria en mayor cuantía que la explicada por los efectos hemodinámicos sobre la vascularización glomerular. Sin embargo, a causa de la elevada incidencia de efectos secundarios, particularmente gastrointestinales, no se aconseja su uso rutinario y han sido reemplazados por los IECAS.

*Agentes hipolipemiantes.* Se utilizan las estatinas y fibratos; tengamos en cuenta que de no controlarse el síndrome nefrótico puede persistir la hiperlipemia. Se deben ofrecer dosis menores de un 50%, ya que su fracción libre aumenta en situaciones de hipoalbuminemia, lo cual favorece la aparición de efectos secundarios.

*Control de infecciones.* Cualquier infección debe tratarse de forma precoz y enérgica; la vacunación contra el neumococo e influenza está indicada, aunque la respuesta está disminuida; en efecto, la mitad de los pacientes no mantiene adecuada concentración de anticuerpos tras un año de la vacunación.

*Tratamiento específico.* La elección del esquema terapéutico depende de la patología renal causante del síndrome nefrótico. Para la nefropatía de cambios mínimos se utiliza la prednisona, 60 mg VO día, por un tiempo variable de 12 a 20 semanas. En caso de resistencia a los esteroides o efectos colaterales indeseables se emplea ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día), pero si hay recidivas con esta, la ciclosporina (3.5-5 mg/kg/día VO, dividida c/12h). Para la glomerulonefritis membranosa y la glomeruloesclerosis segmentaria focal se utilizan igualmente esteroides, seguidos de ciclofosfamida o ciclosporina, según la respuesta, o asociar clorambucil, 0.15-0.2 mg/kg/día. Otros agentes utilizados son corticotropina sintética, micofenolato de mofetilo, agentes biológicos (rituximab y el anticuerpo anti-CD20 contra los linfocitos B). Los protocolos son múltiples y diferentes en adultos y niños, tanto en lo referente a la dosis de esteroides inmunosupresores y agentes biológicos como al tiempo de administración.

## REFERENCIAS

- BECK LH JR, SALANT DJ. Glomerular and tubulointerstitial diseases. *Prim Care.* 2008; 35: 265.
- HAMM LL, BATUMAN V. Edema in the nephrotic syndrome: new aspect of an old enigma. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(12): 3288-9.
- ORTH SR, RITZ E: The nephrotic syndrome, *N Engl J Med.* 1998; 338: 1202-1211.
- SCHWARZ A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *JAM Soc Nephrol.* 2001; 12:544-547.
- ROSTOKER G, BEHAR A, LAGRUE G. Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. *Nephron.* 2000; 85(3):194-200.
- TERVAERT TW ET AL. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2447.
- TRYGGVASON K ET AL- Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1387.



## LITIASIS RENAL

Shirley N. Guipe de Mota

### INTRODUCCIÓN

La litiasis renal, nefrolitiasis o urolitiasis, se refiere a la presencia de cálculos en el tracto urinario; más del 90% está localizada en el tracto urinario superior y uréteres, y un pequeño porcentaje en la vejiga y uretra. Alrededor del 5% de la población en Estados Unidos ha presentado nefrolitiasis en algún momento de su vida y cerca de un 50% ha presentado recurrencia en los siguientes 5 años. La incidencia anual de litiasis en los Estados Unidos es de 8 a 20 por 10000 personas y la tasa anual de hospitalización es de 8 a 10 casos por 1.000 admisiones. Se ha observado un aumento de la prevalencia en climas cálidos debido quizás a la deshidratación y sobresaturación de la orina. Constituye la tercera causa de afecciones del tracto urinario, solo superada por las infecciones y las patologías prostáticas. Es más frecuente en hombres que en mujeres y se inicia en la tercera década de la vida. Ser portador de nefrolitiasis representa una carga laboral para el patrono y los empleados.

Los cálculos urinarios son agregados policristalinos compuestos por una cantidad variable de cristales y matriz orgánica. Existen dos teorías que pretenden explicar la génesis del cálculo: *la nucleación de cristales* y *los inhibidores de cristales*, asociados a trastornos metabólicos, infección urinaria crónica, hábitos alimentarios, estilo de vida, medicamentos y enfermedades primarias.

*Teoría de la nucleación de cristales.* Se consideran dos fases; inicialmente ocurre la *nucleación homogénea* de pequeñas cantidades de cristales específicos, seguida de la *nucleación heterogénea* cuando se asocian impurezas o compuestos químicos diferentes. Una vez formado el núcleo y atrapado en las vías urinarias (habitualmente en cálices y pelvis renal), crece lentamente hasta formar el cálculo. A pesar de que la teoría de la nucleación sugiere una orina sobresaturada, los cálculos no siempre se forman en pacientes hiperexcretadores de cristales o

estados de deshidratación. Sin embargo, es innegable el papel predominante de la concentración de solutos, así, cuanto mayor sea la concentración de iones, mayor será la probabilidad de precipitarse y, por el contrario, bajas concentraciones de iones producen disminución de la saturación e incremento de su solubilidad.

*Teoría de los inhibidores de cristales.* Sostiene que los cálculos se forman por la ausencia o baja concentración de *inhibidores naturales de la litogénesis* como citrato, magnesio, pirofosfato, glicosaminoglicanos y glicoproteínas. Sin embargo, muchas personas con escasos inhibidores jamás forman cálculos y otros con abundancia de estos, paradójicamente, los forman.

Los cálculos, generalmente son heterogéneos en su composición química y en la fisiopatología de su formación. Cerca de un 80% de ellos está compuesto de calcio, principalmente de oxalato de calcio; 5% de ácido úrico, 2% decistina y el resto por fosfato de amonio-magnesio (conocidos como cálculos infecciosos o de estruvita).

**Alteraciones metabólicas.** Explican la litiasis renal en un 80 a 95%; las más frecuentes son hiper calciuria idiopática, hiperoxaluria, hipocitraturia, hiperuricosuria e hipercistinuria. Estos trastornos en un alto porcentaje se presentan en pacientes con alteraciones anatómicas y funcionales del tracto urinario.

*Hiper calciuria idiopática.* Abarca un 50 a 55% del total de cálculos renales. Es de índole familiar y se caracteriza por normocalcemia con aumento de la excreción urinaria de calcio bajo las formas de oxalato y fosfato (VN= <4 mg/Kg/día o <300 mg/día o <7.5 mmol/día). Su etiología es incierta, aunque se atribuye a una hiperactividad genética de la vitamina D o su receptor.

*Hiperoxaluria* (10 a 30%). El oxalato urinario en el hombre se origina de la dieta (50%), abundante en las espinacas, acelgas, remolacha, chocolate, pimentón, frutos secos, y del metabolismo endógeno; sin embargo, la ingesta excesiva de oxalato raramente causa litiasis como mecanismo aislado. La excreción urinaria de oxalato mayor de 100 mg/24 horas (VN= < 40 mg/día) puede conducir a la insuficiencia renal aguda. La hiperoxaluria resulta de un aumento de la absorción y/o producción intestinal de oxalato que puede ser primaria o secundaria. La *hiperoxaluria primaria* es autosómica recesiva e infrecuente, y se caracteriza por un aumento en la producción de oxalato causada por un defecto enzimático; se pueden encontrar en su cuadro clínico nefrocalcinosis, grandes cálculos radiopacos y enfermedad renal crónica en

la población pediátrica. La *hiperoxaluria secundaria*, de origen alimentario y por diversas patologías gastrointestinales, ocasiona una absorción excesiva de oxalato y frecuentemente está asociada con la malabsorción de grasas y esteatorrea (el calcio se une a los ácidos grasos, en vez del oxalato, que queda libre y se reabsorbe en el colon). Otras entidades del tubo digestivo o asociadas a hiperoxaluria son enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia pancreática exógena y la cirugía bariátrica (derivación gástrica y yeyuno-ileal). En estos pacientes, una dieta baja en grasas impide la hiperoxaluria por disminución de la absorción intestinal de oxalato.

*Hipocitraturia* (20-40%). La hipocitraturia se define como un citrato urinario menor de 320 mg/24 horas (VN= 320 a 1240 mg/día) es idiopática en la mayoría de los pacientes, pero se puede asociar a acidosis tubular renal, hipokalemia por diuréticos y diarreas crónicas. La acidosis induce a un aumento de la reabsorción tubular de citrato e interfiere con su captación peritubular y síntesis; igualmente, las infecciones urinarias también reducen el citrato al ser utilizados por las bacterias. El citrato es un inhibidor de la litogénesis, evita la formación de cálculos de calcio al formar un complejo soluble con este y reducir de manera eficaz el calcio urinario libre; además, se ubica en la superficie de los cristales de calcio ya formados, hecho que impide su crecimiento y la agregación de partículas de mayor tamaño.

*Hiperuricosuria* (20%). Un factor que influye directamente en la solubilidad del ácido úrico es el pH urinario. Una orina ácida persistente favorece la precipitación de cristales de ácido úrico y la formación de cálculos, aun con excreción normal de este (VN= <850 mg/día hombres y 800 mg/día mujeres). Las causas que contribuyen a la acidez urinaria son la orina concentrada, el síndrome metabólico, la obesidad y la diarrea crónica. De igual manera, una hiperuricosuria importante que puede desencadenar una insuficiencia renal aguda se observa en la gota, los síndromes mieloproliferativos y el uso de citostáticos.

*Hipercistinuria*. Se observa una alteración del transporte de cistina en el TCP del riñón con pérdidas excesivas de cistina insoluble por la orina. Los cristales de cistina taponan los túbulos colectores terminales y dañan las papilas y médula renal, lo que puede llevar a insuficiencia renal.

**Infección urinaria crónica.** Los pacientes con infección urinaria crónica o recidivante presentan mayor incidencia de litiasis renal, particularmente por bacterias productoras de *ureasa* (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). La

*ureasa* desdobra la urea en  $\text{CO}_2$  y amonio  $\text{NH}_4$ , este puede elevar el pH urinario hasta 9 y precipitar el fosfato y magnesio para formar el *fosfato de amonio-magnesio (estruvita)*; este tipo de litiasis puede hacerse “coraliforme”. Debido a la existencia de muchos factores, la mayoría de las veces es difícil definir en pacientes con infección del tracto urinario y litiasis qué ocurrió primero. La presencia de infecciones del tracto urinario y/o alteraciones urodinámicas no descarta la necesidad de investigación metabólica y viceversa.

**Hábitos alimentarios y el estilo de vida.** Estos influyen en la formación de cálculos renales. Así, disminución de la ingesta hídrica, alto consumo de proteínas y sodio aumentan directamente los niveles urinarios de ácido úrico y calcio. Igualmente, la poca ingesta de potasio y citrato aportados por la dieta constituyen factores de riesgo para su formación. Una dieta rica en proteína animal, además de producir hiperuricemia, también es responsable de una acidosis metabólica que lleva al aumento de la resorción ósea de calcio e hipercalcemia, hiperoxaluria por aumento de la fenilalanina, triptofano, tirosina e hipocitraturia por su efecto acidificante. La obesidad también está relacionada con la elevación de los niveles séricos y urinarios de componentes litogénicos como aumento de la producción endógena de oxalato con la consecuente oxaluria; la hiperglicemia incrementa la calciuria a través del aumento de la fosfaturia y estimulación de la vitamina D con la consiguiente hiperabsorción intestinal de calcio; además, hiperuricemia, que lleva a hiperuricosuria.

**Medicamentos.** Algunas drogas pueden causar nefrolitiasis, por ej., *aumento de la calciuria* (acetazolamida, calcioantagonistas, preparados que contengan calcio o vitamina D, antiácidos quelantes de fósforo (carbonato de calcio), furosemida y teofilina; *aumento de la oxaluria* (vitamina C); *aumento de la uricosuria* (uricosúricos) y *sustancias poco solubles* (triamterene).

**Enfermedades primarias.** Un 5% de los pacientes con cálculos de calcio tiene hiperparatiroidismo primario o causas menos frecuentes como sarcoidosis, intoxicación por vitamina D, hipertiroidismo, acidosis tubular renal, mieloma múltiple, cáncer metastásico e hiperoxaluria primaria.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La litiasis renal puede ser asintomática o manifestarse por dolor, que puede ser leve y poco notable o presentarse intensamente y requerir hospitalización y medicaciones parenterales. El llamado “cólico renal o nefrítico” se caracteriza por

dolor agudo de fuerte intensidad en la región lumbar o el flanco irradiado a la ingle; en “olas” o paroxismos debido al movimiento del cálculo en la pelvis renal y el espasmo del uréter. Concomitantemente, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, distensión abdominal, íleo reflejo, hematuria macro y/o microscópica. Cuando el cálculo pasa por la uretra ocasiona disuria, urgencia miccional y aumento de la frecuencia. Curiosamente, la ausencia de hematuria no excluye el cólico renal o una nefrolitiasis. Las patologías que se confunden con un cólico renal son los sangrados dentro del riñón que enclavan coágulos sanguíneos en el uréter, el embarazo ectópico, el aneurisma aórtico accidentado, la obstrucción intestinal aguda y las radiculopatías. El sitio del dolor puede sugerir el lugar de la obstrucción: un dolor lumbar y/o en el flanco se relaciona con el cálculo en la pelvis renal y uréter superior, y cuando se irradia a los genitales sugiere la presencia del cálculo en el uréter medio o inferior; este patrón doloroso puede cambiar progresivamente con la migración del cálculo. Los cálculos de estruvita, por sí solos, no producen síntomas a menos que se fragmenten, rompan y pasen por la uretra; los cálculos coraliformes, muchas veces pasan desapercibidos y en un 28 por ciento de los pacientes pueden llevar a la enfermedad renal crónica en un período de 8 años. Un cálculo impactado en el uréter puede llevar a la obstrucción renal persistente y sepsis; además, esta última puede desencadenarse por la instrumentación del tracto urinario.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la nefrolitiasis es inicialmente sospechado por la historia clínica; enseguida debe corroborarse con estudios imagenológicos (radiografía simple de abdomen, urografía de eliminación, uroTC y ultrasonido) y estudios metabólicos.

**Radiografía simple de abdomen.** A través de este estudio se pueden identificar cálculos radiopacos por su contenido de calcio, estruvita y cistina; los de ácido úrico son radiolúcidos. Una radiografía simple de abdomen positiva es por lo general suficiente para considerar el diagnóstico de litiasis en pacientes con clínica de dolor agudo y hematuria.

**Urografía de eliminación.** Tiene una sensibilidad de 50 a 87% y una especificidad de 92 a 100% para detectar cálculos. Es segura a pesar de la necesidad de utilizar material de contraste yodado y suministra información sobre el grado de obstrucción. Es el procedimiento diagnóstico de elección en

la mayoría de los casos, aunque hoy día ha sido reemplazado por la uro-TC, que tiene una sensibilidad del 94 al 100% y una especificidad del 92 al 100%.

**Ultrasonido.** Este examen evalúa las características de los riñones, detalles parenquimatosos renales y la presencia de pielocaliectasia que expresa obstrucción del árbol urinario por cálculos pieloureterales. Es el procedimiento de elección, particularmente cuando se quiere evitar la radiación, pacientes con alergia al contraste yodado para la urografía de eliminación y mujeres embarazadas. Es muy sensible para el diagnóstico de obstrucción del tracto urinario y pueden diagnosticarse cálculos radiolucentes que no se observan en la urografía, aunque tiene la desventaja de que no detecta cálculos muy pequeños. El ultrasonido para cálculos >5 mm en la región pielocaliceal tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%, aunque para localizaciones anatómicas inferiores, la sensibilidad se reduce hasta el 78% y la especificidad al 31%. Los equipos modernos de ultrasonido con Doppler mejoran de manera significativa el perfil del ultrasonido.

**Estudios metabólicos.** Deben tomarse en cuenta algunas consideraciones para hacer estos exámenes.

1. Hacer el estudio ambulatorio al menos un mes después de cualquier hospitalización
2. Haber transcurrido al menos tres meses después del último episodio clínico urológico (recordemos que el uso de AINES y la obstrucción urinaria transitoria pueden inducir anomalías tubulares que impiden una adecuada interpretación del estudio)
3. Recoger la orina de 24 horas y agregar un conservante que evite la contaminación, como el timol, y mantenerla en sitio fresco
4. Advertir al enfermo que no haga ejercicio físico intenso, pues este puede producir hipocitraturia
5. Para evaluar la hipocitraturia debe hacerse en enfermos con urocultivo negativo, pues en caso positivo puede existir un consumo post renal de este
6. Para la interpretación de la oxaluria es necesario observar lo siguiente: cuando el pH en la orina de 24 horas es alcalino, existe una transformación no enzimática del ácido ascórbico a oxalato que puede originar falsas elevaciones de la oxaluria.

Se recomienda que se recojan y analicen, en la medida de lo posible, los cálculos, ya que la identificación de oxalato cálcico, ácido úrico, estruvita o cistina puede orientar el diagnóstico. Para determinar la etiología de los cálculos es importante determinar su composición química, aunque esta puede ofrecer impresiones no exactas por agregado de múltiples minerales de la orina en la superficie del cálculo sin contribuir necesariamente a su formación.

El primer episodio clínico de litiasis renal exige una valoración limitada a un análisis del sedimento urinario y la determinación sérica de calcio, fosfato, ácido úrico, creatinina y nitrógeno ureico en sangre. Los pacientes con cálculos a repetición deben ser sometidos además a un análisis de orina de 24 horas para medir volumen urinario, pH, sodio, calcio, magnesio, fosfato, oxalato, citrato y ácido úrico, además de la creatinina y el nitrógeno ureico sanguíneo. Para mayor seguridad se recomienda repetirlos. Estas muestras se suelen recoger mientras se sigue una dieta normal estándar y evitar fármacos que podrían interferir con las determinaciones en orina (AINE, diuréticos, suplementos de calcio, antiácidos). A continuación se resume la valoración clínica y metabólica necesaria para los pacientes con nefrolitiasis.

*Hiper calciuria y cálculos de calcio.* Medir el calcio sérico y nitrógeno ureico sanguíneo. Además, en orina de 24 horas, volumen urinario, oxalato, calcio, sodio, citrato, ácido úrico, magnesio y creatinina

*Hiper calcemia:* PTH y calcio iónico sérico

*Hiper oxaluria.* Valorar el calcio y el oxalato en la dieta y el uso de vitamina C, además de enfermedades gastrointestinales

*Hipocitraturia:* creatinina sérica, citraturia, pH, potasio en orina y urocultivo

*Hiperuricosuria:* valoración de la ingesta de purinas en la dieta, medir el ácido úrico urinario y el pH urinario postprandial

*Hiper cistinuria:* en orina de primera hora de la mañana se observan cristales de cistina (placas hexagonales planas) y prueba de nitroprusiato de sodio positiva

*Infección urinaria y cálculos de estruvita:* evaluar el sedimento urinario y urocultivo

*Orina ácida:* determinar la existencia de acidosis tubular renal, diarrea crónica o gota

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la nefrolitiasis depende del tamaño y localización de los cálculos e incluye manejo del cólico renal, modificación de la dieta, uso de medicamentos y tratamiento intervencionista.

**Tratamiento del cólico renal.** Muchos pacientes con cólico renal pueden ser manejados conservadoramente con analgésicos-antiespasmódicos e hidratación abundante; por lo general, eso es suficiente cuando los cálculos son menores de 5 mm de diámetro. Se debe hospitalizar a los pacientes que no toleren la vía oral, presenten dolor muy intenso y cálculos entre 5 y 9 mm que pueden salir espontáneamente con tratamiento médico. Los mayores de 1 cm, raramente se expulsan sin intervención y deben ser referidos al urólogo. Los AINES pueden controlar el espasmo ureteral y los narcóticos se utilizan en caso de no haber respuesta a estos. Para facilitar la expulsión del cálculo se usan los alfabloqueantes vía oral (alfuzosina, 10 mg/día o tamsulosina, 0,4 mg/día) durante 30 días. Al superar la crisis aguda de dolor se pueden manejar ambulatoriamente con analgésicos comunes e hidratación oral. Se debe insistir en que el paciente recoja y filtre la orina para obtener cualquier cálculo que sea expulsado y analizarlo posteriormente y así permitir un mejor plan terapéutico.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO (MODIFICACIÓN DE LA DIETA)

**Ingesta de líquidos.** La ingesta de 2 litros de líquidos al día incrementa el flujo urinario, disminuye la concentración de solutos y definitivamente protege la neoformación de cálculos. Se deben prohibir las bebidas gaseosas que contienen ácido fosfórico, pues su ingestión de más de un litro por semana puede asociarse con litiasis a repetición; esta pequeña carga ácida puede inducir un aumento en la excreción de calcio y ácido úrico, con baja excreción de citrato. Curiosamente, el jugo de toronja puede elevar el riesgo de desarrollar cálculos; 8 onzas (240 ml) diarias aumentan un 44% el riesgo de formación de cálculos.

**Disminución de la ingesta de proteínas.** La excesiva ingesta proteica puede ocasionar cambios importantes en los niveles del calcio urinario, ácido úrico y excreción de citrato debido a que el metabolismo de los sulfuros contenido en los aminoácidos incrementa la excreción de ácido sulfúrico. Este efecto es más probable con la proteína animal que la vegetal debido a su mayor contenido de sulfuro, de tal manera que una ingesta menor de 1 g/kg por día de proteínas

produce cambios favorables en la orina, aunque no se ha demostrado que esta medida reduzca la incidencia en la formación de cálculos.

**Baja ingesta de sodio.** El calcio se reabsorbe pasivamente en el túbulo proximal siguiendo un gradiente de concentración originado por la reabsorción de sodio y agua. Así, una baja ingesta de sodio de la dieta (80 a 100 mEq/día) puede aumentar la reabsorción proximal de sodio y calcio, lo cual conduce a una reducción en la excreción urinaria de calcio. Una disminución en la ingesta de sodio de 200 a 80 mEq/día disminuye la excreción de calcio cerca de 100 mg/día (2.5 mmol/día).

**Ingesta de calcio.** Aunque la hipercalcemia es un problema común en los formadores de cálculos, la limitación en su ingesta no es tan recomendable. La disminución del calcio intestinal libre conduce a una sobreabsorción del oxalato de la dieta y aumenta la oxaluria; además, se forma un oxalato de calcio más soluble en la luz intestinal. El efecto neto es una sobresaturación en la orina de oxalato de calcio que aumenta la tendencia a formar cálculos. También una baja ingesta de calcio de la dieta puede tener un segundo efecto deletéreo en pacientes con hipercalcemia idiopática porque promueve la salida de calcio del hueso y del riñón con su consiguiente balance negativo. Esta pérdida extra de calcio exagera la ya disminuida densidad ósea en el sexo femenino.

**Tratamiento farmacológico.** Los medicamentos se deben indicar si con los cambios dietéticos en un período de 6 meses la enfermedad litiásica permanece activa (evidencia de formación de nuevos cálculos, aumento de tamaño de los ya existentes o desplazamiento de los mismos). Hay que hacer hincapié en que el tratamiento es principalmente para prevenir nueva precipitación de oxalato de calcio, ya que la disolución de los cálculos es poco probable cuando se comparan con los de ácido úrico o cistina. El tipo de tratamiento varía según la anormalidad metabólica presente. De manera ordinaria se repite la medición de la orina de 24 horas en los primeros meses, luego de iniciado el tratamiento, para verificar los cambios que se han producido. Posteriormente se repite el mismo procedimiento en un intervalo de 12 a 18 meses. El tratamiento médico de la nefrolitiasis consiste en las siguientes medidas:

*Hipercalcemia idiopática:* restringir cloruro de sodio y proteínas en la dieta, tiazidas (si la excreción de calcio es  $>8$  mmol/día) y alcalinizar la orina con citrato de potasio o bicarbonato de sodio si la excreción de calcio está entre 7 y 8 mmol/día. Para *alcalinizar la orina* se usa de preferencia el citrato de potasio

que se inicia con 1,08 g (10 mEq de ión potasio) TID VO con los alimentos (dosis máxima, 2,16 g); la dosis se ajusta según el control del nivel de citraturia de 24 horas y/o las mediciones del pH urinario.

*Hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario:* paratiroidectomía

*Hiperocalcemia:* restricción de grasa y oxalatos de la dieta, suplementos de calcio y magnesio (este último no indicado en pacientes con insuficiencia renal)

*Hipocitraturia:* uso de alimentos cítricos y alcalinización de la orina

*Hiperuricosuria:* restricción de purinas en la dieta; alcalinización de la orina (mantener un pH urinario entre 6-6.5) y alopurinol en caso de no haber respuesta con las medidas anteriores

*Cálculos de cistina:* dieta hiposódica, restricción de proteínas y alcalinización de la orina

*Cálculos de estruvita:* control de la infección urinaria con antibióticos

*Orina ácida (acidosis tubular renal):* alcalinizar la orina

**Tratamiento intervencionista.** Las opciones corrientes para el tratamiento de la litiasis no resuelta incluyen litotripsia extracorpórea con ondas de choque, litotripsia endoscópica con ultrasonido, electrohidráulica, láser, pielolitomía abierta y nefrolitotomía percutánea. La litotripsia con ondas de choque extracorpórea es el tratamiento de elección en el 85% de los pacientes y particularmente efectiva para los cálculos de la pelvis renal y el uréter superior. Con los actuales equipos, la mayoría de los pacientes tolera razonablemente el procedimiento, aunque un tercio de ellos puede presentar fiebre leve transitoria, obstrucción por los fragmentos de litiasis, hematuria o infección urinaria.

**Litiasis en la embarazada.** Es una situación importante, aunque rara, que se presenta como un cólico renal o una infección urinaria persistente. El cuadro clínico se confunde con una pielonefritis, una apendicitis aguda o un trabajo de parto prematuro. Las complicaciones que se pueden presentar cuando un cálculo grande en la vejiga obstruye el canal del parto son infección urinaria, aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro y distocia. Los exámenes de excreción de calcio y urato no tienen valor durante el embarazo y la lactancia. El tratamiento consiste en reposo en cama, hidratación y analgésicos. Los procedimientos como el cateterismo ureteral retrógrado, la extracción citoscópica, la nefrostomía percutánea y la cirugía abierta son necesarios en un tercio de los casos cuando

existe obstrucción asociada al deterioro de la función renal, dolor, infección persistente, sepsis o cólico nefrítico asociados al trabajo de parto prematuro que no responda a los tocolíticos. A veces es necesaria la intervención cesárea. La litotripsia extracorpórea no está indicada.

Los medicamentos usados para prevenir la formación de cálculos, como las tiazidas, pueden provocar en el feto hipoglicemia, hiponatremia, trombocitopenia, además de inhibir la normal expansión del volumen plasmático que se da el embarazo. En cuanto al alopurinol, no se sabe los efectos que puede producir en el feto. La penicilamina es teratogénica. Las medidas generales consisten en la ingestión suficiente de líquidos. En la litiasis cálcica, limitar la ingestión de calcio y vitaminas; y en la litiasis úrica y por cistina, limitar los alimentos ricos en purinas y alcalinizar la orina.

## REFERENCIAS

- AL-ANSARI A ET AL. Efficacy of tamsulosin in the management of lower ureteral stones: A randomized double-blind placebo-controlled study of 100 patients. *Urology*. 2010; 75:4.
- ASPLIN JR. Evaluation of the kidney stone patient. *Semin Nephrol*. 2008; 28:99.
- BURGHER A ET AL: Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. *J. Endourol*. 2004; 18 (6): 534-9.
- BURGHER A. ET AL: The treatment of urolithiasis in the specialized urologic department. *J Endourol*. 2004; 18(6): 534-9.
- CAMERON MA, SAKHAE K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin N Am*. 2007; 34: 335.
- CHRISTOPHER S ET AL: Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: Opportunity for disease management? *Kidney Int*. 2005;68: 1808-1814
- FINK HA, WILT TJ, ET AL. Medical management prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guidelines. *Ann Intern Med*. 2013; 158(7):535-43.

- PINHEIRO, M. Investigación metabólica de Nefrolitiasis. XII Congreso Latinoamericano de Nefrología e Hipertensión. Costa Rica. Abril, 2002.
- PREMINGER GM, TISELIUS HG, ET AL. EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. J Urol 2007;178(6): 2418:34.
- TÜRÇ, C, KNOLL T, PETRIK A, SARICA K, STRAUB M, SEITZ C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2011. Available from:[http://www.uroweb.org/gls/pdf/21\\_Urolithiasis\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Urolithiasis_LR.pdf)
- WORCESTER, ELAINE M, COE FREDRIC L. Calcium Kidney Stones. N Engl J Med. 2010; 363: 954-63.

## NEFRITIS INTERSTICIAL

*Crispín Marín V.*

### INTRODUCCIÓN

La nefritis intersticial es un término que agrupa una variedad amplia de condiciones patológicas que comparten un denominador común, la infiltración inflamatoria del espacio intersticial renal. También se le conoce como enfermedad túbulo-intersticial renal, que puede presentarse en forma aguda o crónica. La nefritis intersticial aguda (NIA) es una causa poco común de insuficiencia renal aguda (IRA), aunque puede presentarse alrededor de un 25% de estos pacientes, demostrado por biopsia; sin embargo, en el contexto de esta enfermedad, la biopsia renal no es práctica rutinaria y solo se restringe a casos de etiología oscura o desconocida. También debe reconocerse que ciertas patologías como glomerulonefritis e hipertensión arterial en riñones trasplantados pueden mostrar algún infiltrado inflamatorio y fibrosis intersticial; la severidad del infiltrado en estos casos es muy variable, pero el pronóstico empeora cuando estas alteraciones son mayores. Cerca del 50% de los casos de NIA evoluciona hacia la cronicidad con pérdida progresiva de la función renal.

En la patogénesis de la NIA, las evidencias apuntan a reacciones de hipersensibilidad mediadas por fenómenos inmunológicos, bien contra algún antígeno infeccioso o medicamento. Puede recurrir por reexposición a la misma droga o a un análogo causante de un primer episodio; este fenómeno ocurre en un grupo pequeño de individuos y no depende de la dosis. En la NIA secundaria a infecciones no se aísla el agente infeccioso en el parénquima renal. En estudios experimentales se han demostrado varios tipos de antígenos que pueden inducir NIA: componentes de la membrana basal tubular (como las glicoproteínas 3M-1), proteínas de secreción tubular (como la proteína de Tamm-Horsfall) y proteínas no renales que forman complejos inmunes; adicionalmente, se involucran mecanismos de inmunidad celular. En la mayoría de los casos no

pueden demostrarse depósitos de anticuerpos contra la membrana basal tubular, el infiltrado intersticial está compuesto particularmente de linfocitos T y existe la formación de granulomas en algunos de ellos. Hay que destacar que la demostración de anticuerpos contra la membrana basal tubular es de significado incierto, ya que se pueden encontrar en riñones trasplantados sin alteraciones de la función tubular.

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la NIC son variados; actualmente se reconoce que el intersticio renal puede ser dañado por tóxicos, drogas, cristales de ácido úrico, infecciones, procesos obstructivos, depósitos de lípidos, mecanismos inmunológicos, elevaciones agudas de la presión arterial e isquemia. Cualquiera de estos factores puede producir nefritis intersticial crónica que pasa por alteraciones tubulares (proliferación celular, dilatación tubular y formación de cilindros), infiltración del intersticio por colágeno (I, III, VI), proliferación de fibroblastos, infiltración por células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) y apoptosis de todas las líneas celulares. Con respecto a los mecanismos de infiltración celular, también se ha demostrado expresión de antígenos de histocompatibilidad (HLA), liberación de citoquinas y activación del complejo de ataque de la membrana dependiente del complemento (C5b-9). Los mecanismos inmunes probablemente están relacionados con la nefritis intersticial, observada particularmente en el LES. En líneas generales las NIC pueden ser primarias y secundarias:

1. Nefritis intersticiales primarias. Se describen las asociadas a los analgésicos, reflujo vesicoureteral, obstrucción urinaria crónica, anemia de células falciformes, trastornos metabólicos (hiperuricemia, hipokalemia, hipercalcemia), depósitos de uratos, plomo, cadmio o arsénico, radiación, LES, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, ingesta de hierbas chinas, nefropatía de los Balcanes, receptores de trasplante renal (nefropatía crónica del injerto, asociada a ciclosporina o a tacrolimus) e idiopáticas.
2. Nefritis intersticiales secundarias a glomerulonefritis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, riñones poliquísticos, envejecimiento y obesidad.

En líneas generales, las causas de NIA se mencionan a continuación:

1. Medicamentos. Los más frecuentes son los antibacterianos (penicilina G y sus derivados, cefalosporinas, quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, antituberculosos, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, vancomicina), antivirales

(aciclovir, indinavir), anti-inflamatorios no esteroideos, analgésicos, anti-convulsivantes (difenilhidantoína, ácido valproico, diazepam, fenobarbital), diuréticos (tiazidas, furosemida), antisecretores (omeprazol, cimetidina) y otros (alopurinol, azatioprina, captopril, ciclosporina, propranolol)

2. Infecciones. Bacterianas (estreptococos, neumococos, enterobacterias, salmonelas, bacilos (tuberculoso y diftérico); espiroquetas (sífilis y leptospiras); virus (HIV, CMV, VEB, Hanta virus, sarampión, influenza, herpes simple, hepatitis A y B) y otras (Mycoplasma, Leishmania, Toxoplasma y Clamidia)
3. Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, síndrome de Sjögren
4. Enfermedades malignas: linfoproliferativas, discrasias de células plasmáticas
5. Idiopáticas: nefritis intersticial acompañada de uveítis o iritis, uni o bilateral (síndrome TINU) y otras causas desconocidas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la NIA relacionada con medicamentos, lo usual es que varias semanas (aunque puede oscilar desde pocos días hasta meses) de la exposición a la noxa, el paciente presente deterioro de la función renal con proteinuria moderada (usualmente menor de 1 g/24 horas), hipertensión arterial sistémica y edema; puede acompañarse de hematuria, leucocituria y dolor lumbar en el 50% de los pacientes. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden ocasionar una nefritis intersticial con síndrome nefrótico. Rara vez se hace necesario dializar a estos pacientes y existe la posibilidad de que al omitir el medicamento se normalice la función renal. Las manifestaciones extrarrenales son frecuentes en casos de NIA, como fiebre, erupción cutánea, artralgias y eosinofilia periférica.

Ante un paciente infectado, además del microorganismo, la administración de antibióticos, antivirales y antimicóticos, potencialmente pueden causar una NIA; sin embargo, con el uso actual de antibacterianos, la causa de NIA por infecciones ha disminuido. Es importante destacar que a las manifestaciones clínicas de NIA deben agregarse las propias de enfermedades primarias (LES, sarcoidosis).

En la NIC, las manifestaciones clínicas varían según su causa; la expresión renal incluye deterioro progresivo de la función renal hasta requerir diálisis. Durante la evolución (que puede ser muy variable), lo usual es detectar

hipertensión arterial, proteinuria en rango no nefrótico y anormalidades en el sedimento como una leucocituria importante. En los pacientes con NIC son frecuentes los defectos de la función tubular como alteraciones de la concentración y dilución de la orina, acidosis tubular renal y aminoaciduria. Se han descrito pacientes perdedores de sodio, pero también hipertensos sensibles a este.

### DIAGNÓSTICO

En la NIA se debe solicitar un sedimento para detectar eosinófilos en la orina (se considera el diagnóstico de NIA cuando existe más de 1 por campo); sin embargo, aunque se le considera característico de esta condición, es un hallazgo poco sensible (40-67%), además de que no es muy específico, ya que se puede observar en otras patologías como la necrosis tubular aguda, glomerulonefritis postinfecciosa y proliferativa exocapilar, enfermedad ateroembólica renal, azoemia prerrenal y hasta en el 28% de pacientes con infección urinaria.

Los estudios con ultrasonido no aportan mayores elementos diagnósticos que apunten a nefritis intersticial; tampoco la TC o la RM. En estos estudios de imágenes, los riñones se observan frecuentemente de tamaño agrandado en casos agudos y disminuidos en casos crónicos. En la NIA se ha reportado un incremento de la captación renal de galio radiactivo ( $^{67}\text{Ga}$ ). Generalmente no es necesaria la biopsia renal para hacer el diagnóstico de la NIA debido a que la evaluación histológica solo confirma la enfermedad. Si la situación clínica lo permite, existe sospecha de nefritis intersticial y el manejo del paciente es difícil, es imperativo hacer la biopsia.

### TRATAMIENTO

Se deben identificar en los pacientes los medicamentos y otras sustancias con los que haya estado en contacto, así como los procesos infecciosos posibles causantes de nefritis intersticial; sin embargo, en pacientes que reciben varias drogas, especialmente en infectados, las posibilidades pueden ser muchas; siempre debe evaluarse si el paciente recibe antiinflamatorios no esteroideos, dada la alta frecuencia de estos fármacos en la enfermedad. Tras la suspensión de la droga causal debe evitarse que en el futuro el individuo se exponga a ella o a un análogo cercano.

Especial consideración merece el tratamiento de la NIA con corticoesteroides. Si bien existe amplia experiencia con la prednisona (1 mg/kg de peso durante

4-8 semanas, con reducciones posteriores hasta su suspensión), la evidencia de su beneficio no es concluyente; además, deben considerarse sus posibles efectos colaterales, por cuya razón debe evaluarse la conveniencia de su administración. En muchos casos de NIA, una vez omitido el agente causal, la evolución es espontánea a la resolución. En pacientes con demostración histológica de NIA y evolución clínica desfavorable, un intento terapéutico temprano con prednisona puede resultar útil, y la ausencia de respuesta en pocas semanas obliga a la suspensión. Una alternativa conveniente es la administración de micofenolato mofetil (a dosis de 2 g/día VO para un adulto promedio), aunque el micofenolato también puede usarse como alternativa desde el inicio de la NIA. En NIC, el tratamiento específico es para la enfermedad primaria, y en esta condición no tiene lugar el uso de la prednisona.

## REFERENCIAS

- FLETCHER A. Eosinophilia and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1760-1761.
- GONZÁLEZ E, GUTIÉRREZ E, GALEANO C, ET AL. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008; 73: 940-946.
- HOUSE AA, SILVA OLIVEIRA S, RONCO C. Anti-inflammatory drugs and the kidney. *Int J Artif Organs.* 2007; 30: 1042-1046.
- MACKENSEN F, BILLING H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 525-531.
- RATHI J. Natural medicines causing acute renal injury. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 416-428.
- RODRÍGUEZ-ITURBE B. Is mycophenolate mofetil a new treatment option in acute interstitial nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 609-615.
- ROSSERT J, FISHER EA. Acute interstitial nephritis, in *Comprehensive Clinical Nephrology*. Richard J Johnson and John Feehally editors, 2<sup>nd</sup> ed. Mosby; Edinburgh, United Kingdom. Harcourt Publishers 2000, pp 769-777.
- PREDDIE DC, MARKOWITZ GS, RADHAKRISHNAN J, ET AL. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 718-722.

SPANOU Z, KELLER M, BRITSCHGI M, ET AL. Involvement of drug-specific T cell in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2919-2927.

## PIELONEFRITIS CRÓNICA

Adrianna Bettiol M.

### INTRODUCCIÓN

La pielonefritis crónica, o nefritis tubulointersticial crónica es un proceso inflamatorio de la pelvis y el parénquima renal de etiología múltiple (infecciosa, medicamentosa, metabólica, inmunológica, e incluso nefroangioesclerótica). La lesión inicial consiste en una infiltración medular intersticial de neutrófilos, linfocitos y de otras células mononucleares; posteriormente se observa destrucción de glomérulos y túbulos y aparecen fibroblastos. La pielonefritis crónica se debe diferenciar de patologías que pueden presentar a confusión como la tuberculosis renal, la pielonefritis xantogranulomatosa y el hipernefroma y la displasia renal.

La pielonefritis crónica de origen infeccioso aparece como consecuencia de reflujo vesicoureteral, anomalías anatómicas de la vía urinaria o procesos obstructivos (hiperplasia prostática o litiasis renal). Las bacterias causantes de la infección renal, en su mayoría gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *enterococos*, *Pseudomonas* y *Serratia*) provienen de la región anogenital, ascienden a la vejiga por la uretra y, mediante el reflujo vesicoureteral, fácilmente alcanzan los riñones. Eventualmente puede haber una colonización hematógena de bacterias al parénquima, particularmente en enfermos crónicos o con el uso de inmunosupresores. En la patogénesis de la pielonefritis crónica influyen factores como el sexo femenino, la actividad sexual, el embarazo, los factores genéticos, la disfunción neurogénica de la vejiga y la virulencia bacteriana.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es notable la escasa sintomatología de la pielonefritis crónica, hecho que retarda el descubrimiento de la enfermedad. Generalmente se advierte cuando ha

alcanzado etapas avanzadas y enfermedad renal crónica. Es necesario hacer un diagnóstico temprano y utilizar antimicrobianos oportunamente, así como corregir quirúrgicamente la anomalía urológica, aunque no siempre garantiza el detenimiento del proceso inflamatorio crónico. Las manifestaciones más frecuentes son:

1. Episodios de pielonefritis o cistitis agudas recurrentes
2. Dolor lumbar. Cuando se exacerba con la micción hace sospechar la existencia de un reflujo vesicoureteral
3. Poliuria con polidipsia sin hiperglicemia
4. Deshidratación e hiponatremia, esta última sobre todo cuando se restringe el sodio en la dieta
5. Hipertensión arterial sistémica en un porcentaje importantes de los pacientes
6. Signos de enfermedad renal crónica: hiperparatiroidismo secundario, osteítis fibrosa y osteomalacia
7. Acidosis metabólica, acidosis hiperclorémica o acidosis tubular proximal debida a la pérdida de bicarbonato por la orina.
8. Complicaciones de la pielonefritis crónica: proteinuria importante, glomerulosclerosis focal, progresión de daño renal, pielonefritis xantogranulomatosa (8.2% de los casos) y pionefrosis (en casos de obstrucción).

## DIAGNÓSTICO

Los exámenes solicitados en un paciente en quien se sospeche el diagnóstico de pielonefritis crónica, son los siguientes:

1. Examen de orina. Puede encontrarse albúmina, leucocitos, piocitos, glóbulos rojos y, ocasionalmente, bacterias. En caso de compromiso tubular aparece glucosa (en ausencia de diabetes mellitus), aminoácidos, fosfato y potasio. El hallazgo de proteinuria es un factor pronóstico negativo. La presencia de restos de células de la papila es expresión de necrosis papilar
2. Urocultivo y antibiograma, que frecuentemente reporta *E. coli* o *Proteus spp*
3. Exámenes que exploran la función renal: urea, creatinina, depuración de creatinina endógena, electrolitos y gases arteriales
4. Hematología básica. En presencia de enfermedad renal crónica se espera una anemia normocítica por déficit de eritropoyetina
5. Urografía de eliminación. Actualmente reemplazada por la uro-TC y uro-RM. Permite apreciar retardo o diferencias en la eliminación del medio de contras-

te, tamaño de ambos riñones, anormalidades del parénquima renal (bordes irregulares orientan a pielonefritis crónica), dilatación o deformidades del sistema pielocaliceal (hidronefrosis), ectasia ureteral, tamaño y forma de la vejiga y, finalmente, masas en cualquier sitio del tracto urinario

6. Ultrasonido renal. También se puede observar forma y tamaño de los riñones, presencia de masas o cálculos en el riñón, dilataciones del sistema pieloureteral e hidronefrosis
7. Uretrocistografía miccional. Es de extraordinario valor para determinar la existencia del reflujo vesicoureteral y la orina residual
8. Citoscopia y ureteropielografía retrógrada. Útil para determinar procesos intravesicales, observar la eliminación de orina por cada uréter y ver el sistema pieloureteral
9. Estudio isotópico de los riñones para valorar el porcentaje de la función renal por separado. Este examen es más sensible que la urografía de eliminación para detectar cicatrices; es de elección en niños.

## TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de la pielonefritis aguda garantizan la curación hasta en un 80% de los pacientes y evita la progresión a la pielonefritis crónica e insuficiencia renal. Es importante el control de la infección con antibióticos seleccionados según el cultivo y antibiograma (ver capítulo sobre infección urinaria). En caso de reagudizaciones frecuentes se recomienda el uso intermitente de antimicrobianos a dosis bajas y por tiempo prolongado (meses), sin pretender esterilizar la orina; en esta forma se evitan los episodios de pielonefritis agudas; los antimicrobianos más empleados son los siguientes: trimetoprim-sulfametoxazol: TMP80/SMZ400 mg, dos comprimidos inicial VO y luego uno cada 24 hora y nitrofurantoína 50-100 mg VO HS, asociado al ácido ascórbico para acidificar la orina. Es conveniente ajustar la dosis de estos medicamentos en presencia de insuficiencia renal crónica. Asimismo, se aconseja no cambiar sin motivo los antibióticos. El fin es impedir el desarrollo temprano de resistencia.

La prevención es importante después de cumplirse un tratamiento adecuado, particularmente en mujeres que hayan presentado más de dos infecciones en un lapso de 6 meses. Es muy importante la corrección definitiva de obstrucciones y anomalías del sistema urinario mediante cirugía. Sin embargo, en casos de reflujo vesicoureteral primario, una de las anomalías urológicas más frecuentes en niños, no

hay evidencia convincente a favor de cirugía o de tratamiento médico. La intervención quirúrgica estándar en esos casos ha sido la reimplantación ureteral mediante cirugía abierta o laparoscópica, y más recientemente la implantación endoscópica.

## REFERENCIAS

- ALVARADO JE. ¿Pielonefritis crónica atrófica o nefropatía por reflujo? Revisión de un concepto. Trabajo de ascenso a profesor agregado. Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. 1983, Mérida.
- DIAMOND DA, MATTOO TK. Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2012; 366:1218-1226.
- GUARINO N, CASAMASSIMA MG, TADINI B, ET AL. Natural history of vesicoureteral reflux associated with kidney anomalies. *Urology*. 2005; 65(6):1208-11.
- GUPTA K. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e103.
- HADITHI M, GANS RO, TER WEE PM. Massive proteinuria in a patient with chronic pyelonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):922.
- HOOTON TM. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:625.
- NICOLLE LE. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:643.
- PAPADOPOULOS GI, MOUNTANOS IG, MANOLAKAKIS SI, CHRYSANTHAKOPOULOS G, PAPALIODI E, FARMAKIS AD. Chronic pyelonephritis presenting as a renal sinus tumor with retroperitoneal extension: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;15 (3):9054.
- TRAUTNER BW. Management of catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23:76.

## NEFROPATÍA EN EL EMBARAZO

*Virginia Salazar M.*

### INTRODUCCIÓN

El embarazo normal produce cambios morfológicos y hemodinámicos en los riñones y el tracto urinario, además de modificaciones de la función renal y del equilibrio hidroelectrolítico. Para definir y clasificar las complicaciones renales durante el embarazo se emplea la clasificación del Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.

1. Preeclampsia y eclampsia
2. Hipertensión arterial crónica: esencial y secundaria
3. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreañadida
4. Hipertensión arterial gestacional
5. Otras complicaciones como infección urinaria, insuficiencia renal aguda y glomerulonefritis aguda

**Preeclampsia y eclampsia.** La preeclampsia ocurre generalmente en pacientes primíparas jóvenes sin antecedentes de enfermedades vasculares o renales, y aparece después de la semana 20 de gestación. Se ha demostrado que en la preeclampsia existe hipoperfusión e isquemia placentaria asociada a la hipertensión arterial y proteinuria; además, se han observado modificaciones hemodinámicas y alteraciones hematológicas e inmunes.

#### **Modificaciones hemodinámicas**

1. El gasto cardíaco no se modifica
2. El volumen plasmático disminuye
3. La resistencia periférica aumenta por modificaciones humorales, a saber:
  - a. La angiotensina II; aunque sus niveles disminuyen, existe una mayor sensibilidad vascular a su acción

- b. La prostaglandina F2a con efecto vasopresor, aumenta
- c. La prostaglandina I2, de acción vasodilatadora, disminuye
- d. El sistema caliceína-quinina de acción vasoconstrictora, disminuye

#### **Alteraciones hematológicas**

1. Coagulación intravascular diseminada crónica. Se ha demostrado que el consumo del factor VII se correlaciona con la gravedad de la preeclampsia
2. El incremento en el número de los factores de la coagulación (fibrinógeno, factores V-VII- VIII-X y von Willebrand, con la disminución del factor XI y la proteína S, una proteína inhibidora de factor V activado y el factor VIII y adicionalmente la actividad fibrinolítica disminuida), mantienen un estado de hipercoagulabilidad con formación de trombos en diferentes órganos (hígado, cerebro y riñón)
3. Trombocitopenia en los casos graves
4. Depósito de fibrina en riñones, hígado, cerebro y placenta por disminución de la actividad fibrinolítica.

**Alteraciones inmunológicas.** Al parecer, existe una producción materna de anticuerpos dirigidos contra antígenos fetales. Se ha postulado que la preeclampsia podría ser una enfermedad de inmunocomplejos generada por un exceso de antígenos o por una respuesta de anticuerpos inadecuada, responsable de las glomerulopatías, las alteraciones de la coagulación y las lesiones placentarias. La preeclampsia cursa con ciertas manifestaciones anatomopatológicas renales muy características denominada *endoteliosis glomerular*. Con el microscopio de luz se observa tumefacción segmentaria de las células endoteliales, engrosamiento de la pared del capilar con disminución de su luz y aumento de la matriz y células mesangiales. El microscopio electrónico, además, permite ver depósitos subendoteliales y engrosamiento focal subendotelial de la membrana basal, que adopta un aspecto festoneado; en la vertiente epitelial hay tumefacción, transformación vellosa de los podocitos y fusión focal de los pedicelos. La inmunofluorescencia muestra depósitos glomerulares de anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3 y anti-fibrinógeno/fibrina.

En la preeclampsia se presentan las siguientes manifestaciones clínicas:

**Hipertensión arterial (confirmada en dos ocasiones).** Presión arterial > 140/90 mmHg después de la semana 20

**Concomitantes (uno o más) de los hallazgos siguientes:**

1. Proteinuria significativa (definida como la excreción urinaria de más de 300 mg de proteínas en orina de 24 horas)
2. Compromiso renal
3. Trastornos hematológicos: trombocitopenia, hemolisis, CID
4. Compromiso hepático (dolor abdominal, elevación de aminotransferasas)
5. Compromiso neurológico (cefalea, alteraciones visuales, hiperreflexia, clonus, accidente cerebrovascular)
6. Edema pulmonar
7. Desprendimiento prematuro de placenta (*Abruptio placentae*)
8. Disminución del crecimiento intrauterino

En caso de no tratarse adecuadamente, la preeclampsia puede seguir el curso hacia la eclampsia, que se caracteriza por:

1. Dolor epigástrico y movimientos musculares involuntarios (mioclonías y convulsiones).
2. Encefalopatía hipertensiva. Caracterizada por cefalea intensa, alteraciones de la conducta, trastornos sensoriales, amaurosis, hiperreflexia osteotendinosa, edema y hemorragias en la retina, convulsiones y focalización neurológica
3. Proteinuria masiva, posibilidad de insuficiencia renal aguda y coagulopatía de consumo
4. Hepatopatía por necrosis hepatocelular

El conjunto de manifestaciones de la preeclampsia y eclampsia desaparece generalmente a los ocho días siguientes del alumbramiento. Una historia reciente de preeclampsia requiere una buena exploración nefrológica previa a un nuevo embarazo. La recidiva en embarazos ulteriores es excepcional. La preeclampsia se debe diferenciar de la hipertensión arterial crónica, de la hipertensión arterial con preeclampsia sobreañadida y de la que se desarrolla durante el embarazo (hipertensión gestacional).

**Hipertensión arterial crónica.** Esta se puede sumar al embarazo y puede ser esencial o secundaria. Muchas veces se precisa el antecedente de hipertensión arterial en la paciente o en su familia. En estos casos, la elevación de la presión arterial se descubre en los primeros meses del embarazo (antes de la semana

20 de gestación) y generalmente ocurre en multíparas, no existe proteinuria o es mínima, el fondo de ojo revela una retinopatía hipertensiva y los fetos son pequeños. Sin embargo, algunas pacientes hipertensas pueden desarrollar durante el último trimestre una fase acelerada de la HTA., con oliguria, proteinuria y CID, que pueden repetirse en los embarazos sucesivos.

**Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreañadida.** Se define como una historia previa de hipertensión antes del embarazo (esencial o secundaria) o elevación de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg antes de las 20 semanas de gestación, a la que se suma una preeclampsia.

**Hipertensión arterial gestacional.** Se define como la aparición de hipertensión arterial sin otros síntomas de preeclampsia tras las 20 semanas de gestación, durante el trabajo de parto o en las primeras 24 horas del postparto, en mujeres previamente normotensas.

**Infección urinaria.** Es uno de los problemas del árbol urinario más frecuentes durante el embarazo. La prevalencia de bacteriuria asintomática está cerca del 10%, por lo que es necesario ser diligente en el diagnóstico y su tratamiento, ya que se puede complicar con una pielonefritis aguda en el 40% de los casos, que obviamente lleva a mayor morbimortalidad materno-fetal. La pielonefritis aguda es una complicación seria, se presenta usualmente entre la semana 20 y 28 de gestación y se caracteriza por fiebre, dolor lumbar y disuria, que puede llevar a la sepsis, CID e insuficiencia renal aguda.

**Insuficiencia renal aguda.** La IRA es rara en el embarazo y usualmente ocurre en mujeres sin alteraciones renales previas. Puede ser de origen prerrenal, post renal o renal, entre las que sobresalen la preeclampsia severa, el síndrome de HELLP, la púrpura trombótica trombocitopénica asociada al embarazo, el síndrome urémico hemolítico y la falla hepática aguda del embarazo, que puede llevar a la falla renal aguda.

## DIAGNÓSTICO

1. Pruebas de funcionalismo renal: urea, creatinina, electrolitos, proteinuria en 24 horas y examen completo de orina
2. Pruebas del funcionalismo hepático: bilirrubina, aminotransferasas, TP y TPT
3. Hematológica completa: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, proteínas totales y electroforesis y gases arteriales

4. Exámenes no invasivos como ultrasonido renal, uro-TC (ha reemplazado la urografía de eliminación), estudio funcional y morfológico del riñón con radioisótopos y radiografía del tórax, que deben hacerse 4 meses después del parto.

## TRATAMIENTO

Toda paciente en quien se sospeche preeclampsia se debe:

1. Hospitalizarla y vigilarla estrictamente
2. Reposo en cama, preferiblemente en decúbito lateral izquierdo
3. Dieta hiposódica, normoproteica, normoglucídica y hierro si es necesario
4. Control de la hipertensión arterial (ver abajo).

**Tratamiento de la eclampsia.** El tratamiento se basa en el control de las convulsiones, de las cifras tensionales y la interrupción del embarazo.

**Control de las convulsiones.** Se utiliza el sulfato de magnesio con el fin de disminuir la excitabilidad del SNC; además, tiene acción anticonvulsivante y cierto efecto hipotensor. La dosis es de 4 g en 250 ml de solución glucosada al 5% EV en 20 minutos, luego, 1-2 g/h en infusión controlada según la respuesta del paciente; si las convulsiones continúan o recurren se indica 2 g EV en 5 minutos y se puede repetir en 2 minutos. También se usan el diazepam, 5-10 mg EV en 4-5 minutos (máximo de 10 mg) o clonazepam, 1-2 mg en 2-5 minutos. Es importante el monitoreo continuo de la paciente: presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno, gasto urinario/hora y reflejo patelar c/hora. Una hiporreflexia osteotendinosa habla en favor de sobredosis de magnesio (nivel terapéutico 1,7-5 mmol/L). Como antídoto se usa el gluconato de calcio al 10% EV c/5 minutos.

**Tratamiento de la hipertensión arterial.** Es importante no hacer descender bruscamente la tensión arterial, pues se puede producir una disminución de la perfusión útero-placentaria con consecuencias nefastas para el feto. Son eficaces medicamentos como hidralazina, 5 mg EV o IM de inicio y repetirla cada 20-40 minutos si es necesario hasta completar 20 mg; también se pueden usar por vía oral 50 a 300 mg BID; labetalol (bloqueante alfa y beta), 10-20 mg EV en infusión, luego, 20 a 80 mg cada 20 a 30 minutos, máximo 300 mg; por vía oral 25 a 200 mg BID. Metoprolol (betabloqueador), 25 a 200 mg VO BID; nifedipina LP, 30-120 mg VO OD. La nifedipina se ha empleado por vía

sublingual en caso de emergencias hipertensivas durante el embarazo, aunque se debe evitar en el momento del parto, pues disminuye la actividad uterina. La metildopa (acción central alfa agonista) es segura en el embarazo a la dosis de 250 a 2 g VO/día repartidos en 2 a 4 dosis. Los diuréticos solo se usan en caso de existir insuficiencia cardíaca, edemas importantes y oliguria severa. En el embarazo está contraindicado el uso de IECA o ARA2, o debido al riesgo de defectos fetales y falla renal.

**Inducción del parto.** Se practica en caso de embarazo mayor de 34 semanas siempre que se demuestre con las pruebas de madurez fetal. Sin embargo, se debe inducir el parto o interrumpir el embarazo mediante cesárea cuando haya inminencia de eclampsia.

**Medidas preventivas.** El calcio reduce la incidencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo; la dosis es de 2 g VO OD a partir de la semana 20. La aspirina, a dosis bajas (81 a 100 mg OD) y a partir del segundo trimestre previene la preeclampsia y el parto prematuro. La IRA es una complicación severa y frecuente de la preeclampsia, se recomienda, pues, terminar el embarazo y usar dosis bajas de dopamina.

## REFERENCIAS

- EILAND E, NZERUE CH, FAULKNER M. Preeclampsia 2012. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:1-7.
- LELIA DULEY AMG. Use of anticonvulsants in eclampsia and pre-eclampsia. *BMJ*. 1998; 316, Nº 7136: 975-976.
- NASU K, YOSHIMATSU J, ANAI T & MIYAKAWA Y. Low-dose dopamine in treating acute renal failure caused by preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1996; 42: 140-141.
- PRAKASH J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades. *Indian J Nephrol*. 2012;22(3):159-167.
- STEEGERS ERIC, VON DADELSZEN PETER, DUVEKOT JOHANNES, PLJENENBORG R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-44
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Task Force on Hypertension in pregnancy. 2013. Library of congress Cataloging. ISBN 978-1-934984-28-4.

- 
- THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. December 2011; Número 514.
- TOMODA S, KITANAKA T, OGITA S & HIDAHA A. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium dietary supplement: a preliminary report. J Obstet Gynecol. 1995; 21: 281-288.
- VEST, AR, CHO LS. Hypertension in pregnancy. Cardiol Clin. 2012;30:407-423.



## REUMATOLOGÍA

## ARTRITIS REUMATOIDE

*Alberto Noguera*

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de naturaleza autoinmune y etiología desconocida. Se caracteriza por inflamación de la membrana sinovial de la articulación (sinovitis) que daña la estructura articular y puede llevar a la discapacidad funcional articular y locomotora parcial o total, temporal o definitiva. En algunos pacientes se alteran otros tejidos y órganos como consecuencia de la inflamación.

La prevalencia de la AR se estima en 1%. En la consulta externa de la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, se encontró una frecuencia de 8,87% en 1.879 pacientes con enfermedades reumáticas y una proporción mujer/hombre 4:1. La enfermedad comienza por lo general entre los 25 y 50 años de edad y menos del 2% aparece después de los 60 años. Es importante diferenciar la AR de la artritis idiopática juvenil, enfermedad muy parecida a la AR, que comienza antes de los 16 años.

En la AR se altera la capacidad del sistema inmune de reconocer lo propio frente a lo extraño de ciertas células o moléculas del propio organismo, de manera que son consideradas ajenas y, por tanto, atacadas. No se conoce con exactitud la génesis de la autoinmunidad en la AR; se ha postulado la interacción de factores internos como la predisposición genética y hormonal y, externos como virus, bacterias, contaminantes ambientales, tóxicos, cigarrillo y fármacos. Se ha postulado que el proceso inmunopatológico se desencadena por la activación del linfocito T por una *célula presentadora de antígenos* (CPA); esta activa la célula T mediante señales antígenoespecífica y coestimuladoras.

En la señal antigénica específica, el receptor de la célula T reconoce y se une al complejo formado por el autoantígeno con una molécula del sistema mayor de histocompatibilidad. Las señales coestimuladoras pueden estimular o deprimir la activación de la célula T. La célula T activada estimula a su vez linfocitos B, macrófagos, monocitos, fibroblastos y la secreción de citoquinas proinflamatorias (mensajeros químicos entre las células) como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y interleuquina 2 (IL-2). Por su parte, los linfocitos B activados producen diversos autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y autoanticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP). Los macrófagos activados, por su lado, secretan citoquinas (TNF, IL-1, IL-6), que estimulan los fibroblastos sinoviales, osteoclastos, condrocitos (liberadores de *metaloproteasas*), los cuales intervienen en la degradación del hueso y el cartílago articular. Estas citoquinas proinflamatorias también contribuyen a la aparición y mantenimiento del dolor y edema articular, así como a la activación de nuevas células T, células B y macrófagos, hecho que autoperpetúa el proceso inmunopatogénico de la AR. Se ha reportado la asociación de la AR con el gen HLA-DR4 y algunos subtipos (Dw4, Dw14, Dw15) y otros genes DR (DR1, DR3, DR6, DR9). Cuando se descubrió que subtipos del DR4 (DRB1 0404 y DRB1 0408) compartían una secuencia similar de aminoácidos entre la posición 70-74 de sus cadenas beta, surgió la hipótesis de que este "epítotope compartido" es el que se asocia con más consistencia con la AR. La investigación acerca del cromosoma X y los estrógenos busca la explicación de la mayor frecuencia de la AR en las mujeres.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la *AR de comienzo reciente* se deben a la sinovitis. El dolor de la sinovitis puede empezar de manera insidiosa o brusca, con intensidad leve a moderada, en una o pocas articulaciones, sin desencadenante aparente, acompañado de calor y disminución de los movimientos articulares. La rigidez matinal de la AR se prolonga por más de una hora y se calma a medida que aumenta la actividad física de la mañana. El dolor se alivia con la inmovilidad y el reposo, pero aumenta con el movimiento articular activo o pasivo y con la presión sobre la articulación. Junto con las manifestaciones iniciales de sinovitis también pueden aparecer expresiones inflamatorias sistémicas como fiebre y malestar general. La tumefacción articular de la sinovitis se percibe en articulaciones superficiales cuando el edema sinovial y el exudado dentro de la cavidad articular (derrame) alcanzan cierto tamaño.

En ocasiones hay un período prodrómico de síntomas articulares leves y fugaces como sensibilidad y rigidez en algunas articulaciones después del reposo prolon-

gado, que desaparecen con la actividad física, o dolor metacarpiano leve y fugaz que aparece cada vez que las manos se aprietan entre sí. Con el tiempo se pueden inflamar progresivamente otras articulaciones pequeñas y grandes de ambos lados del cuerpo, con un patrón simétrico. En la sinovitis se inflaman las articulaciones que tienen cavidades articulares revestidas por membrana sinovial, como las metacarpofalángicas (MCF), las interfalángicas proximal (IFP) y distales, los carpos, codos, hombros, rodillas, tobillos, metatarsofalángicas (MTF), temporomaxilares, esternoclaviculares, acromioclaviculares, coxofemorales y articulaciones diartrodiales de la columna cervical. Existen criterios predictivos para estimar tras la primera consulta la probabilidad de que la sinovitis que recién comienza evolucione hacia una artritis reumatoide autolimitada, persistente no erosiva o persistente erosiva.

**Manifestaciones clínicas de las manos en la AR establecida.** Las erosiones del hueso articular pueden empezar antes de cumplirse un año de haber aparecido los primeros síntomas de sinovitis; estas se detectan por radiografías simples, mientras que las incipientes leves y la sinovitis subclínica solo se descubren con el ultrasonido articular. Los daños de la estructura articular causan diversos grados de deformación, desalineación y discapacidad funcional articular, características propias de la AR establecida. En la articulación sinovial (diartrodial, móvil) ocurre inflamación de la membrana sinovial que recubre la parte interna de la cápsula articular, sinovitis proliferativa (pannus) que invade y erosiona los sitios del hueso articular no recubiertos por cartílago (hueso desnudo), aumento del líquido sinovial (derrame) y disminución de grosor del cartílago articular (Figura 20). También se presenta desviación cubital de la mano, atrofia interósea, nódulos subcutáneos, deformación “en ojal” del dedo pulgar, deformaciones “en cuello de cisne” y “saltamontes” de los dedos. La desviación cubital se produce por la desalineación de los huesos articulares debido a que los músculos y tendones de un lado de la articulación dominan al lado opuesto (Figura 20).



FIGURA 20. SE OBSERVA INFLAMACIÓN DE LA MEMBRANA SINOVIAL QUE RECUBRE LA PARTE INTERNA DE LA CÁPSULA ARTICULAR, SINOVITIS PROLIFERATIVA (PANNUS) QUE INVADE Y EROSIONA LOS SITIOS DEL HUESO ARTICULAR NO RECUBIERTOS POR CARTÍLAGO (HUESO DESNUDO) Y AUMENTO DEL LÍQUIDO INTRAARTICULAR



FOTOGRAFÍA 16. LA FOTO **A** MUESTRA SUBLUXACIONES, DEFORMACIÓN “EN OJAL” DEL DEDO PULGAR CON DEFORMACIONES “EN CUELLO DE CISNE” Y “SALTAMONTES” DE LOS DEDOS. LA FOTO **B** REVELA DESVIACIÓN CUBITAL DE LA MANO, ATROFIA INTERÓSEA, NÓDULOS SUBCUTÁNEOS Y ENGROSAMIENTO DE LAS ARTICULACIONES METACARPOFALÁNGICAS

**Manifestaciones de la columna cervical.** La inflamación de las articulaciones diartrodiales de la columna cervical, que no son visibles ni palpables al examinador, se puede manifestar por dolor y espasmo de la musculatura del cuello. La inestabilidad cervical puede ser consecuencia de la destrucción de las articulaciones apofisarias que llevan a mal alineamiento o subluxación, y microfracturas vertebrales que favorecen la degeneración del cartílago vertebral y la herniación del disco. Estas lesiones pueden conducir a compresión medular con deterioro neurológico.

**Manifestaciones periarticulares y locomotoras.** El daño articular se puede acompañar de diversas alteraciones de las estructuras articulares vecinas, entre ellas debilitamiento y acortamiento de tendones, ligamentos y músculos, inflamación de la vaina sinovial que envuelve los tendones (tenosinovitis), inflamación de bolsas serosas (bursitis), reducción de la fuerza muscular por disminución de la movilidad articular y pérdida de elasticidad de la piel que recubre la articulación. La progresión del daño articular y periarticular puede conducir a la discapacidad funcional locomotora. El paciente pierde capacidad para cuidarse por sí mismo y llevar a cabo las actividades de la vida diaria. La calidad de vida se deteriora y el tiempo de vida se acorta.

#### MANIFESTACIONES EXTRARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

**Nódulos reumatoides subcutáneos.** Pueden ser de 1 a 2 cm, son de consistencia firme, sin signos inflamatorios y adheridos a los planos profundos. No

duelen, a no ser que se rompan y ulceren. Se localizan en cualquier parte del cuerpo, como pabellones auriculares, aunque con más frecuencia en zonas de presión y roce de los codos, dedos de las manos, rodillas, regiones isquiáticas y en bursas o vainas tendinosas. Además de la localización subcutánea se han descrito nódulos reumatoides en otras partes del cuerpo como esclerótica, músculos, pulmón y corazón. La histopatología muestra una formación nodular con colágeno degenerado, fibrina central, corona de histiocitos y fibrosis externa. Por razones estéticas o compresivas se puede intentar la reducción del tamaño con infiltración intranodular de esteroides o cirugía.

**Pulmones y pleura.** Las consecuencias de la inflamación reumatoide en estructuras broncopulmonares está dada por nódulos reumatoides, enfermedad obstructiva de pequeños y grandes bronquios, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e hipertensión pulmonar. La pleuritis se manifiesta por dolor pleurítico y/o derrame pleural que se confirma con la Rx de tórax.

La EPI se inicia con inflamación del intersticio pulmonar que lleva a la fibrosis intersticial, con alteración del recambio de gases alvéolo-capilares. Se manifiesta por disnea, tos seca, crepitanes basales que no se modifican con la tos y a veces por dedos hipocráticos; esta complicación aumenta la mortalidad en pacientes con AR. La Rx de tórax revela en fases avanzadas opacidad reticular (vidrio esmerilado) y nódulos basales bilaterales. La TC de alta resolución permite el diagnóstico precoz de la EPI y evalúa la extensión de la enfermedad; además, descubre patologías asociadas como bulas, enfisema y bronquiectasias. El tratamiento precoz con terapia biológica puede detener la fase inflamatoria de la EPI y, por tanto, prevenir la fibrosis residual.

**Síndrome de Sjögren.** La inflamación y fibrosis consecutiva de las glándulas salivares y lagrimales produce diversos síntomas de sequedad de la boca y ojos. La boca seca se manifiesta por sequedad de los labios, lengua o garganta, dificultad para masticar, tragar, degustar o hablar, así como también ardor y úlceras en la boca. Las lágrimas están formadas por tres capas, acuosa, oleosa y mucínica; la falta de al menos una de ellas o la producción insuficiente de lágrimas, causa ojo seco (xeroftalmia), que se manifiesta por sensación de cuerpo extraño, picazón, ardor, mucosidad en la superficie del ojo, enrojecimiento, sensibilidad a la luz, visión borrosa, cansancio de la vista al utilizar computadoras o leer durante tiempo prolongado y dificultad para usar lentes de contacto. Los síntomas aumentan en lugares secos, aviones, calefacción, aire acondicionado y en presencia de humo de cigarrillo.

**Amiloidosis secundaria.** Las enfermedades reumáticas, entre ellas la AR, causan frecuentemente amiloidosis secundaria (reactiva, tipo AA). La prevalencia en pacientes con AR oscila entre el 5 y 17% y se menciona la predisposición genética para el desarrollo de amiloidosis. La proteína amiloide A se encuentra elevada en la sangre  $> 1.000 \text{ mg/l}$  (VN=  $< 10 \text{ mg/l}$ ); esta sale a través de la pared vascular y se deposita en diversos tejidos y órganos; la síntesis de la proteína precursora aumenta en los hepatocitos por efecto de la inflamación crónica. Los depósitos de amiloide en el riñón ocasionan proteinuria progresiva, microhematuria y enfermedad renal crónica; en el tubo digestivo pueden ocasionar hemorragia digestiva y un síndrome de malabsorción intestinal. Los depósitos en los pequeños vasos pueden causar eventos isquémicos. El diagnóstico de la amiloidosis se confirma por la biopsia renal, grasa subcutánea abdominal, así como mucosa gingival o rectal teñida con rojo Congo y bajo luz de microscopía polarizada, que muestra birrefringencia amarilla y verde. En el riñón se observa depósito extracelular de un material filamentoso homogéneo acelular (amiloide) PAS y rojo Congo positivos; el amiloide se aprecia como una sustancia homogénea rojizo-anaranjada que engrosa el intersticio renal, oblitera la luz de los capilares glomerulares y puede reemplazar al glomérulo.

**Vasculitis.** Los pacientes con AR de larga data, gran actividad y otros factores de mal pronóstico, desarrollan vasculitis de pequeños vasos de la piel en las extremidades inferiores, que se manifiestan por ulceraciones dérmicas. Con poca frecuencia aparece polineuropatía o mononeuritis múltiple debida a vasculitis de los *vasa vasorum* de los nervios periféricos y vasculitis en diferentes órganos: (cerebral, pulmonar), glomerulonefritis e infartos mesentéricos. Los anticuerpos ANCA pueden ser positivos en la vasculitis de la AR.

**Embarazo.** La AR no se correlaciona directamente con la fecundidad, fertilidad, abortos y fetos de bajo peso al nacer; por el contrario, hay remisión de la AR en el 75% de las embarazadas y regreso al estatus pregestación seis a ocho meses después del parto. La placenta remueve una enorme cantidad de anticuerpos dirigidos contra antígenos del feto e inactiva gran parte de la prednisona (recordemos que la dexametasona y betametasona atraviesan la placenta). Los AINES se contraindican en el tercer trimestre del embarazo porque prolongan el tiempo de gestación y el trabajo de parto, además de que pueden inducir sangrado y cierre prematuro del *ductus arterioso*.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la existencia de AR de comienzo reciente en todo paciente con manifestaciones clínicas de sinovitis en tres o más articulaciones por más de seis semanas de duración y menos de un año de evolución. La sospecha aumenta cuando la rigidez matinal dura más de una hora y hay sinovitis simétrica en las manos y dolor metacarpofalángico fugaz al comprimir al mismo tiempo los bordes laterales de la mano, y/o dolor metatarsfalángico fugaz al comprimir al mismo tiempo los bordes laterales del pie. El diagnóstico de la AR reciente depende significativamente de los conocimientos, destreza clínica y experiencia del médico actuante. Los criterios de clasificación AR 2010 ayudan al diagnóstico, pero el médico puede sospechar prematuramente la AR en un paciente con sinovitis aunque no cumpla los criterios de clasificación de la enfermedad o presente manifestaciones no incluidas en dichos criterios. La función principal de los criterios de clasificación AR 2010 es discriminar en forma estandarizada los pacientes con sinovitis reciente sin diagnóstico definido, cuáles de ellos tienen AR con mayor probabilidad para beneficiarlos con el inicio temprano de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME por las siglas en español y DMARD en inglés) o para incluirlos en análisis clínicos evolutivos que ameriten criterios de uniformidad. El procedimiento de aplicación de los Criterios de Clasificación AR 2010 se hace por la asignación de puntos (ver la siguiente clasificación).

### **Asignación de puntos por la cantidad y tamaño de las articulaciones con sinovitis**

- 1 articulación grande con sinovitis = 0 puntos
- 2 o más articulaciones grandes con sinovitis = 1 punto
- 1 a 3 articulaciones pequeñas con sinovitis = 2 puntos
- 4 a 10 articulaciones pequeñas con sinovitis = 3 puntos
- 10 o más articulaciones pequeñas con sinovitis = 5 puntos

### **Asignación de puntos por la duración de la sinovitis**

- 0 puntos por sinovitis menor de 6 semanas
- 1 punto por sinovitis de 6 o más semanas de evolución

### **Asignación de puntos por los resultados del FR, anti-CCP, PCR y VSG**

- FR y anti-CCP negativos = 0 puntos
- FR y/o anti-CCP positivos bajos (< 3 valores normales) = 2 puntos
- FR y/o anti-CCP positivos altos (> 3 valores normales) = 3 puntos
- VSG y PCR normales = 0 puntos
- VSG y/o PCR elevadas = 1 punto.

Los resultados de la suma de puntos se interpretan así:

1. El paciente con artritis (sinovitis) de comienzo reciente que resulte con 6 o más puntos se clasifica como AR definida, siempre y cuando dicha artritis no sea mejor explicada por otra enfermedad reumática diferente a la AR como lupus eritematoso sistémico, artritis reactiva, gota, artritis psoriática, vasculitis u otra artropatía inflamatoria autoinmune.
2. El paciente con artritis (sinovitis) de comienzo reciente con menos de 6 puntos se clasifica como sinovitis sin diagnóstico definido (sinovitis indiferenciada) y se somete a seguimiento, y si en las próximas consultas alcanza o sobrepasa los 6 puntos y la sinovitis no puede ser explicada por una causa distinta a la AR, se clasifica como AR definida.
3. El paciente con artritis (sinovitis) de reciente comienzo que en las radiografías de las articulaciones inflamadas tenga erosiones típicas de AR, se clasifica como AR definida, independientemente de la puntuación.
4. El paciente con artritis de más de un año de evolución, activa o inactiva, con o sin tratamiento, con clínica retrospectiva compatible con una sumatoria de 6 o más puntos, se clasifica como AR definida.

Durante el proceso de aplicación de los criterios de clasificación AR 2010 se deben tener en consideración los siguientes aspectos.

1. La sinovitis de las articulaciones interfalángicas distales y trapecio-metacarpianas no se incluye en el puntaje por su asociación marcada con la osteoartritis
2. A la artritis de la primera articulación metatarsofalángica tampoco se les asignan puntos por su relación con la podagra (gota)
3. Se consideran articulaciones grandes los hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos, y pequeñas las MCF, segunda a quinta, las IFP, incluidas la del pulgar, y las MTF, segunda a quinta
4. Dos articulaciones grandes más dos pequeñas recibe 2 puntos
5. En más de 10 articulaciones con sinovitis, incluida al menos una pequeña, se agrega el puntaje por la sinovitis de las temporomandibulares, esternoclaviculares y acromioclaviculares.

**CLINIMETRÍA.** Mediante este procedimiento, a los pacientes con AR se les puede medir la actividad clínica de la enfermedad, la discapacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida.

La intensidad de la actividad de la enfermedad (actividad inflamatoria) se puede medir en la práctica clínica con el DAS28, elemento clinimétrico compuesto y formado por varios instrumentos clinimétricos simples como los recuentos, tanto de articulaciones dolorosas como tumefactas y los reactantes de fase aguda. Para calcular el DAS28 se introducen en una calculadora clínica portátil los siguientes datos: el número de articulaciones dolorosas MÁS el número de articulaciones tumefactas, MÁS el número correspondiente a la evaluación global que hizo el paciente de su enfermedad en una escala visual análoga de 100 mm, MÁS el resultado en mg/dl de la proteína C reactiva (como alternativa la VSG, en mm 1 hora). Un DAS28 igual o mayor de 5.1 indica actividad alta de la enfermedad, y menor de 2.6 AR que está en remisión. Se considera que hay *buena respuesta* en la mejoría de la AR cuando hay una disminución del DAS28 mayor de 2.1 comparado con el DAS28 basal, siempre y cuando el DAS28 actual sea igual o menor de 3.2

El recuento de articulaciones dolorosas y articulaciones tumefactas para el cálculo del DAS28 se hace en las siguientes 28 articulaciones seleccionadas: 10 MCF y 10 IFP, 2 hombros, 2 codos, 2 carpos y 2 rodillas. En este recuento no se incluyen los tobillos por la dificultad en ellos de diferenciar la inflamación articular de la obesidad y de diferentes tipos de edema, tampoco se incluyen las articulaciones de los pies por la baja reproducibilidad ni las coxofemorales por la imposibilidad de detectar tumefacción y dolor a la presión. El recuento articular 28 ha sido validado, es reproducible y sensible a los cambios y se correlaciona con medidas de discapacidad, puntajes radiográficos y predicción de mortalidad a largo plazo. La evaluación global de la AR por el paciente es un dato necesario para el cálculo del DAS28, esta se hace en una escala visual análoga o EVA (Fig. 21); el paciente entrenado marca el número (o un sitio entre dos números) que se corresponda con la máxima intensidad de su enfermedad en la última semana.

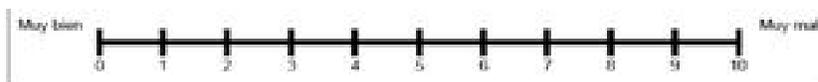


FIGURA 21. ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA 100 MM)

**IMAGENOLÓGÍA.** Los procedimientos imagenológicos empleados en el diagnóstico de la AR son radiografía articular, TC de alta resolución y ultrasonido.

**Radiografía articular.** Esta permite detectar la hinchazón fusiforme de los tejidos blandos que rodean las articulaciones, la reducción de la densidad mineral ósea (osteopenia), la disminución de los espacios articulares, los quistes óseos subcondriales, las erosiones óseas, las subluxaciones y las anquilosis. A medida que la AR avanza, aumenta la proporción de erosiones y estrechamiento del espacio articular y aparecen alteraciones en la alineación ósea, subluxaciones con anquilosis fibrosa y ósea (Fotografía 17).



FOTOGRAFÍA 17. RADIOGRAFÍA DE LAS ARTICULACIONES MCF DE LA MANO. SE OBSERVA OSTEOPENIA, DISMINUCIÓN DE LOS ESPACIOS ARTICULARES, QUISTES ÓSEOS SUBCONDRIALES Y EROSIONES ÓSEAS (VER FLECHAS), SUBLUXACIONES, ALTERACIONES EN LA ALINEACIÓN ÓSEA Y AUMENTO DE PARTES BLANDAS

Las radiografías cervicales en posiciones anteroposterior, lateral y oblicuas para ver las vértebras C1-C2 y el foramen intervertebral (agujeros de conjunción), pueden revelar la existencia de artritis inflamatoria y subluxaciones. La radiografía lateral en flexión de la columna cervical puede detectar la subluxación de la articulación atloido-axoidea; esta subluxación por deslizamiento hacia adelante del atlas sobre el axis se explica por debilitamiento inflamatorio del ligamento transversal causado por la sinovitis de la bursa sinovial adyacente; la intervención quirúrgica se considera cuando hay más de 8 mm entre la apófisis odontoides y el atlas (Fig. 22). La subluxación anteroposterior progresiva del atlas sobre el axis puede llevar a la migración vertical (superior) de la apófisis odontoides. Cuando el atlas se mueve hacia atrás sobre el axis se debe sospechar de fractura o destrucción de la apófisis odontoides. La TC con reconstrucción en 3 D muestra subluxaciones y fracturas no percibidas en la radiografía simple y la RM es útil para identificar compresiones de raíces cervicales (Fotografía 18).



FIGURA 22. DIBUJOS Y RX DE LA COLUMNA CERVICAL QUE REVELAN SUBLUXACIÓN ATLANTO-AXOIDEA



FOTOGRAFÍA 18. TC CON RECONSTRUCCIÓN DIGITAL EN EL PLANO FRONTAL, CON VISTA ANTERO-POSTERIOR. MUESTRA SUBLUXACIÓN ATLANTO-AXOIDEA CON TRASLACIÓN ROTATORIA DE LA MASA LATERAL IZQUIERDA DEL ATLAS HACIA ATRÁS

**Ecografía articular.** Las erosiones óseas incipientes y leves y la sinovitis subclínica se pueden ver y evaluar por ecografía articular. Además, la ecografía músculoesquelética permite el diagnóstico y evaluación de lesiones de tendones, ligamentos y músculos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con AR se debe individualizar; las consultas sucesivas permiten la evaluación de la eficacia y efectos adversos de los fármacos, hacer el ajuste terapéutico periódico (cambios de fármacos, dosis o lapsos de administración). Los AINES tienen efecto analgésico temporal, los inhibidores de la COX-1 (ketoprofeno, naproxeno, ibuprofeno, diclofenac) se administra BID o TID VO, y los inhibidores de la COX-2 (meloxicam, celecoxib, parecoxib, etoricoxib) se indica OD. Los corticoesteroides tienen capacidad

antiinflamatoria alta pero efectos adversos que limitan su uso prolongado; las dosis elevadas o la inyección intraarticular se reservan para casos especiales; la prednisona a dosis baja (5 mg VO 8 am) se puede administrar durante un tiempo limitado.

El metotrexato (MTX) es el FAME más utilizado y el de primera elección; es un antifólico que inhibe la multiplicación de los linfocitos. Una vez definido el diagnóstico de AR se inicia el MTX y se empieza la preparación del paciente para la terapia biológica. Un esquema de administración escalonada de MTX es empezar con 10 mg VO cada 8 días durante el primer mes y en caso de respuesta no satisfactoria se eleva a 15 mg semanales en el segundo mes y hasta 25 mg semanales en el tercer mes; se debe asociar ácido fólico 5 mg VO OD después de cada dosis de MTX. Hay que vigilar eficacia y efectos adversos, y no está indicado en el embarazo y lactancia. Además, hay que tener en cuenta que la biodisponibilidad del MTX parenteral (ampollas de 2 ml con 50 mg) es mayor que la oral. Otros FAME sintéticos útiles al inicio de la enfermedad son la leflunomida, inhibidor de la síntesis de pirimidina, 20 mg VO/día, y la hidroxiclороquina, 200 a 400 mg VO/día

Los fármacos biológicos son los FAME, que han demostrado la mayor capacidad para lograr la mejoría clínica de la AR; se debe mantener la remisión de la actividad inflamatoria y detener la progresión del daño articular. Se usan para el tratamiento de la actividad inflamatoria y no el daño estructural establecido. Se requiere acertada indicación, ausencia de contraindicaciones y descartar patologías latentes que pueden reactivarse, como tuberculosis, micosis profundas, hepatitis viral e infecciones oportunistas. Están contraindicados en embarazo y lactancia, y antes de iniciarlos, el paciente debe firmar su consentimiento. En Venezuela están aprobados los siguientes fármacos biológicos (Tabla 94).

TABLA 94. FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Fármaco	Mecanismo	Vía	Dosis	Mantenimiento
ADALIMUMAB	Anti-TNF	SC	40 mg	quincenal
ETARNECEPT	Anti-TNF	SC	50 mg	semanal
INFLIXIMAB	Anti-TNF	EV	3 mg/kg	bimensual
ABATACEPT	Modulación células T	EV	<60 kg: 500mg 61 a 99 kg: 750 mg >100 kg: 1.000 mg	mensual
TOCILIZUMAB	Anti-IL6	SC	8 mg/kg	bimensual

RITUXIMAB	Anti-células B	EV	2 dosis 1.000mg separadas	por 14 días
EV = endovenosa; SC = subcutánea; anti-TNF = antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa; modulación células T = proteína de fusión moduladora de la activación de células T; anti-IL6 = anticuerpo monoclonal humanizado bloqueador del receptor de la interleuquina 6; anti-células B = anticuerpo monoclonal contra linfocitos B				

La terapia biológica se inicia por lo general con un anti-TNF asociado al FAME sintético que viene recibiendo el paciente. Si el primer anti-TNF resulta ineficaz, se puede cambiar por otro anti-TNF u otro agente biológico. No se deben usar al mismo tiempo dos o más fármacos biológicos. Se deben tomar precauciones cuando se emplean, como la administración previa de metilprednisolona (o equivalente), 100 mg EV lentamente, que reducen la incidencia y gravedad de las reacciones anafilácticas. La evaluación periódica de eficacia y efectos adversos permite el ajuste de la dosis y lapsos de administración o el cambio de estos agentes. Es frecuente la administración de fármacos biológicos en forma secuencial hasta encontrar el mejor tolerado y más eficaz durante el mayor tiempo.

La educación del paciente, la combinación de reposo, los ejercicios de fortalecimiento músculo esquelético y las interconsultas con otras especialidades médico-quirúrgicas son otras de las medidas terapéuticas que se utilizan en el paciente con AR según la necesidad y en el momento oportuno.

Las fisioterapias en el paciente con AR son diversas y muy útiles. Los ejercicios articulares mejoran la movilidad articular y la función osteomuscular. El calor profundo, la estimulación eléctrica y las técnicas de calor y frío mejoran la rigidez, el dolor y la inflamación. Las férulas de apoyo articular y los dispositivos ortopédicos permiten la alineación de las articulaciones.

La cirugía está indicada cuando existe daño severo articular con disfunción articular, preferentemente el reemplazo articular total con instalación de prótesis, especialmente en grandes articulaciones como caderas, rodillas y hombros.

## REFERENCIAS

- ALETAHA D, SMOLEN J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl 39): S100-S108.
- CRITERIOS 2010 DE CLASIFICACIÓN AR: ACR/EULAR. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1580-8 / *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-81.
- FUNOVITS J, ALETAHA D, BYKEREK V, COMBE B, ET AL. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9):1589-95 / *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-81.
- GARCÍA MCGREGOR E. Artritis Reumatoide y Embarazo. *Boletín de Reumatología* No. 104, 22 de abril 2014, publicado en: [garciamacgregor@gmail.com](mailto:garciamacgregor@gmail.com)
- MACÍAS FERNÁNDEZ I, FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ A, GARCÍA PÉREZ S. Uso de etanercept en amiloidosis secundarias a artritis reumatoide: a propósito de dos casos. *Reumatol Clin.* 2011;07:397-400. Vol. 07 Núm.06 DOI: 10.1016/j.reuma.2010.12.005.
- MEZZANO V, IACOBELLI S. Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico. *Reumatología.* 2007; 23(4):137-141.
- NOGUERA A. Clinimetría en la artritis reumatoide. Conferencia en las Jornadas del Capítulo Sur Oriental de la Sociedad Venezolana de Reumatología. Cumaná, Venezuela, 2012.
- NOGUERA A, ROSAS A, QUINTERO M, BETANCOURT L. Caracterización de la Consulta Externa de la Unidad de Reumatología del estado Mérida, con sede en el Hospital Universitario de Mérida (HULA), durante los primeros cinco (5) años de funcionamiento. Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 1988.
- OLIVIERI I, PALAZZI C, PERUZ G, ET AL. A Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging.* 2005; 22:809-22.
- RUIZ-ZORRILLA A, PICAZO M, GONZÁLEZ-ÁLVARO I ET AL. Vasculitis asociadas a ANCA en artritis reumatoide. Descripción de un caso de poliangeitis

- microscópica. *Reumatol Clin.* 2005;1 (1): 52-5. DOI: 10.1016/S1699-258X(05)72713-3.
- SANTOS.CASTAÑEDA, NAVARRO F, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO C ET AL. Diferencias en el manejo de la artritis reumatoide precoz y establecida. *Reumatol Clin.* 2011; 07 (3):172-8. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.08.001.
- SOUBRIER M, MATHIEU S, PAYET S, DUBOST JJ, RISTORI JM. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2010; 77(4): 290-6.
- SMOLEN JS, LANDEWÉ R, BREEDVELD FC, DOUGADOS M, EMERY P, GAUJOUX-VIALA C. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
- TORNERO MOLINA J, SANMARTÍ SALA R, RODRÍGUEZ VALVERDE V ET AL. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6: 23-36.
- VARGAS A, PINEDA C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reum.* 2006; 13: 214-227.



## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

*Luis Arturo Gutiérrez-González*

### INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes. Es de origen multifactorial, con una gran producción de autoanticuerpos manifestada por un amplio espectro clínico que puede afectar solo la piel (lupus cutáneo), varios órganos (multisistémica) o ser organoespecífica (renal, pulmonar, ocular). La etiología del LES sigue siendo desconocida; muchas observaciones sugieren factores genéticos, epigenéticos, hormonales e inmunológicos, además de condiciones económicas y ambientales, demostradas por estudios de cohorte en pacientes latinos como el LUMINA (*Lupus in minorities: nature versus nurture*) o el estudio GLADEL (Grupo Latinoamericano para el estudio del Lupus).

**Factores genéticos.** Existe un alto índice de concordancia (14 a 57%) de LES en gemelos monocigóticos. De cinco a 12% de los familiares de pacientes con LES tienen la enfermedad o un aumento de anticuerpos anti-C1q, anticardiolipina y niveles bajos de C3 y C4. Alrededor de un 27% de niños de madres con SLE tiene AAN positivos. Estudios del genoma completo (GWAS) ha identificado aproximadamente 45 loci de genes con polimorfismos que predisponen en un 18% a susceptibilidad para LES; este polimorfismo de genes origina inicialmente autoanticuerpos patógenos y complejos inmunes contra el ácido nucleico derivado de las mismas células del huésped. Los factores genéticos que ocasionan la más alta proporción de riesgo son las deficiencias de componentes del complemento C1q (requerido para eliminar células apoptóticas), C4A y B, C2, o la presencia de un gen mutado TREX1. Otros genes con variantes que predisponen al LES implican algunos de la inmunidad innata (IRF5, STAT4, IRAK1, TNFAIP3, SPP1, TLR7), la mayoría de los cuales está asociada al aumento de la sensibilidad o elevación de IFN $\alpha$ . La sobreexpresión de los genes inducidos por IFN $\alpha$  se encuentra en células de la sangre periférica en un 60% de los pacientes con LES.

En resumen, a excepción de la rara mutación TREX1 o deficiencias de los componentes del complemento, no hay polimorfismo de un solo gen que cree un alto riesgo para el SLE. Por tanto, una combinación de genes de susceptibilidad o la presencia de genes de susceptibilidad más la ausencia de genes protectores (tales como TLR5 polimorfismo o la pérdida de función de la variante PTPN22), son necesarios para alcanzar una susceptibilidad genética suficiente que permita el desarrollo de la enfermedad.

**Factores epigenéticos.** Las modificaciones epigenéticas son importantes en la patogenia del LES. Estos incluyen hipometilación del ADN, lo que influye en la transcripción de proteínas; igualmente, la influencia de los microARN (miARN) sobre la transcripción de varios genes que predisponen al LES. La hipometilación afecta a los genes específicos. Una variante de codificación del gen ITGAM se asocia al desarrollo de la enfermedad renal, erupción discoide y manifestaciones inmunológicas en pacientes con LES de ascendencia europea.

**Factores hormonales.** Se ha demostrado en pacientes lúpicos que el metabolismo de los estrógenos está desviado hacia la formación de 16-alfahidroxilados con alta actividad estrogénica. Es conocida la exacerbación del LES durante el embarazo con el uso de anticonceptivos orales, y la asociación del LES con el síndrome de Klinefelter.

**Factores inmunológicos.** Se sospecha que sobre un terreno genéticamente predispuesto actúan agentes exógenos contra el DNA del paciente y lo transforman en antígeno. De manera que las células inmunocompetentes del organismo dejan de reconocer estas estructuras como propias y generan autoanticuerpos contra ellas para formar complejos antígeno-anticuerpo (anti-DNA). Estos complejos circulantes son depositados en la membrana basal de los vasos sanguíneos y de múltiples órganos, en donde producen lesiones celulares y moleculares como consecuencia de la reacción inmunológica e inflamatoria. Esta respuesta activa el complemento, facilita la migración de neutrófilos y favorece la liberación de citoquinas y prostaglandinas. Este proceso ocurre particularmente en los glomérulos renales, piel, articulaciones, serosas, plexos coroideos, SNC y pulmones.

**Factores ambientales.** Se conoce la activación de las lesiones cutáneas del LES ante la luz ultravioleta solar. Igualmente, la aparición de un cuadro clínico semejante al LES con la administración de hidralazina, sulfas, procainamida, isoniazida, anticonvulsivantes, alfametildopa y clorpromazina (lupus inducido por drogas).

La prevalencia del (LES) en la población es de 20 a 150 casos por 100.000 habitantes. Debido a los nuevos criterios diagnósticos existe un avance en la detección temprana de la enfermedad y la incidencia casi se triplicó en los últimos 40 años del siglo 20. Las tasas de incidencia mundial estimada (excepto África, Oceanía y América Central) son de 1 a 25 por 100.000 habitantes. La enfermedad suele ser más común en áreas urbanas que rurales y la prevalencia es más alta en asiáticos, afroamericanos, afrocaribeños y estadounidenses hispanos en comparación con los estadounidenses de ascendencia europea y anglosajona. Es menos frecuente en los habitantes negros de África.

El LES predomina en el sexo femenino con una relación hasta de 15:1 (en postmenopáusicas, desciende a 8:1). Se observa con más frecuencia entre los 20 a 40 años de edad, predominio que se ha atribuido en parte a los estrógenos. La tasa de mortalidad es 3 veces mayor que la población general. La sobrevida es de 80% a los 10 años después del diagnóstico, y de 65% a los 20 años. La muerte precoz se debe a la actividad de la enfermedad o infecciones, y la tardía, generalmente por enfermedad vascular aterosclerótica.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del LES pueden abarcar desde expresiones leves con compromiso aislado de un órgano o sistema, hasta una enfermedad con afectación multiorgánica, de curso grave. Las causas más frecuentes de muerte son consecuencia de enfermedad, infecciones, insuficiencia renal, compromiso del SNC y efectos adversos directos de los corticoesteroides y citostáticos. La enfermedad se inicia de forma brusca, generalmente sin causa aparente, y su evolución es impredecible por el riesgo permanente de "actividad"; más del 50% de los pacientes a través del tiempo desarrolla daño orgánico permanente. Los síntomas y signos del LES resultan de la inflamación de órganos y sistemas.

1. Constitucionales: fatiga, fiebre, pérdida de peso
2. Musculoesqueléticas: artralgiás, artritis, miositis
3. Piel: eritema en alas de mariposa, lesiones mucosas, fotosensibilidad, alopecia, urticaria, fenómeno de Raynaud, púrpura y vasculitis
4. Renal: proteinuria, hematuria, cilindruria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal

5. Gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal
6. Pulmonar: derrame pleural, lesión del parénquima, hipertensión pulmonar
7. Cardíacas: pericarditis, miocarditis, endocarditis
8. Sistema mononuclear fagocítico: linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia
9. Hematológico: anemia, leucopenia, trombocitopenia
10. Neuropsiquiátricas: convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, mielitis transversa, neuropatías craneal y periférica

El LES, como enfermedad compleja, se puede expresar clínicamente de manera variable debido a que puede afectar múltiples órganos. Muchos de estos síntomas no están incluidos en los criterios de la ACR por estar también presentes en otras enfermedades sistémicas, siendo de baja sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico con certeza. A continuación se describen las alteraciones específicas de los diferentes órganos y sistemas.

**Enfermedad renal.** El riñón es el órgano más comúnmente afectado por el LES. Con el uso del microscopio de luz, el electrónico y la inmunofluorescencia se pueden detectar, inclusive, alteraciones mínimas en casi todos estos pacientes. La localización de los complejos inmunes en el riñón es el evento inicial para el desarrollo de la nefritis lúpica. La disminución persistente del complemento C3 o CH50 y los anti-dcDNA se asocia a la actividad de la enfermedad, vasculitis y glomerulonefritis. Los niveles de ANA son menos consistentes para el diagnóstico de actividad del LES.

Las alteraciones serológicas pueden desarrollarse muchos meses antes de evidenciarse el compromiso renal; igualmente la alteración del sedimento urinario y proteinuria. Las pruebas de función renal (creatinina sérica y depuración de creatinina) son indicadores imprecisos de la tasa de filtración glomerular y probablemente subestimen la severidad de la glomerulonefritis. Estas medidas pueden fallar en detectar precozmente el daño del parénquima renal debido a los mecanismos hemodinámicos compensatorios intrarrenales que aumentan la filtración en glomérulos perfundidos, por eso es necesaria la biopsia renal para establecer el tipo de nefritis lúpica y la estrategia terapéutica recomendada.

Según la *International Society of Nephrology* y *Renal Pathology Society*, la nefritis lúpica, por los hallazgos histológicos, se clasifica en los siguientes tipos:

**Clase I: nefritis lúpica.** Se detecta con la inmunofluorescencia, que demuestra afectación mínima (depósitos inmunes) del mesangio. *Normal con el microscopio de luz*

**Clase II: nefritis lúpica proliferativa:** mesangio con proliferación (hipercelularidad) y depósitos inmunes

**Clase III: nefritis lúpica focal:** glomerulonefritis focal endocapilar o extracapilar que afecta < del 50% de los glomérulos

**Clase IV: nefritis lúpica difusa:** glomerulonefritis endocapilar o extracapilar difusa o segmentaria que afecta más del 50% de los glomérulos

**V: nefritis lúpica membranosa:** depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios y esclerosis avanzada

**VI: nefritis lúpica esclerótica avanzada:** >90% de los glomérulos esclerosados, sin actividad).

Los corticoesteroides son frecuentemente usados como terapia inicial y única en los pacientes con nefritis lúpica. La prednisona a dosis intermedias a bajas es usualmente suficiente para los pacientes con glomerulonefritis mesangial y proliferativa focal leve. Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa focal severa y proliferativa difusa son señalados para tratamientos inmunosupresores vigorosos con objeto de controlar la inflamación intrarrenal. Sin embargo, en estos casos, el control puede ser alcanzado con prednisona a dosis altas (1mg/Kg/día) por 2 meses y luego reducirlos progresivamente para disminuir la toxicidad asociada a estos medicamentos. La metilprednisolona, en pulsos de 1g/EV diarios por 3 días, ha sido usada como terapia inicial intensiva en los pacientes con nefritis lúpica severa. Estas dosis, junto a drogas citotóxicas, facilitan infecciones oportunistas fatales del SNC y pulmonar.

Las drogas inmunosupresoras son más eficaces que la prednisona para controlar los signos clínicos de nefritis activa, prevenir la atrofia renal y reducir el riesgo de insuficiencia renal terminal, pero no han demostrado ser más efectivas en reducir el riesgo de muerte. A continuación se describen los citotóxicos empleados en la nefropatía lúpica.

*Ciclofosfamida.* En pulsos endovenosos intermitentes es considerada el tratamiento de elección para la glomerulonefritis proliferativa difusa, a pesar de ser complicada, costosa, incómoda, desagradable y potencialmente tóxica. También necesitan ser cuidadosamente sopesados.

*Azatriopina.* Es un antagonista de purinas que junto a los esteroides reducen la actividad del LES, sin embargo, requiere varios meses para ver su efectividad.

*Micofenolato de mofetilo.* Actualmente es reconocida su eficacia y seguridad como agente citostático en algunos pacientes con LES severo, principalmente con nefritis lúpica proliferativa difusa. Posee pocos efectos adversos (principalmente gastrointestinales: diarrea persistente, gastritis), por lo que recientemente ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de esta alteración. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la síntesis de purinas, tiene un efecto antiproliferativo de los linfocitos y de las células mesangiales renales y atenúa la producción de autoanticuerpos por las células B. Ha sido ampliamente usado en el trasplante de órganos sólidos, así como en nefropatía por inmunoglobulina A, vasculitis de pequeños vasos y psoriasis. Cuando se asocia a la prednisona ofrece una mayor eficacia, seguridad y tolerabilidad en comparación con la ciclofosfamida en la nefritis lúpica.

**Enfermedad neuropsiquiátrica.** Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes en los pacientes con LES y se pueden dividir en *eventos primarios*, que resultan directamente del daño mediado inmunológicamente del SNC y que típicamente se presentan en el marco del LES activo, y en *eventos secundarios*, por enfermedad en otros órganos, complicaciones del tratamiento o ambos. Infrecuentemente, el LES puede presentarse de inicio con enfermedad neuropsiquiátrica, especialmente en pacientes jóvenes. Los mecanismos patogénicos de la afección neuropsiquiátrica se atribuyen a oclusión vascular por vasculopatía, vasculitis (es rara), leucoaglutinación, trombosis y al daño o disfunción de la neurona medida por anticuerpos. Los microinfartos multifocales de la corteza cerebral, asociados al daño microvascular, es una anomalía histopatológica predominante. En líneas generales, el SNC, periférico y autonómico, puede estar involucrado. A continuación se describen las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.

*Síndrome cerebral orgánico.* Ha sido reportado en el 20% de estos pacientes. Usualmente se manifiesta con trastornos de memoria, apatía, pérdida del juicio, intelecto y orientación, agitación, delirio, estupor y coma pueden ocurrir en casos severos.

*Deterioro cognitivo límite.* Se presenta en 20 a 70% de estos pacientes, particularmente cuando se usan los test neuropsicológicos formales. El daño cerebral lento y progresivo puede ocurrir en pocos pacientes y llevar a depresión mayor, psicosis y demencia.

El estudio del líquido cefalorraquídeo solo ayuda a excluir la meningitis infecciosa aguda o crónica como causa de la alteración neurológica, sin embargo se pueden conseguir complejos DNA-anti-DNA, pleocitosis, aumento de las proteínas e incremento de bandas oligoclonales. Los anticuerpos antineurona están presentes en el suero del 75% de los pacientes con LES y afección neuropsiquiátrica. Similarmente, los anticuerpos contra la proteína P ribosomal se encuentran en 45 a 90% de estos pacientes. Los anticuerpos anticardiolipinas se han relacionado con manifestaciones neuropsiquiátricas como accidentes cerebrovasculares, demencia multiinfarto, convulsiones, trombosis arterial o venosa cerebral, corea y mielitis transversa aguda.

Los corticoesteroides son la terapia de primera línea para la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas. En pacientes con enfermedad severa o que no responden al tratamiento con prednisona VO, los pulsos de metilprednisolona son la opción. Los pulsos de ciclofosfamida EV son útiles en pacientes con enfermedad muy severa (accidente cerebrovascular, cerebritis, mielitis transversa o coma). También cuando fallan los esteroides o en recaídas (aun con terapia esteroidea ambulatoria). La plasmaferesis y la inmunoglobulina EV han sido propuestas como terapia adyuvante para pacientes graves, así como la anticoagulación para pacientes con trombosis de los senos venosos cerebrales.

***Enfermedad cardíaca.*** Las manifestaciones cardíacas en el LES comprenden enfermedad valvular, enfermedad pericárdica y disfunción miocárdica. La enfermedad coronaria contribuye a un tercio de todas las muertes de estos enfermos.

***Valvulopatías relacionadas con LES.*** La prevalencia de la valvulopatía asociada a LES abarca un 18 a 74% y depende en parte de la antigüedad de la enfermedad y el método diagnóstico empleado. La patogénesis de la enfermedad valvular cardíaca en el LES es desconocida, pero los factores que contribuyen son vegetaciones verrugosas, degeneración y engrosamiento fibrinoide de la válvula, valvulitis, vasculitis y ruptura de cuerdas tendinosas. Las lesiones valvulares se han encontrado con elevada frecuencia en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y en LES con anticuerpos antifosfolípidos. Abarcan

desde el engrosamiento valvular, con o sin disfunción (regurgitación o estenosis), hasta una lesión valvular definida, endocarditis de Libman-Sack (endocarditis verrugosa no bacteriana, usualmente en válvulas mitral y aórtica). Estas lesiones valvulares pueden ocasionar alteraciones hemodinámicas significativas que requieren reemplazo valvular.

La pericarditis fibrinosa es la lesión cardíaca más frecuente del LES, inclusive puede ser la primera manifestación de esta enfermedad. Generalmente cursa con fiebre, dolor torácico, disnea y taquicardia. Rara vez hay pericarditis constrictiva o taponamiento cardíaco. Frecuentemente, el derrame pericárdico es hemorrágico.

El compromiso miocárdico se sospecha cuando existe taquicardia en ausencia de fiebre o anemia y puede llegar a producir insuficiencia cardíaca crónica refractaria al tratamiento. En ocasiones se asocia a miopatía inflamatoria periférica. En caso de miocarditis se observa elevación de la CK-MB. El ECG puede revelar alteraciones del segmento ST y trastornos de conducción.

La aterosclerosis acelerada ha surgido como una causa significativa de muerte y enfermedad en pacientes con LES. La tasa de mortalidad por enfermedad arterial coronaria en pacientes con LES es nueve veces mayor que en el resto de la población y el 53% de los pacientes con LES presenta 3 o más factores de riesgos para enfermedad cardiovascular. La dislipidemia inducida por corticoesteroides puede potenciar el proceso de aterosclerosis.

**Enfermedad pulmonar.** El compromiso del aparato respiratorio en el LES es relativamente común y sus manifestaciones clínicas muy variadas. La enfermedad pulmonar aguda tiende a desarrollarse durante la actividad lúpica sistémica, mientras que la afección pulmonar crónica puede progresar independientemente de la actividad de la enfermedad en otros órganos.

La neumonitis lúpica *aguda* y la hemorragia alveolar son enfermedades pulmonares agudas poco comunes en los pacientes con LES y resultan del daño agudo de la unidad alveolo-capilar. La *neumonitis lúpica aguda* se confunde con infección respiratoria baja, pues es de comienzo abrupto con fiebre, disnea e hipoxemia; la Rx de tórax revela infiltrado alveolar en parches sin evidencia de infección subyacente. El síndrome de *hemorragia alveolar*, menos común que el anterior, se presenta de forma similar, pero con disminución aguda de los niveles de hemoglobina por el sangrado dentro del pulmón. Los corticoesteroides son generalmente aceptados como la terapia inicial para el daño pulmonar mediado

inmunológicamente en pacientes con LES. Los pulsos de metilprednisolona son efectivos para el síndrome hemorrágico agudo. La adición de azatriopina o ciclofosfamida es recomendada en pacientes críticamente enfermos o que no respondan a los esteroides. La plasmaféresis, como adyuvante a la terapia inmunosupresora, ha sido usada en pacientes que se deterioran rápidamente. La tasa de mortalidad de ambos síndromes es de alrededor del 50 a 90%, a pesar del tratamiento.

La enfermedad pulmonar intersticial crónica puede desarrollarse como consecuencia de la neumonitis aguda o ser una manifestación independiente del LES. Los hallazgos radiográficos fortuitos de la enfermedad intersticial son más comunes que los síntomas.

La hipertensión arterial pulmonar es otra alteración altamente reconocida como complicación del LES; el fenómeno de Raynaud se observa en el 75% de los pacientes con esta complicación, comparada con el 25% observado en los pacientes con LES. Los hallazgos serológicos muestran alta incidencia de anti-RNP, factor reumatoide y anticuerpos antifosfolípidos. La patogénesis de la hipertensión pulmonar secundaria al LES es desconocida, pero se acepta que resulta de la oclusión vascular por vasoconstricción, vasculopatía o vasculitis, agregación plaquetaria, trombosis y enfermedad del parénquima pulmonar. El pronóstico es pobre y no se conoce terapia efectiva.

**Trombocitopenia.** La trombocitopenia autoinmune ocurre en el 25% de los pacientes con LES y puede ser severa (plaquetas  $< 20 \times 10^9$ , en 5% de ellos. El ANA positivo se presenta en un 30% de los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), lo que genera un problema diagnóstico y terapéutico. La presencia de títulos elevados de ANA en combinación con anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA) (anti-Ro/SSA, La/SSB, ribonucleoproteína (RNP) Smith(Sm) o anticuerpos anti-DNA dc, incrementa la probabilidad de que complicaciones adicionales del LES puedan desarrollarse en el futuro.

Anticuerpos antiplaquetarios se encuentran en los pacientes con LES con o sin trombocitopenia. También se ha observado la asociación entre el desarrollo de trombocitopenia y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Los pacientes con trombocitopenia tienen un riesgo aumentado de sangrado, espontáneo o después de un trauma. El sangrado espontáneo es raro, a menos que el conteo de plaquetas sea  $< 30 \times 10^9$  en asociación a un defecto de la función plaquetaria (congénito o adquirido) o coagulopatías. Aunque la trombocitopenia, raramente

causa hemorragia fatal en estos pacientes, es un marcador de mayor potencia y severidad de la enfermedad con un pronóstico reservado.

El tratamiento puede no ser necesario en pacientes sin evidencia de actividad del LES en otros órganos, con un conteo de plaquetas < de  $20 \times 10^9$  y sin evidencia de coagulopatía o disfunción plaquetaria. Para pacientes graves, los corticosteroides son usualmente recomendados como terapia inicial, y los que fracasan con ellos pueden beneficiarse con esplenectomía, danazol, inmunoglobulina intravenosa, alcaloides de la vinca o pulsos intermitentes de metilprednisolona, dexametasona o ciclofosfamida.

**Enfermedad dermatológica.** El término “lupus eritematoso cutáneo” es aplicado a pacientes con lesiones en la piel causadas por el LES, bien sea si la enfermedad está confinada solo a la piel o representa parte de un proceso sistémico generalizado. La mayoría de las variantes morfológicas del lupus eritematoso cutáneo puede ser dividida en dos amplias categorías: específicas (cambios histopatológicos característicos) y no específicas.

**Lesiones cutáneas específicas del LES.** El *lupus eritematoso cutáneo agudo* puede ser localizado o generalizado. El localizado presenta fotosensibilidad y eritema facial malar en “alas de mariposa”, y el generalizado, eritema extenso o lesiones similares a la necrosis epidérmica tóxica o bulosa. El *Lupus eritematoso cutáneo subagudo* se caracteriza por lesiones psoriasiformes (papuloescamoso) y lesiones anulares políciclicas. El *lupus eritematoso cutáneo crónico*, o *lupus eritematoso discoide*, puede ser localizado o generalizado. Además, se encuentran el lupus eritematoso verrugoso o hipertrófico, el lupus eritematoso palmar o plantar y el lupus profundo (paniculitis).

**Lesiones no específicas pero se relacionan con el LES.** Lesiones vasculares (telangiectasias, vasculitis, *livedo reticularis*), nódulos reumatoides, urticaria y alopecia (frontal o difusa)

En la mayoría de los pacientes no existe correlación entre el *rash* y la exacerbación de la enfermedad sistémica, aunque hay casos individuales que pueden desarrollarlo como primer signo de actividad. La existencia o aparición del *rash* en pacientes con LES, no debe llevar automáticamente a la consideración de la terapia sistémica. De seguida se describen hallazgos cutáneos frecuentes en pacientes con LES.

**Fotosensibilidad.** Uno a dos tercios de los pacientes con LES tiene fotosensibilidad, la cual es definida como el *rash* cutáneo inusual producido

por la luz solar. Además de inducir *rash*, la radiación solar puede también exacerbar la actividad sistémica de la enfermedad y generar un efecto negativo en la calidad de vida del paciente. Aproximadamente un 70% de los pacientes con anti-Ro/SSA positivo puede presentar fotosensibilidad.

*Dermatitis malar*: Es una lesión de comienzo abrupto generalmente después de la exposición solar y se caracteriza por eritema y edema que respeta los surcos nasolabiales, a diferencia del acné tipo rosácea, que se caracteriza por descamación en estos surcos y presencia de pápulas o pústulas; también se puede confundir con la dermatitis por contacto, la dermatitis seborreica y la infección por dermatofitos.

*Lupus eritematoso cutáneo subagudo*. En este caso, las lesiones son típicamente simétricas, extensas, superficiales y no dejan cicatriz. Involucran cuello, hombros, tórax superior, dorso superior y la superficie extensora de la mano. Comienza con pequeñas placas o pápulas descamativas, eritematosas, fotosensibles, que luego se hacen pápulo-escamosas (psoriasiformes) o anulares policíclicas. Generalmente está asociado con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA, deficiencias genéticas del complemento C2 y C4 y ciertos medicamentos como la hidralazina. En estudios histológicos se ha demostrado el depósito de IgG epidérmica generando la clásica mancha en la unión dermoepidérmica o “banda lúpica”.

*Lupus eritematoso cutáneo crónico*. En esta condición, las lesiones discoides se encuentran usualmente en cara, cuero cabelludo, orejas o cuello. Comienzan como pápulas o placas eritematosas con descamación moderada; cuando la lesión progresa, la descamación se hace gruesa y adherente, los orificios foliculares se dilatan y se llenan de *detritus* queratínico (tapón folicular). Eventualmente existen cambios pigmentarios con hipopigmentación central e hiperpigmentación en el borde activo.

Aproximadamente el 20 a 80% de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo responde a la terapia antimalárica; estas drogas también pueden tener efectos beneficiosos en manifestaciones no cutáneas del LES como artralgias o artritis y fatiga. Cuando existe resistencia del lupus eritematoso cutáneo a estas drogas se pueden usar agentes como dapsona, azatriopina, talidomida, interferón intralesional y retinoides. Al comparar acitretina (retinoide) con hidroxicloroquina (antimalárico), ambas drogas tienen eficacia similar al mejorar el eritema, la infiltración, la descamación y la hiperqueratosis. Sin embargo, el uso prolongado de los retinoides debe limitarse por los efectos colaterales (teratogenicidad, sequedad cutáneomucosa e hiperlipidemia).

**Enfermedad articular.** La artralgia o artritis leve con rigidez matutina es la más común de las manifestaciones iniciales del LES, y cerca del 76% de los pacientes con esta enfermedad desarrolla artritis. Usualmente es una poliartritis periférica, simétrica, de grandes y pequeñas articulaciones, transitoria y de curso benigno. Por lo general no se producen derrames o engrosamiento sinovial. Otras manifestaciones menos frecuentes son nódulos y deformidades articulares. Estas alteraciones articulares son comunes a la artritis reumatoide (AR) y frecuentemente se confunden estas dos enfermedades. Sin embargo, en LES y AR pueden coexistir “rhupus” en algunos pacientes con superposición de ambas enfermedades. La deformidad en manos puede ocurrir en el 10% de los pacientes con LES, aunque no existen erosiones óseas en el estudio radiológico.

**Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.** El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAA) consiste en:

1. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos en títulos altos por ELISA, anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM) o prueba positiva para anticoagulante lúpico
2. Ocurrencia de eventos clínicos sospechosos, tales como trombosis arterial o venosa recurrentes o, pérdida fetal a repetición

Se consideran un SAA *primario* a pacientes con positividad de anticuerpos antifosfolípidos que no tienen LES y SAA *secundario* enfermos con LES, estos anticuerpos positivos y eventos clínicos relevantes. En vista que los ANA y anti-DNA, ocasionalmente están presentes en el SAA primario, los criterios clínicos deben prevalecer para diferenciar ambas entidades. En el SAA secundario, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos afecta adversamente la sobrevida de los pacientes con LES. Algunos enfermos con LES pueden presentar elevaciones transitorias, usualmente en títulos bajos, de anticuerpos antifosfolípido, que varían con la actividad de la enfermedad, pero generalmente no tienen complicaciones de este síndrome.

La oclusión vascular en el SAA no es inflamatoria, aunque puede estar precedida por daño endotelial. Esto contrasta con la oclusión vascular causada por la vasculitis inflamatoria del LES severo y la oclusión vascular de la aterosclerosis acelerada. La presencia de *livedo reticularis* y trombocitopenia crónica, en ausencia de LES activo y aterosclerosis generalizada, soportan el diagnóstico de SAA primario. La existencia de evidencias extravasculares del

LES activo sugiere el diagnóstico de vasculitis por LES. La distinción entre ambas entidades es primordial, puesto que el SAA primario es tratado con drogas antiplaquetarias y/o anticoagulantes, más que con terapia inmunosupresora.

**Manifestaciones inmunológicas.** Los ANA son inmunoglobulinas tipo IgG o IgM dirigidas contra estructuras nucleares. El patrón difuso, mediante la inmunofluorescencia, es el hallazgo generalmente reportado en el LES. El anticuerpo contra el DNA nativo de doble cadena (anti-DNAc) está presente en el 75% de los pacientes con LES; sin embargo, el más específico pero menos sensible para el diagnóstico, es el anti-Smith (anti-Sm). Existen también otros anticuerpos contra la proteína ribonuclear RNA (anti-RNP, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) y contra los fosfolípidos (anticardiolipina), que están presentes no solo en el LES, sino en otras enfermedades autoinmunes (Tabla 95).

TABLA 95. FRECUENCIA DE ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS EN EL LES

Anormalidad	Al comienzo (%) momento (%)	En cualquier momento (%)
Anticuerpo antinuclear	76	94
Anti- DNA doble cadena	34	71
Anti-Sm	31	49
Anti-RNP	21	35
AntiRo/SSA	33	67
AntiLa/SSB	27	49
Hipocomplementemia	44	77

**Otras manifestaciones.** Las pacientes con LES pueden presentar manifestaciones sistémicas que incluyen síndrome febril prolongado, fiebre de origen desconocido, fatiga, debilidad, malestar general, mialgias, vómitos y dolor abdominal. Además, linfadenopatías generalizadas indoloras, anemia, miositis y alteraciones del fondo de ojo (hemorragias e infiltrados algodanosos o cuerpos citoides). Las manifestaciones gastrointestinales incluyen peritonitis aséptica, pancreatitis aguda e infarto intestinal y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia. Por otra parte, estos pacientes son propensos a complicaciones infecciosas, presumiblemente por mecanismos de inmunodeficiencia asociados a la enfermedad. Por eso la profilaxis como la terapia antibiótica durante procedimientos invasivos dentales y genitourinarios,

así como las inmunizaciones contra influenza y neumococo, son generalmente recomendadas. Aunque varias infecciones bacterianas, virales u oportunistas se asocian al LES, cierto tipo de infecciones ocurre más que otras. La infección por *Herpes zoster* ocurre con una tasa de 16 episodios por 1000 pacientes/año y el riesgo de diseminación está significativamente relacionado con el uso de terapia inmunosupresora. Reportes de bacteremia por *Salmonella*, sepsis por neumococo y artritis séptica poliarticular por gramnegativos sugieren un defecto en la función del SMF en su patogénesis. Generalmente, estos pacientes presentan leucocitosis, aumento de la VSG y la proteína C-reactiva.

**EVOLUCIÓN.** Una vez hecho el diagnóstico de LES, el seguimiento a largo plazo consiste en la detección temprana de los episodios de “actividad de la enfermedad” para instaurar pronta y apropiadamente la terapéutica. La actividad de la enfermedad se puede diagnosticar por manifestaciones clínicas específicas como artritis o serositis, por alteraciones inmunológicas, niveles de anti-DNAc o complemento, o con el uso del índice global de actividad (SLEDAI). En este índice se incluyen 9 aparatos y sistemas: SNC, vascular, renal, musculoesquelético, serosas, dérmico, inmunológico, constitucional y hematológico, y se agrupan en cuatro categorías o puntaje (del 1 a 8), lo que refleja la importancia de cada sistema orgánico en la actividad del LES.

La actividad de la enfermedad se define como manifestaciones agudas reversibles del proceso inflamatorio y refleja el tipo y severidad del órgano involucrado en un momento determinado. La capacidad de evaluar el grado de actividad en un paciente con LES es de gran importancia, puesto que muchas decisiones terapéuticas dependen de la exactitud con que el clínico juzga la actividad de la enfermedad (Tabla 96).

TABLA 96. CRITERIOS DE ACTIVIDAD DEL LES (SLEDAI)

Puntaje	Descripción	Definición
8	Convulsiones	Comienzo reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas
8	Psicosis	Incluye alucinaciones, incoherencia, incapacidad para asociaciones, pensamiento ilógico, bizarro y desordenado; estado catatónico. Excluir uremia y drogas

8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con pérdida de la orientación, memoria y otras funciones intelectuales
8	Disturbios visuales	Cambios en la retina por LES, incluye cuerpos citoides, hemorragia retiniana, hemorragias o exudados gruesos en coroides o neuritis óptica. Excluir causado por HTA, infección o drogas
8	Alteración de pares craneales	Neuropatía motora y sensorial, que involucra pares craneales, de reciente inicio
8	Cefalea por LES	Cefalea persistente, severa: puede ser migrañosa pero no responde a la analgesia narcótica
8	Accidente cerebrovascular	ACV de reciente aparición. Excluir aterosclerosis
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos en dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla, biopsia o angiograma de vasculitis
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación
4	Miositis	Debilidad o dolor muscular proximal asociado al aumento de la CPK/aldolasa o cambios electromiográficos o biopsia que demuestre miositis
4	Cilindros urinarios	Cilindros de glóbulos rojos o granulares
4	Hematuria	> 5 glóbulos rojos/campo. Excluir cálculos, infección o otras causas
4	Proteinuria	> 0,5 g/24 horas. Inicio reciente o reciente incremento de más de 0,5 g/24 horas
4	Piuria	> 5 glóbulos blancos/campo. Excluir infección

2	<i>Rash</i>	Inicio reciente o infección recurrente tipo <i>rash</i>
2	Alopecia	Inicio reciente o pérdida difusa del cabello o en parches, recurrente
2	Úlcera mucosa	Inicio reciente o ulceraciones nasales u orales recurrentes
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con frote o derrame pleural o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: frote o derrame (confirmado por electrocardiograma o ecocardiograma)
2	Complemento disminuido	Disminución del CH50, C3 o C4 por debajo del límite normal del laboratorio
2	Aumento del anti-DNA <sub>dc</sub>	> 25% por ensayo Farr 0 según el rango normal para el laboratorio
1	Fiebre	> 38°C. Excluir causas infecciosas
1	Trombocitopenia	< 100 x10 <sup>9</sup> plaquetas
1	Leucopenia	< 3 x10 <sup>9</sup> glóbulos blancos. Excluir causado por drogas
El puntaje máximo total es 105		

## DIAGNÓSTICO

Es sumamente importante saber que al comienzo de la enfermedad puede haber 1, 2 o 3 criterios clínicos aislados o síntomas sugestivos de LES, por tiempo variable (semanas, meses o años), hasta que se agregan síntomas y signos que definen el diagnóstico. Los criterios de clasificación del LES (2012) por *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), en comparación con los del ACR 1997, son más sensibles (97% vs 83%) pero menos específicos (84% vs 96%). Los cocientes de probabilidad positivos y negativos para los nuevos criterios son 6,1 y 0,04 respectivamente, en comparación con el 20,8 y 0,2 para los criterios anteriores. Existen criterios clínicos e inmunológicos.

---

## CRITERIOS CLÍNICOS DEL LES

1. Lupus cutáneo agudo
  - Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide)
  - Lupus ampolloso
  - Necrosis epidérmica tóxica como variante de LES
  - Eritema lúpico maculopapular
  - Eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis)
  - Lupus cutáneo subagudo: lesiones policíclicas anulares y/o psoriasiformes no induradas que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias
2. Lupus cutáneo crónico
  - Lupus discoide clásico
  - Localizado (por encima del cuello)
  - Generalizado (por encima y debajo del cuello)- Lupus hipertrófico (verrucoso)
  - Paniculitis lúpica (*lupus profundus*)
  - Lupus mucoso
  - Lupus eritematoso *tumidu*
  - Lupus sabañón (*lupus chillblain*)
  - Sobreposición lupus discoide/liquen plano
3. Úlceras orales: nasales, paladar, bucales y lengua (en ausencia de otras causas, tales como vasculitis, Behçet, herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas)
4. Alopecia no cicatrizante: adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visiblemente roto, pero en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica.
5. Sinovitis en dos o más articulaciones. Caracterizada por derrame, edema o dolor en 2 articulaciones y rigidez matutina >30 minutos
6. Serositis (En ausencia de otras causas como infección, uremia y síndrome de Dressler)
  - Pleuresía típica > 1 día
  - Derrame pleural
  - Frote pleural

- Dolor pericárdico típico > 1 día
  - Derrame pericárdico
  - Frote pericárdico
  - Pericarditis por EKG o ECO
7. Renal. Proteinuria en orina de 24 horas (> 500 mg de proteína/24 horas) y/o cilindros hemáticos
  8. Neurológico: convulsiones, psicosis, neuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causa como uremia, fármacos y tóxicometabólicas)
  9. Anemia hemolítica
  10. Leucopenia o linfopenia
    - Leucopenia <4x10<sup>9</sup> al menos una vez en ausencia de otras causas como síndrome de Felty, fármacos e hipertensión portal
    - Linfopenia <1 x10<sup>9</sup> en alguna ocasión en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección
  11. Trombocitopenia

### CRITERIOS INMUNOLÓGICOS

1. ANA por encima del rango de referencia del laboratorio
2. Anti-DNAc por ELISA dos veces del rango de referencia
3. Anti-Sm
4. Anticuerpos antifosfolípidos (cualquiera): inhibidor lúpico, VDRL falso positivo, anticardiolipinas (IgM, IgG o IgA título medio o alto), anti-1<sub>2</sub> glicoproteína (IgM, IgG o IgA)
5. Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

De acuerdo con la regla SLICC para la clasificación de SLE, el paciente debe satisfacer por lo menos 4 criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico o debe tener una biopsia que confirme nefritis lúpica en presencia de AAN o anti-DNAc.

## TRATAMIENTO

**MEDIDAS GENERALES.** La educación, consejos y soporte de los pacientes con LES es primordial debido a la complejidad e imprevisibilidad de la enfermedad. Es importante tomar en cuenta las siguientes medidas.

1. Instruir al paciente en la necesidad de minimizar la exposición al sol, usar protector solar (FP 50 o 100) y hacer ejercicio regularmente
2. Recomendar la orientación dietética precoz y regular para prevenir obesidad, osteoporosis y dislipidemia
3. Evitar el tabaquismo y antibióticos que contengan TMP/SXZ (recordemos los factores epigenéticos en la susceptibilidad de padecer la enfermedad)
4. Hacer una evaluación médica ordinaria (oftalmológica, ginecológica y odontológica)
5. Tomar medidas preventivas: inmunizaciones contra hepatitis B, *Haemophilus influenzae*, neumococo e influenza (nunca indicar inmunizaciones con virus vivos atenuados)
6. Planificar el embarazo y el método contraceptivo ideal (solo uso de ACO con progestágenos, nunca estrógenos ni combinaciones).

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.** Los medicamentos empleados en el LES suprimen las exacerbaciones y prolongan la vida, sin embargo, actualmente no existe una cura radical de la enfermedad. Los AINES, corticoesteroides y los agentes citostáticos, son la piedra angular en su tratamiento.

*Antiinflamatorios no esteroideos.* Son útiles en ocasiones para el control de la fiebre, artritis y serositis leve. Sin embargo, su uso prolongado puede causar o agravar la hipertensión arterial, el edema periférico y el daño renal. El más serio efecto de los AINES es gastritis, úlcera gástrica y sangrado gastrointestinal, y los pacientes con alto riesgo para esta complicación deben ser tratados con agentes gastroprotectores como inhibidores de la bomba de protones o análogos de las prostaglandinas.

*Agentes antimaláricos.* Los disponibles son hidroxiclороquina, cloroquina y quinacrina: estos alteran la función lisosomal, por lo que modifican el procesamiento de antígenos y la inducción de autoinmunidad. Son útiles en las manifestaciones mucocutáneas y articulares del LES, así como en los síntomas constitucionales como fatiga, cefalea, mialgias y para disminuir los niveles de

LDL. Durante la administración de estos medicamentos se recomienda evaluación oftalmológica cada 6 a 12 meses para detectar la temprana toxicidad retiniana por estos agentes; la incidencia de este efecto es menor con hidroxicloroquina.

*Corticoesteroides.* Se usan cuando no existe respuesta a los AINES o hay compromiso importante de órganos como riñón, SNC, alteraciones hematológicas (anemia hemolítica o trombocitopenia severa), serositis (pericarditis, pleuritis), miocarditis, vasculitis necrotizante y lesiones dermatológicas extensas. Se recomienda una densitometría ósea anual para el diagnóstico precoz de osteopenia y osteoporosis. Es importante considerar que los pacientes que toman esteroides son inmunosuprimidos en quienes los signos de infección pueden estar enmascarados.

*Citostáticos.* Los pacientes que reciben medicación citostática/inmunosupresora (metrotexate, azatriopina, ciclofosfamida) deben monitorear cuidadosamente su toxicidad, particularmente hematológica, hepática y renal, así como la posibilidad de infección. La elección de la droga depende de la naturaleza y severidad de la condición que afecte al paciente, así como de la preferencia individual. Por ej., en pacientes con artritis severa, el metrotexate se prefiere como medicación inicial, mientras que en la nefritis lúpica son preferibles ciclofosfamida, azatriopina o micofenolato. Si el tratamiento con esteroides no es exitoso o no tolerado en las manifestaciones no renales del LES (citopenias, compromiso del SNC, hemorragias pulmonares y vasculitis) se deben usar drogas citostáticas, aunque estos medicamentos se pueden asociar a los corticoesteroides para reducir sus dosis y efectos colaterales.

*Belimumab.* Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe la actividad biológica del BLyS (BAFF, *B cell activating factor*), lo que hace inhibir la estimulación del linfocito B y restablecer el potencial de los linocitos B autorreactivos para sufrir apoptosis, lo cual logra una reducción del número de linfocitos B circulantes. Este fármaco debe utilizarse en combinación con el tratamiento estándar.

En ocasiones es difícil distinguir entre las manifestaciones del LES activo y los efectos adversos de los medicamentos empleados. Mientras que las citopenias pueden representar toxicidad por drogas, también pueden resultar de la inflamación activa, por lo que la dosis de la drogas debe ser incrementada. Asimismo, la fiebre puede representar LES activo o infección. En estos casos, el compromiso de otros órganos puede orientarnos a distinguir entre ambas entidades.

La plasmaféresis se emplea para reducir los complejos inmunes circulantes y mejorar las manifestaciones clínicas con afectación severa del SNC o el riñón, o que no respondan a los corticoesteroides y/o citostáticos. Finalmente, a pesar del tratamiento óptimo, algunos casos de LES avanzan a enfermedad renal terminal con requerimiento de diálisis y/o trasplante renal. La tasa de recurrencia del LES en el riñón trasplantado es de aproximadamente 6%, un poco mayor que en la población general trasplantada.

**LES Y EMBARAZO.** Probablemente, la fertilidad de hombres y mujeres con LES es normal, pero hay un aumento de 2 a 3 veces de la tasa de pérdida fetal. De igual manera, la muerte del feto es mayor en madres con actividad de la enfermedad, presencia de anticuerpos antifosfolípidos y/o nefritis lúpica; estas se deben controlar con prednisona o prednisolona a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible. Los efectos adversos sobre el feto a la exposición de corticoesteroides (principalmente betametasona) pueden incluir bajo peso al nacer, anomalías en el desarrollo del SNC y predisposición al síndrome metabólico del adulto. En pacientes con LES, anticuerpos antifosfolípidos presentes y pérdidas fetales previas se logra incrementar la proporción de nacidos vivos con tratamiento a base de heparina (estándar o de bajo peso molecular) asociada a dosis bajas de ácido acetilsalicílico, esta última después de la 12<sup>a</sup> semana de gestación. Adicionalmente, la presencia del anticuerpo Ro (anti-Ro/SSA) en la madre, frecuentemente se relaciona con lupus neonatal (erupción cutánea y bloqueo cardíaco congénito). Las mujeres con LES inactivo, usualmente toleran bien el embarazo; sin embargo, un pequeño porcentaje desarrolla actividad severa que amerita tratamiento con esteroides o inducción del parto. El pronóstico materno se ensombrece cuando existe nefritis activa o daño irreversible del riñón, cerebro o corazón.

## REFERENCIAS

- ALARCÓN GS, MCGWIN G JR, BASTIAN HM, ROSEMAN JM, LISSE J, FESSLER BJ. *et al* Systemic lupus erythematosus in three ethnic group VII: predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2001; 45 (191): 202.
- BERTSIAS G ET AL. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing

- Committee for International Clinical Studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:195-205.
- CHAN TM, LI FK, TANG CSO, ET AL. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1156-62
- DERIVATION AND VALIDATION OF THE SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8):2677-86.
- GINZLER EM, DOOLEY MA, ARANOW C, ET AL. Mycophenolate Mofetil or intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Eng J Med.* 2005; 353(21):2219-28.
- KAPITSINOVA P, BOLETIS J, SKOPOULI F, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology.* 2004; 43:377-80
- KIM SS, KIROU KA, ERKAN D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3(1):11-23
- MARIAN V, ANOLIK J. Treatment targets in systemic lupus erythematosus: biology and clinical perspective. *Arthritis Research & Therapy.* 2012; 14 (Suppl 4): S3-S10.
- MERRILL, JHOAN T. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. A 2012 Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2012; 70(3):172-6.
- SCHUR PH, WALLACE DJ: Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erithematosus in adults. *UpToDate*, October 2010.
- SIFUENTES G, WALTER A, GARCÍA-VILLANUEVA M, BOTEANU A, IGLESIAS AL, ZEA-MENDOZA A. Nuevas dinas terapéuticas en el lupus eritematosos (parte 2/2). *Rheumatol Clin.* 2012; 8(5):263-269.

## ESCLEROSIS SISTÉMICA

Adrianna Bettiol M.

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es un trastorno generalizado del tejido conjuntivo y naturaleza inmune que obstruye las pequeñas arterias asociado a inflamación y fibrosis de la piel, pulmones, riñones, tubo digestivo y corazón amenazando la vida del paciente. El término *esclerodermia* (*skleros*: duro y *dermia*: piel) se refiere a la apariencia clínica de la piel no solo observada en la ES, sino también en otras enfermedades. La ES compromete 3 a 6 veces más a la mujer que al hombre, la frecuencia es de 10 a 20 personas por un millón de habitantes por año y el 85% de los casos aparece entre los 20 y 50 años de edad, aunque puede presentarse en niños y ancianos. No existe una predominancia racial, sin embargo, en países como Japón y China, esta enfermedad es rara. Un 30% de los pacientes con ES muere a los 5 años de haber sido diagnosticada; la supervivencia a los 10 años puede llegar al 70%, pero con una morbilidad e incapacidad progresiva que depende fundamentalmente del compromiso pulmonar, renal o cardíaco.

La *enfermedad mixta del tejido conectivo "traslape"* (*síndrome de Sharp*) se basa en la coexistencia de esclerosis sistémica limitada (ESL) y otras enfermedades autoinmunes; lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y artritis reumatoide presentan anticuerpos contra la ribonucleoproteína nuclear (U1-RNP), pero no anticuerpos específicos para ES. El cuadro inicial comprende el fenómeno de Raynaud, edema de las manos, mialgias y, posteriormente, lesiones de ESL como esclerodactilia, calcinosis y telangiectasia cutánea; también aparecen manifestaciones cutáneas de LES y dermatomiositis. En esta condición se puede observar fibrosis pulmonar, glomerulonefritis membranosa y síndrome de Sjögren. A diferencia de los pacientes con ES, estos enfermos responden a los esteroides. Otra entidad que se asocia a la ESL es la *enfermedad indiferenciada del tejido conectivo*, caracterizada por cursar con esclerodermia, ser de curso moderado y

presentar síntomas y signos incompletos de otras conjuntivopatías sin reunir en su totalidad los criterios establecidos para el diagnóstico.

La patogenia de la ES no está bien definida, sin embargo, existen evidencias de que es un trastorno de naturaleza inmune, vascular, viral o ambiental. De hecho, en estos pacientes se observan complejos inmunes, autoanticuerpos contra una gran variedad de antígenos nucleares, activación de las células T ayudadoras y monocitos, aumento de las concentraciones séricas de linfoquinas derivadas de las células T e interleuquina 2. Las células mononucleares que infiltran la dermis, pulmón y tejidos afectados producen citoquinas, como el factor b transformador del crecimiento (TGF-b), el factor epidérmico del crecimiento, factores de crecimiento derivados de las plaquetas y factor b de necrosis tumoral (TNF- b). Estas citoquinas estimulan los fibroblastos para la producción excesiva de colágeno tipo I y II. También existe un aumento de la permeabilidad vascular por un daño endotelial con engrosamiento de la subíntima de los vasos sanguíneos. La *hipótesis vascular* considera que inicialmente se produce una lesión endotelial con aumento de la permeabilidad vascular y agregación plaquetaria con liberación del factor b-transformador del crecimiento (TGF-b) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que estimulan la proliferación de fibroblastos y la producción de fibrosis con la consiguiente obstrucción de arterias finas. En cuanto a *factores ambientales* se han observado manifestaciones de esclerodermia en la exposición a sustancias como el L-triptofano, bleomicina, cocaína, pentazocina, silicio, silicona, cloruro de vinilo, tricloroetileno, aceite tóxico de colza y traumas físicos de las vibraciones.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ES se divide básicamente en dos grupos: esclerosis sistémica difusa (ESD) y esclerosis sistémica limitada (ESL). En un principio es difícil distinguirlas, y son la evolución y el compromiso visceral los que al final definen cada identidad. En la ESL no se compromete la piel en un 10%, es de mejor pronóstico y cursa con menos miopatía, fibrosis pulmonar y crisis renal por esclerodermia. Dada la similitud estrecha entre ambas entidades, en este capítulo se describe la enfermedad en líneas generales como ES, que obviamente involucra en grado variable la piel, pulmones, riñones, corazón, tracto gastrointestinal y otros órganos. Un 70% de los pacientes presenta ESL y el 30% restante ESD.

Existe la *esclerodermia localizada (EL)* que afecta solo la piel, sin compromiso visceral; esta incluye variantes clínicas que se caracterizan por la forma y extensión

de la piel afectada como la morfea en gotas, morfea difusa, esclerodermia lineal y “en golpe de sable”.

La *morfea difusa* se caracteriza por afectar grandes áreas de la piel y en muchas partes del cuerpo que puede llevar a deformaciones por el engrosamiento cutáneo. La *esclerodermia lineal*, como su nombre indica, es una franja o línea de piel engrosada; puede afectar solo a la piel o a la piel y el músculo subyacente; se observa con mayor frecuencia en los brazos y piernas; cuando cruzan una articulación pueden producir limitación del movimiento articular. Es más frecuente en los niños y adolescentes; el 80% de los pacientes es diagnosticado antes de los 20 años de edad y afecta predominantemente al sexo femenino. La *esclerodermia en “golpe de sable”* se observa en la cara o en el cuero cabelludo y puede llegar a ser destructiva; cuando compromete la cara puede afectar la lengua y la boca, seguir un curso impredecible y volver a activarse aun después de muchos años. Hasta los momentos no hay una cura para la esclerodermia localizada. La terapia física es importante para preservar el rango de movimiento de las articulaciones afectadas. Los medicamentos que se han utilizado son corticoesteroides, antipalúdicos y D-penicilamina, solos o combinados, con resultados variables y solo recomendados en pacientes con enfermedad activa que progresa rápidamente. El metrotexato y la ciclosporina pueden resultar útiles en pacientes con afectación de áreas extensas de la piel o de los tejidos profundos adyacentes.

**Manifestaciones cutáneas.** El engrosamiento de la piel comienza generalmente en los dedos y manos, y luego en antebrazos, pies, miembros inferiores y tronco. Es frecuente el fenómeno de Raynaud. La calcinosis y miositis se asocian al anticuerpo contra PM/Sci. El compromiso cutáneo evoluciona en tres fases sucesivas: edematosa, esclerótica y atrófica, o tardía. La piel, inicialmente es brillante y edematosa, con pérdida de las marcas cutáneas superficiales y las arrugas; es engrosada, tensa y no deja fovea a la presión; con el tiempo se acartona y se atrofia. Posteriormente se compromete la cara, dando la clásica “facies inmóvil”, con restricción de la apertura de la boca (arcada dentaria) menor de 3 cm, que da el aspecto en “boca de pescado” o “cara de ratón”, nariz en “pico” y arrugas alrededor de los labios; finalmente progresa a los antebrazos y el tronco. Usualmente se producen ulceraciones en las prominencias óseas, esclerodactilia y se pueden observar hipo o hiperpigmentaciones y mezclas pigmentarios con aspecto de “sal y pimienta”. La biopsia cutánea muestra una dermis hipocelular y engrosada con epidermis

atrófica, pérdida de folículos pilosos y glándulas sudoríparas, acumulación de fibras de colágeno y fibrosis intensa de la dermis y del tejido subcutáneo, e infiltrados perivasculares e intersticiales de linfocitos e histiocitos. Para el tratamiento de las manifestaciones tempranas de la piel en la ES se debe considerarse el uso de prednisona a dosis bajas, 5 mg VO OD. Otras alternativas son metotrexate y mofetilo de micofenolato. Son útiles las pomadas hidrofílicas, aceites de baño y masajes de la piel.

**Fenómeno de Raynaud.** Se caracteriza por un vasoespasmo reversible de las arterias y una activación plaquetaria que libera tromboxano A<sub>2</sub> y serotonina, las cuales contribuyen a la vasoconstricción. Se producen cambios en la coloración de la piel de los dedos de las manos, pies y nariz con la exposición al frío o al estrés; clásicamente es trifásico, aunque puede ser bifásico o monofásico. Se inicia con *palidez* cutánea por el vasoespasmo, seguida de *cianosis* por el estancamiento de sangre en los capilares y vénulas dilatadas, y, finalmente, *eritema* por la reperfusión. La visualización de los capilares del pliegue ungueal con el microscopio (capilaroscopia) permite ver los capilares distorsionados y dilatados con bucles ensanchados e irregulares y áreas avasculares. Como complicación se observan ulceraciones en los dedos o en las áreas de calcinosis y pérdida de las falanges debido a la necrosis por la isquemia. Este fenómeno puede presentarse meses y hasta años antes del desarrollo de la esclerodermia. El tratamiento consiste en evitar la exposición al frío, cubrir las manos con guantes, eliminar el tabaco, evitar el estrés y tomar baños con agua tibia. Los ARA II como el losartán y los antagonistas del receptor adrenérgico alfa 1 como la prazosina, son eficaces; igualmente los antiagregantes plaquetarios. Cuando este tratamiento fracasa, especialmente con múltiples úlceras digitales, puede utilizarse sildenafil o un antagonista dual del receptor de endotelina-1 (bosentan), o iloprost intravenoso.

**Manifestaciones pulmonares.** Ocurren en el 40 a 60% de los pacientes con ES y son la causa más frecuente de muerte. Existen tres formas de afectación pulmonar: enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar (por vasculopatía precapilar obstructiva), asociada o no a fibrosis pulmonar, y pleuritis con engrosamiento pleural, que generalmente es leve.

*Enfermedad pulmonar intersticial.* Se asocia con mayor frecuencia a la ESD, gran compromiso cutáneo y presencia de anticuerpos contra topoisomerasa-I. Se desarrolla lentamente, aparece en las etapas finales de la enfermedad y es la afectación pulmonar que cursa con mayor mortalidad. Se estima que un 75%

de los pacientes con ES tiene este compromiso con restricción ventilatoria subclínica, y que solo se determina por una disminución de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) y de la capacidad vital forzada, pero sin compromiso de los índices de flujo. Cursa con un patrón restrictivo caracterizado por disnea, crepitantes esclerofónicos y cambios radiológicos. El diagnóstico se puede aproximar mediante un lavado bronquial con solución fisiológica mediante un broncoscopio; se demuestra aumento del número de neutrófilos y eosinófilos. La Rx del tórax revela un infiltrado intersticial basal bilateral, y la TC helicoidal de alta resolución, una imagen de “vidrio esmerilado”.

*Hipertensión arterial pulmonar.* Se observa con frecuencia en mujeres jóvenes; puede aparecer en los comienzos de la enfermedad, aunque generalmente ocurre después de varios años, evoluciona en forma acelerada e inesperada con una escasa sobrevida. Se destaca la presencia de anticuerpos contra centrómeros (ACA), U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina) y B23. Se define por una presión media de la arteria pulmonar  $>40$  mmHg con presión de enclavamiento “cuña” de la pulmonar  $<15$  mmHg y disminución de la  $DL_{CO}$ , que sugieren vasculopatía obstructiva pulmonar. Las concentraciones séricas elevadas del péptido natriurético cerebral (BNP) y pro-BNP en N-terminal guardan relación con la severidad y sobrevida de esta patología. Se caracteriza por disnea insidiosa, sin ortopnea, tos seca, síncope y dolor torácico difuso. Lamentablemente, muchos pacientes se presentan con una hipertensión pulmonar avanzada y una capacidad vital forzada menor de 1.6 L. El examen físico revela un segundo ruido (P2) acentuado, sobrecarga del ventrículo derecho, insuficiencia tricuspídea e insuficiencia cardíaca derecha. El ecocardiograma permite estimar la hipertensión pulmonar y la biopsia pulmonar (hecha excepcionalmente) revela los cambios vasculares característicos de la enfermedad: fibrosis arterial con reducción de la luz, aumento del colágeno septal, células mononucleares (linfocitos, plasmocitos y macrófagos) y matriz mixoide rodeada de células inflamatorias alveolares. En el tratamiento hay que considerar el uso de bosentan (antagonista dual del receptor de endotelina) que ha demostrado la mejoría del ejercicio físico, la clase funcional y las mediciones hemodinámicas de la hipertensión arterial pulmonar. Otra alternativa es el sitaxsentan (antagonista del receptor de endotelina A-selectivo), el sildenafil (inhibidor selectivo de la 5-fosfodiesterasa) y el eprostenol (antiproliferativo e inhibidor de la agregación plaquetaria). En casos muy severos se pueden asociar estos medicamentos.

**Manifestaciones renales.** Es notable la llamada “*crisis renal por esclerodermia*”, más frecuente en la ESD, afectación extensa y difusa de la piel, y cursa con anticuerpos contra las RNA polimerasas I y III y topoisomerasa-I. Se caracteriza por una hipertensión arterial acelerada y sus consecuencias: insuficiencia renal aguda oligúrica, encefalopatía hipertensiva (cefalea, visión borrosa, retinopatía hipertensiva y convulsiones), insuficiencia cardíaca, anemia hemolítica microangiopática, proteinuria, hematuria, cilindros granulosos, aumento de la renina plasmática e infartos renales corticales. El tratamiento de elección son los inhibidores de la ECA y la diálisis de urgencia.

**Manifestaciones cardíacas.** La afectación cardíaca es más frecuente en la ESD y se asocia a la presencia de anticuerpos topoisomerasa-I. El hallazgo más frecuente es el derrame pericárdico crónico sin dolor ni frote; el único síntoma es el edema de miembros inferiores y el taponamiento es raro. La insuficiencia cardíaca ocurre solo en un 20%. Es frecuente encontrar soplos de insuficiencia mitral o tricuspídea por dilatación ventricular debido a la hipertensión arterial sistémica o pulmonar respectivamente. En el electrocardiograma puede encontrarse un patrón de infarto septal y trastornos de conducción por fibrosis miocárdica, además de arritmias ventriculares y supraventriculares que ensombrecen el pronóstico. La Rx del tórax demuestra cardiomegalia y el ecocardiograma evidencia derrame pericárdico e hipertensión pulmonar. El tratamiento de elección son los calcioantagonistas y, en caso de pericarditis, los AINES y corticoesteroides. A veces es necesario abrir una ventana pericárdica.

**Manifestaciones esofágicas.** Alrededor de un 90% de los pacientes con ES presenta hipomotilidad esofágica, contracciones incoordinadas y disminución de la presión del esfínter esofágico inferior; la parálisis completa del esófago puede ocurrir en un 36% de los enfermos. El síntoma frecuente es la disfagia, particularmente para los sólidos; pirosis por reflujo esofágico, que empeora con la posición supina, y esofagitis crónica, que puede conducir al “esófago de Barrett”. La regurgitación persistente habla en favor de estrechez esofágica. El estudio más útil para determinar la función esofágica es el cine-esofagograma y la manometría esofágica; sin embargo, la presencia de síntomas es suficiente para establecer el diagnóstico e iniciar tratamiento, tal como elevación de 12 cm de la cabecera de la cama y no ingerir comidas copiosas 4 horas antes de acostarse. Si persisten los síntomas de pirosis se usan los inhibidores de la bomba de protones y procinéticos como el cisapride al acostarse; la metoclopramida se emplea para aumentar la peristalsis esofágica y la presión del esfínter esofágico

inferior, media hora antes de las comidas y al acostarse; también el sucralfato antes de las comidas y al acostarse. Cuando ocurre estenosis esofágica son necesarias las dilataciones.

**Manifestaciones del intestino delgado y colon.** Son menos frecuentes que las esofágicas; la hipomotilidad intestinal está presente hasta en un 40% de los pacientes debido a un defecto en el reflejo neurogénico. Se observan cambios en el hábito intestinal: diarreas acuosas y malabsorción intestinal por hipomotilidad del intestino delgado y excesiva proliferación bacteriana; se expresa por pérdida de peso, anemia, esteatorrea, bajos niveles de caroteno sérico y déficit en la absorción de la D-xilosa. El tratamiento de la malabsorción intestinal consiste en antibióticos intermitentes para erradicar la proliferación bacteriana (metronidazol, tetraciclinas, eritromicina); para la hipomotilidad, octreótido y cisapride; además, alimentos parcialmente digeridos (aminoácidos y triglicéridos de cadena mediana) e inclusive hiperalimentación parenteral. En el colon se producen grandes divertículos que se impactan y producen pseudobstrucción intestinal, perforación o hemorragias. También la hipomotilidad, que puede ocasionar constipación crónica y obstrucción intestinal.

**Manifestaciones de otros órganos.** En la ES se puede observar un sinnúmero de manifestaciones clínicas no necesariamente relacionadas con la afectación clásica de órganos y sistemas.

1. Hemorragia digestiva superior e inferior por telangiectasias
2. Cirrosis biliar con anticuerpos antimitocondriales positivos
3. Anemia por diferentes causas: déficit nutricional, enfermedad renal crónica, anemia hemolítica microangiopática o por sangramiento gastrointestinal
4. Artritis. Es un síntoma inicial en la ESP y está presente en 2/3 de los pacientes; se puede observar una artritis inflamatoria erosiva de los dedos con estrechamiento del espacio articular y erosiones marginales que semejan una artritis reumatoide
5. Síndrome de Sjögren en un 17% de los pacientes
6. Polimiositis en un 10% de los enfermos, aunque la debilidad solo se encuentra en un 60 a 80% de estos pacientes
7. Neuropatías: síndrome del túnel del carpo y neuralgia del trigémino.

## DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la ES son altamente orientadoras del diagnóstico; el estudio de cada órgano comprometido sirve para definir el grado de deterioro que ha alcanzado la enfermedad. Los estudios histopatológicos de la piel y los órganos involucrados revelan una combinación de pérdida capilar generalizada y vasculopatía obliterante de arterias finas por proliferación de la íntima, junto con acumulación de tejido conjuntivo compuesto de colágenos de endotelina-1m, fibronectina y proteoglicanos. Los AAN, patrón homogéneo, están positivos en el 90% de los pacientes; se observan anticuerpos contra la topoisomerasa-1 (anti-Scl-70), antiRNA polimerasa III y contra centrómero (ACA). Los (ACA) son positivos en el 80% de los pacientes con ESL y está asociado a un incremento del riesgo de hipertensión pulmonar y mínimo compromiso cardíaco o renal. Los anticuerpos fibrilarina (U3-RNP) se asocian al compromiso cardíaco, renal, hipertensión pulmonar y miositis. Los PM/Scl se encuentra en las manifestaciones clínicas de miositis y calcinosis de la ESL. También existe una activación de la cascada del complemento que está en relación con el grado de actividad de la enfermedad. Otras alteraciones son discreto aumento de la VSG, eosinofilia, factor reumatoide positivo y aumento de las aglutininas en frío.

## TRATAMIENTO

Se han usado una serie de medicamentos con el intento de detener la inflamación, la fibrosis y sus consecuencias en diferentes órganos, pero actualmente no existe un medicamento específico y satisfactorio para la ES. La identificación temprana y el tratamiento de las patologías de cada órgano en particular, llevan a una mejoría de la calidad de vida y sobrevida en estos pacientes.

## REFERENCIAS

- GABRIELLI A, AVVIMENTO EV AND KRIEG T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360:1989-2003.
- KOWAL-BIELECKA O, LANDEWE R, AVOUAC, CHWIESKO JS, EUSTAR CO-AUTHORS ET AL. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Sclerodermia Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:620-628.

- 
- KOWAL-BIELECKA O, BIELECK M, KOWAL K. Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(1.2):51-58.
- LEROUX MB Y BERGERO A. Esclerodermia localizada: Diagnósticos diferenciales. *Rev Argent Dermatol.* [online]. 2011; 9 (3) [citado 2013-07-13], pp. 0-0
- MAYES MD ET AL. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in large US population. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2246.
- VARGA J, ABRHAM D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007; 117: 557.
- WALKER KM, POPE J on behalf of participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) and Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to use When First-Line treatment fails- A Consensus of Systemic Sclerosis Expert. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42:42-55.



## MIOPATÍA INFLAMATORIA

*Adrianna Bettiol M.*

### INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias consisten en una debilidad muscular adquirida de naturaleza autoinmune, potencialmente curable, con una prevalencia de 1 en 100 000 habitantes; básicamente incluye tres enfermedades: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (MCI). Las características más resaltantes de ellas son las siguientes:

***Polimiositis.*** Es una entidad clínica rara de aparición subaguda que predomina en adultos y se asocia frecuentemente con otras enfermedades del tejido conectivo y autoinmunes. Se relaciona a virus como el HIV y virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo (HTLV-I), coxsackie, paramixovirus, así como al uso de penicilamina y zidovudina.

***Dermatomiositis.*** Es la miopatía inflamatoria más frecuente y de buen pronóstico. Predomina en mujeres, niños y adultos jóvenes. Resalta el compromiso cutáneo. La debilidad muscular es proximal y simétrica; se conserva la fuerza distal (manos, pies) hasta etapas avanzadas. Un 15% se asocia a neoplasias.

***Miositis con cuerpos de inclusión.*** Enfermedad de evolución lenta, implacable y discapacitante. No responde al tratamiento inmunosupresor. Es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres y generalmente aparece por encima de los 50 años de edad. La debilidad muscular es asimétrica, distal desde el inicio, con incapacidad para aprehender objetos y puede haber disminución de la motilidad facial. Es notable el compromiso del cuádriceps con caídas y traumas frecuentes. Se asocia a la presencia de virus como la polimiositis.

La etiología de la miopatía inflamatoria, además de autoinmune, está relacionada con factores genéticos e infecciosos (virus, bacterias y parásitos).

Orienta al origen inmune la presencia de un 20% de autoanticuerpos, el vínculo con genes específicos del complejo principal de histocompatibilidad y la respuesta a la inmunoterapia. La microangiopatía e isquemia muscular se relacionan con mecanismos de inmunidad humoral, regulada por el complemento. Existe una miotoxicidad regulada por linfocitos T CD8 que, junto a los macrófagos, destruyen las fibras musculares.

### DERMATOMIOSITIS

La DM es una enfermedad primaria del tejido conjuntivo que afecta la piel y los músculos en grado variable. Se caracteriza por tener un inicio insidioso y evolución subaguda; cursa con debilidad muscular proximal simétrica por inflamación muscular, lesiones en la piel y anticuerpos específicos. La incidencia estimada de DM es de 5 a 9 casos por millón de habitantes/año y es dos veces más frecuente en el sexo femenino. Aunque puede presentarse a cualquier edad, existen dos picos de máxima incidencia: uno en la infancia, entre los 5 y 10 años, y otro entre la tercera y cuarta década de la vida. La tasa de supervivencia a los 5 años es de 75 a 90%.

Cuando la enfermedad aparece en personas mayores de 50 años se debe sospechar de neoplasia maligna oculta; en los ancianos, la remisión es menos frecuente y con mayor mortalidad. La dermatomiositis puede estar asociada simultáneamente (*sobreposición o superposición*) a otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o artritis reumatoide, y entonces se le denomina “*enfermedad mixta del tejido conjuntivo*”, que en un 50% puede evolucionar a la esclerosis sistémica. La “*enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo*” se refiere a un cuadro clínico con rasgos poco definidos de miopatía inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o artritis reumatoide. Ocurre generalmente en personas jóvenes y con el tiempo puede evolucionar a una entidad clínica bien definida. Los pacientes con superposición de DM y esclerosis generalizada pueden presentar el anti-PM/Scl, dirigido contra un complejo nucléolo-proteína.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la DM, en líneas generales son comunes con la PM y MCI, tales como fiebre, pérdida de peso, artralgias, malestar general, escalofríos, disfagia y disfonía. Sin embargo, la DM es precedida de lesiones cutáneas que recuerdan la dermatitis seborreica o un eritema de los surcos

faciales. Obviamente, la PM y MCI carecen de compromiso cutáneo, pero la afectación de órganos es común en grado variable a la DM. A continuación se describen las alteraciones observadas en las miopatías inflamatorias de diferentes órganos: cutáneas, musculares, digestivas, cardiovasculares, respiratorias y otras.

**Lesiones cutáneas.** La lesión más característica de la DM es un edema y coloración rojo-violácea periorbitaria, más marcada en los párpados superiores, conocido como *eritema heliotropo*, y se observa en el 60% de los pacientes. Cuando la enfermedad está más desarrollada se produce erupción eritematosa fotosensible que afecta la frente y los pómulos, distribuida en forma de “alas de mariposa”; puede expandirse por el cuello y tórax “signo en V”, hombros y dorso “signo del chal” o aparecer en las superficies extensoras de las extremidades (codos, rodillas y tobillos). El “signo de Gottron” es un clásico eritema escamoso máculopapular en los nudillos de los dedos y se puede observar en el 70% de los pacientes. Son frecuentes el fenómeno de Raynaud (10%) y el eritema del pliegue ungueal distal asociado a telangiectasias, aunque esto último también se ve en LES. La capilaroscopia del lecho ungueal revela una microangiopatía con asas capilares dilatadas.

**Polimiositis.** La afectación muscular se manifiesta por debilidad creciente que afecta progresivamente los músculos estriados del tronco y de las cinturas escapular y pélvica (25%). El paciente suele consultar por incapacidad para levantarse de la silla, de la posición en cuclillas o peinarse). En fases avanzadas es común la marcha de Trendelenburg (marcha de pato) debido a la debilidad de los músculos abductores de los muslos. Los flexores del cuello son músculos muy severamente afectados (cabeza caída) y puede presentarse con algún grado de disfagia por debilidad de los músculos faríngeos y palatinos. La debilidad de los músculos respiratorios conduce a insuficiencia ventilatoria que predispone a infección pulmonar bacteriana.

**Aparato digestivo.** Se puede observar disfagia por hipomotilidad esofágica (30%), razón por la cual se debe hacer una manometría esofágica. En la forma juvenil asociada a una vasculitis pueden presentarse múltiples úlceras intestinales de evolución fatal.

**Aparato cardiovascular.** Las manifestaciones electrocardiográficas no son específicas y ocurren alrededor del 20%, como alteración del segmento ST-T, bloqueos de ramas, AV completo y taquiarritmias. Puede haber miocarditis, pericarditis y vasculitis coronaria. La miocardiopatía dilatada es una

complicación rara, cursa con insuficiencia cardíaca y es de mal pronóstico. El 10 a 20% de las muertes en las miopatías inflamatorias es atribuida a enfermedad cardíaca, especialmente infarto del miocardio, que se presenta 16 veces más que en la población general.

**Aparato respiratorio.** Se produce una enfermedad pulmonar intersticial en 10% de los pacientes; a veces antecede a la miopatía u ocurre en etapas tempranas de la enfermedad, con patrón restrictivo, disminución de la capacidad pulmonar total y la capacidad de difusión. Esta complicación se asocia hasta un 80% al anti-Jo1 (*anticuerpos contra la histidil-RNA sintasa*) con un mayor riesgo de mortalidad.

**Otras manifestaciones.** La dermatomiositis asociada a cánceres representa un 15% del total y,ç puede estar precedida o presentarse 2 años después de la aparición de la enfermedad. Los más frecuentes son de ovario, mamas, colon, pulmón, melanomas y linfomas no Hodgkin. En un 10 a 20% de los pacientes con DM, particularmente en la juvenil, se puede presentar en la fase inflamatoria de la enfermedad una complicación lamentable: la *calcificación extensiva del tejido celular subcutáneo y músculos*. Esta complicación afecta a más del 50% de los niños que sobreviven los dos primeros años de la enfermedad. Cuando el compromiso es severo y extendido se denomina “calcinosis universal”. La compresión de los depósitos subcutáneos de calcio puede formar úlceras o fístulas que curan con dificultad.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DM/PM debe basarse en las manifestaciones clínicas y confirmarse con exámenes bioquímicos, electromiográficos e histológicos. He aquí los más notables:

1. *Enzimas musculares.* En la fase activa de la enfermedad se liberan algunas enzimas; la creatinquinasa (CK-MM) es la más sensible para la necrosis del músculo estriado y es el mejor índice de actividad; la elevación de la CK-MB es factible. Las AST-GOT y la LDH también se elevan; la aldolasa es otra alternativa.
2. *Electromiograma.* Es una de las formas más seguras de confirmar la presencia de una miopatía y distinguirla de una debilidad muscular de origen neural. Los hallazgos más sobresalientes son potenciales miopáticos de duración

breve, unidades policíclicas de baja amplitud en la activación voluntaria y aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas afiladas positivas. En la MCI son frecuentes los potenciales mixtos (unidades polifásicas de duración corta y larga) que indican un proceso crónico con regeneración de las fibras musculares.

3. *Biopsia muscular*. Es el procedimiento más valioso y definitivo para el diagnóstico de la polimiositis y para excluir otras enfermedades neuromusculares. La muestra debe obtenerse siempre de dos músculos (por el salpicado irregular de las lesiones musculares), preferiblemente hipersensibles, de la cintura escapular o pelviana (deltoides, supraespinoso, glúteo o cuádriceps) y guiados por RM. En la DM, la histopatología revela inflamación en el endomisio a predominio perivascular o localizada en los tabiques interfasciculares y alrededor de los fascículos con atrofia perifascicular; vasos sanguíneos con hiperplasia endotelial, trombos de fibrina y obstrucción de capilares. La PM revela inflamación “primaria” con el complejo CD8/MHC-I y ausencia de vacuolas. La MCI presenta inflamación primaria de una miopatía crónica con complejo CD8/MHC-I, fibras vacuoladas con depósitos de amiloide beta y fibras que no captan la citocromoxigenasa;
4. *Biopsia de piel*. Los hallazgos no son específicos y una biopsia normal no descarta la enfermedad, ya que la afectación muscular tampoco es uniforme. Se describe atrofia de la epidermis, dilatación vascular subpapilar y papilar, edema subepidérmico intenso y depósitos de mucina en la dermis superior, además de vacuolización y cuerpos coloides asociados a edema de la dermis, que son muy específicos de dermatomiositis o lupus eritematoso sistémico.
5. *RM (T1)*. Esta técnica permite el estudio funcional de la miopatía al determinar las variaciones en la cantidad de agua de los tejidos y su consumo de energía. Revela sitios de inflamación y edema muscular; sirve para la toma de biopsia, monitorizar el tratamiento y diferenciarla de la miopatía por esteroides.
6. *Exámenes inmunológicos*. Los AAN y anti-Jo1 (*anticuerpos contra la histidil-RNA sintetasa*) están presentes en 15-20% de los pacientes con miopatía inflamatoria. Por su parte, la enfermedad mixta del tejido conectivo presenta títulos muy elevados de AAN, particularmente anticuerpos contra la ribonucleoproteína nuclear (U1-RNPn). La presencia de Anti-p155 y anti-TIF1- está asociada con la malignidad en estas miopatías. Otros exámenes que pueden orientar el diagnóstico son el aumento de la VSG, la proteína C reactiva, el fibrinógeno y la ferritina.

7. *Despistaje de neoplasia oculta.* El cáncer ocurre en el 15% de los pacientes con DM, razón por la que se debe buscar cuando las características del paciente lo sugieran: edad avanzada, síntomas constitucionales, síntomas y signos organoespecíficos de cáncer. Es necesario y prudente el uso de exámenes dirigidos al órgano sospechado; se deben agotar los estudios imagenológicos, incluyendo la PET corporal total. Es prudente hacer la Rx y TC del tórax y abdominopélvica, estudios endoscópicos gastrointestinales, Ca-125, APE y mamografía; sin embargo, la orientación clínica es de gran valor para la solicitar e insistir en algunos estudios.

## TRATAMIENTO

Los objetivos primarios del tratamiento son preservar y, si es posible, mejorar la función muscular, prevenir la atrofia y evitar las contracturas musculares que resultan de la limitada movilidad articular y de la cicatrización fibrótica de los músculos inflamados; esto puede lograrse con medidas generales y terapia farmacológica.

### Medidas generales

1. Reposo físico durante la actividad inflamatoria de la enfermedad
2. Ejercicios con movimientos pasivos durante la fase activa para evitar contracturas; posteriormente se inicia la fisioterapia con movimientos activos y resistencia leve, en cama
3. Calor local para aplacar los espasmos musculares; se debe evitar el calor intenso y los masajes porque intensifican el proceso inflamatorio
4. La dermatosis se puede tratar con fotoprotección, corticoesteroides tópicos, antimaláricos: hidroxicloroquina: 200-400 mg/día VO y, en casos de intolerancia o no respuesta, cloroquina, quinacrina o mepacrina. Otra alternativa son los agentes inmunomoduladores.

**Terapia farmacológica.** Los pacientes con DM responden más que PM a los inmunosupresores y los MIC son refractarios. Una secuencia lógica de los fármacos más usados es prednisona a altas dosis, azatioprina o metotrexato, inmunoglobulina y luego alguna de las siguientes alternativas: rituximab, micofenolato mofetilo, ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimús.

**Corticoesteroides.** Estos son los medicamentos de primera elección y continúan siendo la base del tratamiento. En la enfermedad aguda severa están

indicados los bolos de metilprednisolona a la dosis de 0.5 a 1 g/día EV por 3 a 5 días y continuar luego con prednisona 1 a 2 g/kg/día VO por 3 a 4 semanas, con descenso progresivo; se puede reducir un 5% de la dosis cada 2 semanas; nunca se deben suspender bruscamente. En casos menos severos puede iniciarse de entrada con prednisona a las dosis antes mencionadas e igualmente efectuar su descenso progresivo. Una vez controlada la fase aguda de la enfermedad se puede indicar dosis interdiaria y mínima por tiempo prolongado. Habitualmente se llega a mantener controlado al paciente con dosis entre 10 a 15 mg en días alternos o dosis equivalentes diarias por un lapso total de tres o más meses. Alrededor de un 75% de los pacientes amerita el uso de otras drogas.

**Inmunosupresores.** Se plantea recurrir a los inmunosupresores en caso de resistencia a los corticoesteroides, también para disminuir la dosis de estos, a pesar de obtener una buena respuesta, con el fin de reducir sus efectos secundarios, cuando los intentos de reducir la dosis de corticoesteroides provocan reagudizaciones de la enfermedad o cuando el paciente presenta una enfermedad rápidamente progresiva con debilidad intensa e insuficiencia respiratoria. La preferencia por uno u otro fármaco se basa en la experiencia personal y la relación beneficio/seguridad de estos. Los fármacos más utilizados son azatioprina, metotrexato, rituximab, inmunoglobulina, micofenolato mofetilo, ciclosporina (CsA), ciclofosfamida y tacrolímús.

*Azatioprina.* Generalmente es bien tolerada y requiere de 3 a 6 meses de mantenimiento para producir sus efectos. Se administra a la dosis de 2 a 3 mg/Kg/día VO.

*Metotrexato.* Posee una acción más rápida. Aunque generalmente es bien tolerado, debe considerarse su potencial toxicidad pulmonar (neumonitis) y hepática. Se administra a la dosis de 7.5 mg VO (2.5 mg c/12h) una vez por semana por tres semanas según la respuesta del paciente (su efectividad de logra de 6 a 8 semanas de tratamiento) y posteriormente se aumenta a 2.5 mg semanal hasta un total de 25 mg por semana.

*Agentes biológicos.* Son más indicados cada día, actualmente se está utilizando el anticuerpo monoclonal rituximab en casos severos, en enfermedad que no responde y cuando las alteraciones en piel son predominantes; también el anti-TNF en casos de miositis refractaria.

*Inmunoglobulinas-polivalentes.* Se usan, en un intento de inhibir la cascada del complemento, los linfocitos T y la producción de citoquinas, a la dosis de

1 g/Kg EV por dos días consecutivos a la semana y repetir las veces que sean necesarias.

*Micofenolato de mofetilo.* Es de acción más rápida que la aziatropina. La dosis es de 2.5 a 3 g/día VO dividida en dos dosis.

*Ciclosporina.* Tiene un éxito limitado, hay reportes de buena respuesta en casos de enfermedad refractaria. Se usa a la dosis de 2.5 mg/Kg VO/día.

*Ciclofosfamida.* Tiene éxito limitado y toxicidad considerable, la dosis es de 0.5-1 g/m<sup>2</sup> EV mensual por seis meses.

## REFERENCIAS

- CASTRO, C AND GOURLEY, M. Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012; 4(2): 111-120.
- CHOY EHS, ISENBERG DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Reumatology.* 2002; 41: 7-13.
- DALAKAS, M AND HOHLFELD, R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet.* 2003; 362:971-982.
- DALAKAS MC. REVIEW: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011; 37:226.
- DALAKAS MC. Immunotherapy of myositis: Issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6:129.
- ERIN VERMAAK, NEIL MCHUGH. Current management of dermatomyositis. *International Journal of Clinical Rheumatology.* 2012; 7(2):197-215.
- KATSUYUKI SHINJO S, CARLOS DE SOUZA F, BERTACINI DE MORAES J. Dermatomyositis and polymyositis: from immunopathology to immunotherapy (immunobiologics). *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(1):101-110.
- MARVI, U, CHUNG L, FIORENTINO D. Clinical presentation and evaluation of Dermatomyositis. *Indian J Dermatol.* 2012; 57(5): 375-381.
- NEEDHAM M, MASTAGLIA FL: Inclusion body myositis. Current pathogenic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2007; 6:620.

## OSTEOPOROSIS

*Ramez Constantino Chahin*

*Jorge Cedeño Taborda*

*Edgar Nieto*

### INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad del hueso más frecuente. Una definición simplista sería que es una “resistencia ósea disminuida que aumenta el riesgo de fracturas”. En este concepto se destacan los aspectos básicos que establecen la definición de osteoporosis: masa ósea baja (disminución de la cantidad ósea), deterioro de la microarquitectura ósea (disminución de la calidad ósea) y presencia de fracturas (consecuencia final del proceso de desmineralización ósea).

La enfermedad tiene una amplia distribución mundial con una prevalencia variable en diferentes regiones. A escala mundial, más de 200 millones de personas padecen de osteoporosis, por lo que se considera una verdadera epidemia. Se calcula que en sociedades desarrolladas, la osteoporosis se diagnostica y trata adecuadamente en solo 10-20% de la población. En USA, 24 millones de personas tienen la enfermedad, de las cuales el 80% son mujeres, 14 millones tienen masa ósea baja y 10 millones tienen osteoporosis avanzada. Se calcula que se producen 1.3 millones de fracturas al año y más del 40% de las mujeres presenta algún tipo de fractura cuando alcanza los 70 años. En nuestro país, la incidencia de osteoporosis no está suficientemente establecida. En un estudio de UNILIME-UC se encontró que en la población femenina mayor de 50 años existe una incidencia de osteopenia del 40% y osteoporosis del 25%, y en el grupo etario mayor de 70 años, solo un 10% resultó con masa ósea normal. Según la Fundación Nacional de Osteoporosis, una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres desarrolla osteoporosis, y cerca del 50% de las mujeres mayores de 50 años sufren una fractura relacionada con ese padecimiento. Es importante fomentar los factores que incrementan la densidad ósea durante del adulto, ya que una mayor densidad mineral ósea en la menopausia reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas en el futuro.

***Factores predisponentes a la osteoporosis.*** Los factores que predisponen a la osteoporosis son heredogenéticos (madres con osteoporosis, osteogénesis imperfecta), edad avanzada, género femenino, raza blanca, menor índice de masa corporal o desnutrición (las personas delgadas son más propensas a la osteoporosis, posiblemente porque el tejido adiposo es fuente de estrógenos y el peso supone un estímulo mecánico para el esqueleto), inmovilización prolongada, factores hormonales (menor exposición a los estrógenos, menarquia tardía, menopausia precoz antes de los 45 años de edad, amenorreas por más de 1 año, hipogonadismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, diabetes tipo 1 y déficit de producción de 1,25 dihidroxivitamina D), factores higienodietéticos y estilo de vida (poca ingestión o deficiente absorción intestinal de calcio, escaso ejercicio físico, pues la sobrecarga mecánica favorece la formación de hueso e inhibe la resorción ósea), abuso de sustancias (más de una caja de cigarrillo diaria, alcohol y 4-5 tazas de café al día), enfermedades crónicas (malabsorción intestinal, hepatopatías, artritis reumatoide, mieloma) y tratamientos (corticosteroides, citostáticos, anticonvulsivantes, heparina y rayos X).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pérdida de densidad ósea suele ser gradual y sin manifestaciones clínicas evidentes; sin embargo, uno de los síntomas atribuidos consiste en dolores óseos crónicos incriminados a la presencia de microfracturas. Es notable la pérdida de estatura por compresión de las vértebras, estas disminuyen sus medidas y generan cifosis de la columna dorsal. Se observa disminución de la distancia de la parrilla costal a la pelvis a nivel de la línea axilar media (menos de dos traveses de dedo, o sea < de 4 cm), incapacidad para tocar la pared con el occipital cuando la persona se pone en pie con los talones y la espalda pegadas a la pared y edéntulas (menos de 20 dientes). Sin embargo, la expresión más frecuente y peligrosa de la osteoporosis son las fracturas, generalmente por traumas muy leves o movimientos forzados. Aunque cualquier hueso está expuesto, son más frecuentes columna vertebral, muñeca (cúbito y radio) y cadera (fémur). Debido a que la osteoporosis se relaciona con los síntomas de la menopausia (fogaje facial, diaforesis, parestesias en las manos, sequedad de la vagina, irritación uretral por atrofia genitourinaria, aumento de los niveles de gonadotropinas y reducción de las hormonas esteroideas gonadales), es importante reconocerlos para definir la terapia sustitutiva con estrógenos.

## DIAGNÓSTICO

No existen expresiones bioquímicas que orienten el diagnóstico de la osteoporosis y la radiografía ósea revela alteraciones solo cuando se encuentra en etapas avanzadas, caracterizadas por desmineralización ósea, espacios intervertebrales bicóncavos, vértebras con acentuación de las trabeculaciones verticales y bordes bien definidos (como trazados a lápiz) y adelgazamiento de la corteza de los huesos largos. La única manera confiable de determinar la pérdida de masa ósea es midiendo la densidad mineral ósea (DMO) con la absorciometría por rayos X de energía doble (DXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*), la absorciometría por rayos X por un solo nivel de energía (SXA, *single-energy x-ray absorptiometry*), la tomografía computarizada (TC), el ultrasonido y las pruebas de laboratorio. La biopsia del hueso solo se acepta para hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades óseas de índole maligna.

**Densitometría ósea (DXA).** Es un método no invasivo, muy exacto, que utiliza rayos X de doble energía y baja radiación, capaz de detectar porcentajes relativamente bajos de pérdida ósea. Es el método estándar de oro comúnmente usado para medir la DMO; puede ser *central* (columna y cadera) o *periférica* (antebrazo, dedo y talón); permite definir si hay disminución de la DMO y la ubica en el rango normal, osteopenia u osteoporosis según la clasificación de la OMS; además, permite calcular el riesgo de fractura. En algunas personas, la medición debe hacerse en el radio por la dificultad de evaluar la columna o cadera debido a intervenciones quirúrgicas previas o cualquier otra alteración que impida la correcta interpretación del estudio densitométrico, tal como ocurre en personas obesas y ancianos, en quienes las alteraciones morfológicas de la columna como osteofitos, esclerosis y otros cambios degenerativos, imposibilitan la interpretación adecuada de los resultados. En el hiperparatiroidismo es útil el estudio por DXA del antebrazo, ya que mide predominantemente el hueso cortical, que es el más afectado en esta endocrinopatía. Con la SXA se mide la densidad ósea del talón.

La DMO se mide de preferencia en la columna lumbar y fémur (cuello y trocánter). La densitometría informa dos valores: *T-score*, que es la comparación de la DMO del paciente con una población joven normal, la raza y sexo y, el *Z-score*, que es la comparación de la DMO con una población de la misma edad, también ajustada a la raza y sexo. Este cálculo estadístico permite cuantificar en cuál medida un resultado se aparta de la normalidad y, por tanto, orientar el tratamiento. El resultado debe encontrarse entre 1 *Desviación Standard (DE)* por

arriba o por debajo del promedio y da los puntajes *T* o *Z*; al compararlo con las poblaciones antes mencionadas se observa a cuantas desviaciones estándar se ubica del valor promedio de DMO de esa población y se obtienen los valores o *score T* y *Z*. Cada DE equivale a un 10% menos de DMO en columna y a 12% menos en fémur. Según la OMS, la DMO se clasifica en categorías:

**Normal:** DMO inferior como máximo a 1 DE con respecto a la media de referencia: *T score*= hasta -1 DE. La DMO suele ser de 1000-900 mg por cm<sup>2</sup> de hueso.

**Osteopenia.** Consiste en una masa ósea reducida, la DMO se ubica entre menos una DE y menos dos y media: *T score*: -1 a -2.5 DE. La DMO suele ser de 750-850 mg por cm<sup>2</sup> de hueso.

**Osteoporosis.** La DMO está por debajo de dos y media DE del valor medio de referencia. El *T score*: -2.5 o > DE. La DMO es inferior a 650 mg por cm<sup>2</sup> de hueso. Según las normas de International Society for Clinical Densitometry (ISCD) se considera el diagnóstico de osteoporosis en hombres mayores de 50 años y mujeres postmenopáusicas.

**Osteoporosis severa.** Presenta valores semejantes a la osteoporosis, pero asociada a fracturas ante traumas leves.

**Indicaciones de la densitometría ósea:** edad, mayor de 40 años, osteoporosis aparente en una radiografía simple, menopausia precoz, varones con testosterona baja, hipogonadismo, enfermedad celíaca (intolerancia al gluten), síndromes de malabsorción intestinal, gastrectomías o reducciones gástricas quirúrgicas, hiperparatiroidismo, abuso de alcohol, café, tabaco, mujeres atletas profesionales, enfermedades crónicas (cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, anorexia nerviosa, esclerosis múltiple, EPOC, talasemia), adultos que reciben corticosteroides por más de tres meses (litio, heparina, anticonvulsivantes, inmunosupresores, tamoxifeno), fractura por accidentes triviales, antecedente familiar de fracturas por osteoporosis, especialmente de cadera, en la madre.

**TC.** Mide la diferencia de absorción de los rayos ionizantes por el tejido calcificado, comparada con una referencia mineral, como una solución de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Es una técnica tridimensional que permite determinar la densidad verdadera (masa de tejido óseo por unidad de volumen). Tiene la ventaja de que puede analizar por separado el hueso trabecular y cortical de cualquier región (columna lumbar, cadera, antebrazo y tibia), pero tiene la desventaja de ser más costosa y someter al paciente a una considerable radiación.

**Ultrasonido.** Mide la masa ósea mediante el cálculo de la atenuación de la señal a su paso por el hueso y de la velocidad para cruzarlo. Es útil para estimar básicamente la densidad del hueso trabecular del calcáneo y cuello del fémur; secundariamente, antebrazo, tibia, peroné y falanges proximales. Se usa para la predicción del riesgo de fractura comparable al DEXA; aunque su correlación es baja. Como prueba de tamizaje, el ultrasonido tiene un valor predictivo positivo del 95% y permite evaluar, como método complementario, la osteoporosis y el riesgo de fracturas en mujeres mayores de 70 años como único método, incapacidad para movilizar el paciente (encamados, asilos, ancianatos), tamizaje selectivo en pacientes con factores de riesgo y osteoporosis inducida por corticoesteroides, que mide de preferencia el hueso trabecular del calcáneo.

**Pruebas de laboratorio.** Los marcadores de remodelamiento óseo se hacen para descartar enfermedades secundarias, presencia de tumores óseos y evaluar el patrón de remodelado óseo. Estos son importantes para escoger la terapia, predecir la pérdida de masa ósea y las fracturas y, especialmente, para vigilar la efectividad de la terapia y su adherencia. Existen los marcadores de formación ósea y de resorción ósea, pero apenas disponibles en laboratorios clínicos.

*Marcadores de formación ósea:* fosfatasa alcalina sérica específica del hueso, osteocalcina sérica y el péptido sérico de procolágeno tipo I

*Marcadores de resorción ósea:* N-telopéptido entrecruzado en suero y orina, C-telopéptido entrecruzado en suero y orina, desoxipiridinolina libre total urinaria

## TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la osteoporosis consiste en prevenir básicamente la progresión de la enfermedad, ya que no hay manera de aumentar sustancialmente la masa ósea. La terapia se debe comenzar en las etapas tempranas de la menopausia y por tiempo prolongado; algunos autores consideran que por 10 años y otros hasta los 75 años de edad. Es sumamente importante tomar las medidas preventivas acerca de los factores de riesgo de la población.

**Prevención primaria.** Es conveniente una nutrición y aporte de calcio adecuado, particularmente en la adolescencia y durante el embarazo, ejercicio físico moderado (no catabólico) y control de factores de riesgo (tabaquismo, alcohol y café), medidas estas que deben perdurar toda la vida. Mención aparte merece el uso de terapia de reemplazo hormonal, considerada hoy día una

estrategia de prevención primaria en grupos específicos de la población femenina en etapa postmenopáusica; lamentablemente, es este un tema controversial entre ginecólogos, cirujanos-oncólogos e internistas-endocrinólogos.

**Prevención secundaria.** En esta etapa, el objetivo es el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Parece sensata la utilización de la tecnología diagnóstica mencionada en sujetos con marcados factores de riesgo epidemiológico de manera que el costo-beneficio sea claramente positivo en el enfoque de pacientes de alto riesgo. Se debe individualizar cada caso teniendo en cuenta que el objeto es conseguir una mayor resistencia ósea para disminuir el riesgo de fracturas.

**Prevención terciaria.** El objeto más importante es reducir las complicaciones propias de los pacientes fracturados y tratar de disminuir la reincidencia de fracturas en los huesos osteoporóticos. Estas medidas se concentran principalmente en controlar el microambiente familiar (limitación funcional, necesidad de asistencia física, prevención de caídas, uso de fármacos, déficit sensorial y deterioro nutricional).

Es importante considerar que, independientemente de la etapa de la historia natural de la enfermedad en que se encuentra el paciente, deben seguir operando medidas de prevención primaria y utilización racional de drogas de alto costo y limitado efecto. El objeto del tratamiento farmacológico es aumentar la resistencia del hueso (calidad ósea más densidad mineral ósea), reestructurar la microarquitectura del hueso y equilibrar el proceso de remodelado (formación de hueso nuevo y cambio del deteriorado). Los medicamentos más estudiados y aprobados que han demostrado efectividad se incluyen en los grupos de drogas antirresortivas (anticatabólicas) y las formadoras de hueso (anabólicas).

**Drogas antirresortivas.** Medicamentos que retrasan el adelgazamiento progresivo del hueso, como bifosfonatos (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato), estrógenos, tibolona, calcitonina, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) como raloxifeno, lasofoxifeno y proloxafeno, que tienen propiedades estrogénicas en el hueso, pero que actúan como antagonistas de los receptores estrogénicos de la mama y el endometrio, y los anticuerpos monoclonales (denosumab).

**Drogas formadores de hueso.** Ayudan a reconstruir el esqueleto, como ranelato de estroncio, PTH (teriparatide), vitamina D (calcitriol, alfacalcidol), calcio, esteroides anabolizantes (decanoato de nandrolona) y flúor.

**Bifosfonatos.** Son medicamentos con estudios de eficacia y seguridad considerados de primera línea para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Son sintéticos análogos de los pirofosfatos que se unen con gran avidéz a los cristales de fosfato de calcio de la hidroxiapatita. Tienen la propiedad de disminuir la actividad osteoclástica e inducir su apoptosis y, por consiguiente, la resorción ósea. Además, inhiben la producción de interleuquina-6, estimulan la formación de los precursores de los osteoblastos (incrementan su número y diferenciación) y les permite la liberación de sustancias inhibitoras de los osteoclastos.

Los bifosfonatos tienen entre ellos estructuras moleculares y mecanismos de acción similares, sin embargo, existen importantes diferencias en su potencia y toxicidad. Alendronato y risedronato son de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, especialmente en mujeres mayores de 60 años, y son los más efectivos para inhibir la resorción ósea; los menos potentes son pamidronato, etidronato y clodronato. El tratamiento continuo aumenta progresivamente la masa ósea con disminución del riesgo de fracturas, particularmente el cuello del fémur y aplastamiento de los cuerpos vertebrales. Los efectos colaterales del alendronato son disfagia, gastritis, dispepsia, estreñimiento o diarrea; se debe evitar en el embarazo y la lactancia. Se usa de manera continua, por lo menos durante 3 años, a la dosis de 10 mg VO diarios o 70 mg semanales, con el estómago vacío, en ayunas y preferiblemente al amanecer, con un vaso grande de agua, 30 a 60 minutos antes del desayuno. Risedronato, 5 mg VO diarios o 35 mg semanales; ibandronato, 150 mg VO mensual; zolendronato, 5 mg EV en infusión durante 15 minutos, para tratamiento, una vez al año y para prevención cada dos años. Estos compuestos se han utilizado hasta por 7 años sin observarse eventos adversos serios; actualmente no se sabe hasta cuándo es conveniente mantener la supresión del remodelado óseo con bifosfonatos para lograr una reducción significativa del riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis. Es recomendable asociarlos con el complemento de calcio y vitamina D.

**Estrógenos.** Disminuyen la sensibilidad del osteoclasto a la PTH, con la consiguiente reducción de la resorción ósea; aumentan la masa ósea, lo que hace disminuir en un 40% las fracturas vertebrales y de cadera. La administración de estrógenos, con o sin medroxiprogesterona, mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura en la mujer postmenopáusica, sin embargo, su uso no está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis debido a la evidencia de que los riesgos pueden ser mayores que los beneficios.

**Tibolona.** Es un esteroide sintético perteneciente a un nuevo grupo farmacológico conocido como STEAR (Specific Tisular Estrogenic Activity Regulador) que ha demostrado su capacidad de preservar y aumentar la densidad mineral ósea tanto en la columna lumbar como el fémur proximal. Posee acciones leves androgénicas, estrogénicas y progestacionales, pero sin causar proliferación endometrial o aumento de la densidad mamaria; tiene la ventaja de mejorar los síntomas menopáusicos dependientes de la disminución de estrógenos. Su uso no está aprobado actualmente para el tratamiento de la osteoporosis. La dosis es de 1,25 a 2.5 mg VO diarios.

**Calcitonina.** Es un péptido de origen hormonal hipocalcemiante de 32 aminoácidos producido por las células C de la glándula tiroidea. Al unirse a los osteoclastos inhibe notablemente su acción, lo que contribuye a una disminución de la resorción del hueso. Ha sido sintetizada la calcitonina humana (que no desarrolla anticuerpos), además de la porcina y la de salmón. La calcitonina no es considerada un tratamiento de primera línea para la osteoporosis y ha sido empleada cuando están contraindicados o no tolerados otros medicamentos con eficacia demostrada. Es un analgésico efectivo en caso de aplastamientos vertebrales por osteoporosis. Las indicaciones precisas de la calcitonina son hipercalcemias, enfermedad de Paget, dolores óseos asociados con osteolisis y osteoporosis postmenopáusicas. Los efectos colaterales son náuseas, anorexia, rubor facial, poliuria, escalofríos, efectos locales en el lugar de la inyección, reacciones generalizadas de la piel e hipersensibilidad anafiláctica con taquicardia, hipotensión y colapso, particularmente si se administra por EV. La más fácil de obtener es la calcitonina sintética de salmón, cuya dosis varía entre 50 y 100 UI SC o IM diarias o en días alternos, o por nebulizador nasal, 50 a 100 UI BID, ambos en ciclos de 3 semanas con 3 semanas de descanso. Cuando se usa calcitonina por vía IM se debe emplear una sal de calcio VO a las 4 horas.

**Raloxifeno.** Es un derivado de benzotiofeno que disminuye la resorción y el remodelado óseo, además de reducir la cantidad de osteoclastos y su actividad. Los efectos adversos son calambres, síntomas vasomotores y enfermedad tromboembólica (semejante a los estrógenos). Se indica en la osteopenia y osteoporosis trabecular con o sin fractura, en mujeres postmenopáusicas sin síntomas climatéricos. La dosis es de 60 mg/día VO.

**Lasofoxifeno.** Los efectos son favorables sobre el hueso y secundariamente reducen el colesterol LDL en mujeres postmenopáusicas. La droga es bien tolerada y su administración por tiempo prolongado en dosis de 10 mg VO/día no ha demostrado atipias, hiperplasia o cáncer endometrial.

**Denosumab.** Es un anticuerpo monoclonal diseñado para adherirse a un antígeno denominado RANKL (*Receptor Activator Nuclear kappa Ligand*), que activa los osteoclastos. Al adherirse al RANKL y bloquearlo, reduce la formación, actividad y supervivencia de los osteoclastos, de manera que disminuye la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas. Los efectos colaterales son infecciones, dermatitis e hipocalcemia. La dosis es de 60 mg SC cada 6 meses.

**Ranelato de estroncio.** Inhibe la resorción del hueso y estimula ligeramente la formación ósea. La absorción del medicamento por vía oral disminuye con los alimentos, especialmente los lácteos. Los efectos colaterales más importantes son náuseas, diarrea, cefalea, eczema y aumento del riesgo de tromboembolia venosa. Su uso debe evitarse en pacientes con fenilcetonuria y enfermedad renal grave (<30 ml/min de depuración de creatinina). Disminuye la absorción de quinolonas y tetraciclinas. Se usa a la dosis de 2 g/día VO en la noche.

**Hormona peptídica paratiroidea (Teriparatida).** Es un análogo de la PTH (1-34h PTH) con efecto anabólico sobre el hueso, por lo que aumenta la formación de masa ósea y disminuye la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales. Está indicada en osteoporosis postmenopáusica con alto riesgo de fracturas, hombres con osteoporosis primaria o por hipogonadismo y pacientes que reciben corticosteroides sistémicos por tiempo prolongado. Sus efectos colaterales son leves, como cefalea, mialgias, debilidad, mareos y náuseas. Está contraindicada en pacientes con osteosarcoma, enfermedad de Paget, elevación de la fosfatasa alcalina o historia de radiación esquelética. Se usa a la dosis de 20 µg/día SC por un tiempo máximo de 2 años. Puede asociarse a los bifosfonatos y lamentablemente es muy costosa.

**Vitamina D.** Los análogos de la vitamina D son efectivos para preservar la falla ósea y en la osteoporosis; sin embargo, no deben usarse como tratamiento ordinario de la osteoporosis, a menos que exista una deficiencia demostrada de dicha vitamina (descenso de la 1-25-OH-D), como ocurre en los ancianos que no reciben sol o que el paciente tome medicamentos como difenilhidantoína, fenobarbital, corticosteroides o flúor. La vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) se usa a dosis de 800 UI VO diarias combinada con calcio elemental, 375 mg VO diarios por 12 a 18 meses. El calcitriol (metabolito activo del colecalfiferol) tiene efecto directo sobre las células óseas y reduce la tasa de fracturas, pero puede producir hipercalcemia e hipercalciuria; la dosis es de 0,5 a 1 mcg VO diarios. Los efectos secundarios observados por la vitamina D y sus metabolitos son hipercalcemia e hipercalciuria (0.2-0.4%), por lo que se recomienda un control

sérico periódico; sin embargo, no aumenta el riesgo litiasis urinaria. Se deben usar en osteoporosis asociada a déficit de vitamina D, osteoporosis del adulto joven y sujetos mayores de 60 años con osteoporosis severa.

**Calcio.** El calcio en la niñez facilita el crecimiento y la consolidación del hueso; es determinante en la formación del pico de masa ósea y su mantenimiento previo a la menopausia. Después de que se ha alcanzado la madurez del esqueleto, evita la pérdida del hueso cortical (no el trabecular) y disminuye la pérdida de densidad mineral ósea, por lo cual debe emplearse tanto en la prevención como coadyuvante en todas las terapias de la osteoporosis. Se puede asociar a los bifosfonatos, estrógenos y progesterona. La ingestión de calcio con los alimentos como leche, yogurt, quesos y requesón, es conveniente en personas propensas a padecer osteoporosis. Las sales de calcio mejor toleradas son lactato, gluconato y carbonato (todas igualmente efectivas). Las sales solubles de calcio como el citrato de calcio parecen absorberse mejor y no requieren acidez gástrica. El efecto sobre la resorción ósea es superior si la sal de calcio se toma al acostarse a la dosis de 1 a 1.5 g VO diarios en la noche. En la tabla 97 aparecen los requerimientos diarios de calcio según la edad del individuo.

TABLA 97. DE REQUERIMIENTOS DE CALCIO POR GRUPO ETÁREO

Años de edad leche/día	Calcio (mg/día)	Vasos de
1 a 5	500	1 a 2
6 a 10	800	3
11 a 24	1200-1500	4 a 5
25 a 50	1000	3 a 4
>50	1200	4
Embarazo y lactancia	1200-1500	5

**Esteroides (androgénico) anabolizantes.** Se pueden usar cuando los estrógenos están contraindicados, e inclusive se pueden asociar a ellos. Son agentes antirresortivos y aumentan el calcio total del esqueleto y la masa ósea. Están contraindicados en presencia de cáncer mamario o genital. Producen virilización, retención de sodio, edema, alteraciones de las pruebas hepáticas e ictericia obstructiva. Se usa estanozolol, 10 mg VO diarios, o decanoato de nandrolona, 25 a 50 mg IM cada 4 semanas por 4 a 6 meses, y la testosterona, que mejora la osteoporosis del hombre con hipogonadismo.

**Flúor.** No se debe usar como preventivo de las fracturas porque aumenta la formación del hueso trabecular en extremidades y columna pero reduce la masa cortical. Su indicación más precisa es en la fracturas de las vértebras, pero un tercio de los pacientes no responde. Los efectos colaterales son trastornos gastrointestinales, dolores óseos y artralgias. Está contraindicado en insuficiencia renal, embarazo, osteomalacia y úlcera péptica. La dosis es de 20 a 40 mg VO diarios por 5 años, asociado al calcio y/o la vitamina D.

### LA OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE

La osteoporosis ha incrementado su incidencia en la población masculina y en las últimas décadas. El aumento de la masa ósea en el hombre es similar al de la mujer durante la vida reproductiva y con el avance de la edad pierde un promedio de un 14% de hueso en comparación a 47% en la mujer. La pérdida de masa ósea trabecular es similar en ambos sexos, pero no el hueso cortical, que es menor en el hombre por la menor resorción cortical y mayor formación perióstica. La incidencia de fracturas es mayor en hombres que en mujeres desde los 18 hasta los 50 años de edad, y posteriormente se hacen más frecuentes en mujeres. Por razones aún no muy claras, la incidencia de fracturas de cadera en hombres tiene una tendencia a incrementarse más rápidamente que en las mujeres y la mortalidad en hombres mayores de 75 años es considerablemente más alta que en mujeres. La osteoporosis en el hombre puede ser primaria (46%) y secundaria (54%).

*Osteoporosis primaria.* Se define como osteoporosis idiopática y en ella que no se puede identificar un agente causal bajo criterios clínicos y de laboratorio. Ocurre hasta en un 46% de los hombres que son evaluados por la presencia de fracturas.

*Osteoporosis secundaria.* Ocurre entre un 54 a 77% de los hombres; la causa principal (16-18%) es el uso excesivo de corticoesteroides, que inhiben la síntesis de colágeno por parte de los osteoblastos y reducen los niveles de testosterona circulante. Los estrógenos, particularmente el estradiol, han sido implicados en la patogénesis de la osteoporosis masculina debido a que parte de la testosterona producida se convierte en estradiol por acción la enzima *aromatasa*. El hipogonadismo está asociado a una reducción de la densidad mineral ósea y un aumento de fracturas. El alcoholismo tiene una relación directa con la pérdida ósea y fracturas; además, se asocia el aumento en la incidencia de caídas, traumas, reducción de la actividad osteoblástica, deficiencias nutricionales y cierto grado

de hipogonadismo. El tabaquismo está asociado a un aumento de fracturas vertebrales. La hipercalciuria y/o litiasis renal están relacionadas con reducción de la densidad mineral ósea.

*Papel de los esteroides sexuales.* En el hombre se ha confirmado la relación predominante entre la deficiencia de estrógenos y la pérdida ósea. Es conocida la deficiencia en la expresión de proteínas inducida por los receptores estrogénicos alfa en hombres con osteoporosis primaria. La expresión de los receptores a estrógenos alfa (RE-alfa) y beta (RE-beta) y de receptores andrógenos (RA) en el hueso, es 10 veces menor en las células osteoblásticas y osteoclasticas que en las células del aparato reproductivo. La testosterona cumple un papel importante a través de su acción anabólica para incrementar la masa muscular por ser un sustrato para la conversión a estrógenos por la *5 alfa aromataasa* e incrementar los niveles de 1,25(OH) vitamina D.

## REFERENCIAS

- AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OSTEOPOROSIS IN MEN. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97(6): 1802-1822.
- BORD S, IRELAND D, BEAVAN S, COMPSTON J. The effects of estrogens on Osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*. 2003; 32: 136-41.
- COSMAN F: PARATHYROID HORMON TREATMENT FOR OSTEOPOROSIS: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15: 495.
- CUMMINGS SR ET AL. FREEDOM TRIAL: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med*. 2009; 361: 756.
- CEDEÑO J. Osteoporosis en Hombres. *Osteoporosis Una visión integral*. Copyright Aventis Pharma 2001 p 121-8.
- NELSON H, HANEY E, DANA T, BOUGATSOS C, CHOU R. Screening for Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2010; 153: 99-111.
- POSITION STATEMENT. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position Statement of the North American menopause Society. *Menopause*. 2010; 17 (1).

- 
- TENOVER JL. The androgen-deficient ageing male: Current treatment options. *Rev Urol.* 2003; 5: S22-S28.
- TUCKER KL: Osteoporosis prevention and nutrition. *Current Osteoporos Rep.* 2009; 7: 111.
- WEISINGER JR. Fisiopatología de la osteoporosis. *Osteoporosis Una visión integral.* Copyright Aventis Pharma. 2001 pp 17-26.
- WEISINGER JR. Avances en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis. *Rev. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela.* 2002.



## SÍNDROME VASCULÍTICO

Agustín Caraballo S.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome vasculítico o vasculitis comprende un amplio espectro de enfermedades que tienen como denominador común un proceso inflamatorio, y con frecuencia necrótico, de los vasos sanguíneos (arterias, venas o capilares), de diferente tamaño y localización. Cualquiera que sea la ubicación de la vasculitis, la consecuencia es la obstrucción del vaso con la consiguiente isquemia tisular y disfunción de diferentes órganos, aunque puede haber un daño parenquimatoso no necesariamente relacionado con la vasculitis. Se puede desencadenar por múltiples causas como infecciones, medicamentos y procesos autoinmunes. La vasculitis puede ser *primaria* como manifestación única de la enfermedad, tal como ocurre en la poliarteritis nudosa, o ser *secundaria* a una patología que padece el paciente, como ocurre en las enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide. La patogenia de la vasculitis es compleja; en la mayoría de las enfermedades intervienen procesos inmunológicos con depósitos de complejos inmunes en la pared del vaso. Clásicamente se han descrito dos mecanismos:

En el *primer mecanismo* se produce un aumento de la permeabilidad vascular por aminas vasoactivas de las plaquetas e IgE; luego, se depositan los complejos inmunes (antígeno-anticuerpo) en la pared del vaso, se activa el complemento y finalmente se generan factores quimiotácticos para los polimorfonucleares (PMN). La infiltración de PMN facilita la liberación de enzimas lisosomales (*colagenasa* y *elastasa*) que necrosan la pared del vaso, con la consecuente trombosis, hemorragia y cambios isquémicos de los tejidos.

El *segundo mecanismo* consiste en complejos inmunes que desencadenan la hipersensibilidad retardada y la lesión es mediada por la inmunidad celular. Las citoquinas, como el interferón gamma, activan las células endoteliales de los vasos y pueden expresar las moléculas del antígeno leucocitario humano de la clase II, lo cual

permite a estas células participar en las reacciones inmunitarias como es la interacción con los linfocitos T CD4+; además, las células endoteliales pueden secretar IL-1, que activa los linfocitos T e inicia los procesos inmunitarios en la pared vascular y facilita el acúmulo de monocitos y macrófagos. La activación de los macrófagos genera enzimas lisosomales que causan daño directo de la pared vascular, o bien se transforman en células epitelioideas y en células gigantes multinucleadas integrantes del granuloma típico. Actualmente, la vasculitis se clasifica según el Consenso Internacional Chapel Hill 2012, que intenta agruparla de acuerdo con el tamaño de los vasos comprometidos\*, la seropositividad de los anticuerpos anticitoplásmicos de los neutrófilos (ANCA) y la presencia de complejos inmunes en la pared vascular.

## CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

Consenso Internacional Chapel Hill 2012

1. Vasculitis de vasos grandes\*
  - Arteritis de Takayasu
  - Arteritis de células gigantes
2. Vasculitis de vasos medianos
  - Poliarteritis nudosa
  - Enfermedad de Kawasaki
3. Vasculitis de vasos pequeños
  - a. Vasculitis con inmunoglobulina en la pared vascular ANCA positivo
    - Poliangitis microscópica
    - Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
    - Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)
  - b. Vasculitis asociada a complejos inmunes en la pared vascular
    - Enfermedad antimembrana basal glomerular
    - Vasculitis crioglobulinémica idiopática
    - Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein)
    - Vasculitis urticariana hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)
4. Vasculitis de vasos variables (afecta capilares, arterias y venas de cualquier tamaño)
  - Enfermedad de Behçet
  - Síndrome de Cogan

5. Vasculitis de un solo órgano
  - Angitis leucocitoclástica cutánea
  - Arteritis cutánea
  - Vasculitis primaria del SNC
  - Aortitis aislada
6. Vasculitis asociada a enfermedad sistémica (vasculitis secundaria): vasculitis reumatoide, lúpica, sarcoidosis, policondritis.
7. Vasculitis asociada con etiología probable
  - Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
  - Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
  - Aortitis sifilítica
  - Vasculitis asociada a drogas con inmunocomplejos (hidralazina)
  - Vasculitis asociada a drogas con ANCA positivo
  - Cáncer

\**Vasos grandes*: aorta, sus ramas y venas análogas; *vasos medianos*: arterias y venas viscerales principales y sus ramas iniciales; *vasos pequeños*: arterias intraparenquimatosas (riñones, piel, músculos), arteriolas, capilares, vénulas y venas. Cualquiera que sea el grupo, la vasculitis puede afectar arterias de cualquier tamaño.

La vasculitis comprende una serie de entidades clínicas muchas veces difíciles de incluir en una enfermedad específica; inicialmente puede ser localizada y posteriormente sistémica, con afectación de múltiples órganos. Generalmente, los exámenes de laboratorio, la biopsia y la evolución de la enfermedad ayudan a definir la enfermedad. A continuación se hace una descripción somera de algunas entidades clínicas poco vistas y, seguidamente, las patologías más frecuentes y su tratamiento específico.

**Vasculitis de vasos pequeños asociada a complejos inmunes.** Presenta depósitos de inmunoglobulina y complemento en la pared vascular, predomina en los vasos pequeños y se puede asociar a glomerulonefritis aguda. Esta vasculopatía se asocia frecuentemente a una vasculitis de etiología probable.

**Enfermedad antimembrana basal glomerular.** La vasculitis antimembrana basal del glomérulo presenta autoanticuerpos antimembrana basal que origina glomerulonefritis con necrosis y medias lunas, aunque también pueden comprometer la membrana basal alveolocapilar del pulmón con tos y hemoptisis, propios del síndrome de Goodpasture.

**Vasculitis crioglobulinémica idiopática.** Cursa con depósitos inmunes de crioglobulinas en los vasos pequeños, además de crioglobulinas en el suero; compromete el glomérulo, piel y nervios periféricos. Cuando se descubre la etiología se escribe “asociada a”, por ej., vasculitis crioglobulinémica asociada a hepatitis C.

**Vasculitis urticariana hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q).** Se caracteriza por urticaria, hipocomplementemia y anticuerpos anti-C1q; cursa con glomerulonefritis aguda, artritis, EPOC e inflamación ocular.

**Síndrome de Cogan.** Se caracteriza por lesión inflamatoria ocular (conjuntivitis, queratitis intersticial, uveítis, epiescleritis), enfermedad del oído interno con pérdida de la audición neurosensorial y disfunción vestibular. Las manifestaciones de vasculitis incluyen arteritis de vasos pequeños a grandes, aortitis, aneurisma aórtico y valvulitis (mitral y aórtica). Se debe iniciar el uso de corticoesteroides para evitar la progresión de la enfermedad.

**Vasculitis de un solo órgano.** Afecta las arterias y venas de cualquier tamaño de un solo órgano (unifocal o multifocal) y algunas veces evolucionan a una vasculitis sistémica. El órgano y tamaño del vaso describen la vasculitis, por ej., vasculitis cutánea de pequeños vasos, vasculitis del SNC, vasculitis testicular. Generalmente no tiene expresión en los exámenes de laboratorio. La vasculitis del SNC amerita que no sea una manifestación de vasculitis sistémica, neurosífilis o enfermedad sistémica (LES, sarcoidosis).

**Vasculitis asociada a probable etiología.** Se debe especificar la causa, por ej., poliangeítis microscópica asociada a la hidralazina, poliarteritis nudosa asociada al virus de la hepatitis B, vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C, aortitis asociada a sífilis, vasculitis de la enfermedad del suero asociada a complejos inmunes y vasculitis asociada a cáncer (tumores sólidos, enfermedades linfoproliferativas clon de células B y síndrome mielodisplásico).

#### ARTERITIS DE TAKAYASU

Es una enfermedad frecuente en los países orientales; afecta a mujeres jóvenes y consiste en una oclusión por vasculitis, de grandes arterias, en particular las ramas del arco aórtico, carótidas, renales y viscerales; sin embargo, la angiografía con fluoresceína ha demostrado compromiso hasta de pequeñas arterias (ciliar y retiniana). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad consisten en la asimetría o ausencia de pulsos arteriales, “enfermedad sin

pulso”, tensión arterial diferencial mayor de 10 mm de Hg, claudicación de los miembros, sobre todo los superiores, y presencia de soplos arteriales (subclavia, carótida). Son notables también isquemia cerebral (cefalea, vértigo, trastornos visuales, síncope e infarto cerebral), insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial (más del 50% de los pacientes). Otros síntomas son fiebre, artritis, malestar general, sudoración nocturna, debilidad y mialgias.

Los exámenes revelan VSG acelerada y anemia. El diagnóstico de certeza se hace con la biopsia arterial, pero esta solo se practica cuando se lleva a cabo una cirugía reparadora vascular. Para orientar el diagnóstico se hace un aortografía completa (angio TC y angio RM); mediante estos estudios se puede observar una irregularidad en las paredes de los vasos, estenosis, dilatación postestenótica, formación de aneurismas, oclusión y evidencia de una circulación colateral aumentada. La histopatología revela una panarteritis con infiltrado de células inflamatorias mononucleares y, ocasionalmente, células gigantes. Se suele observar una inflamación granulomatosa en la adventicia que progresa gradualmente hasta afectar toda la pared arterial.

El tratamiento consiste usualmente en prednisona 1 mg/kg/día por 8-12 semanas y luego una disminución progresiva hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10-20 mg/día/VO en una sola toma. En pacientes refractarios o dependientes de altas dosis de corticosteroides se han observado buenos resultados con el uso de metotrexato 25 mg/semanal. En casos seleccionados hay que recurrir a cirugía vascular y angioplastia de los vasos estenosados.

#### ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES (ARTERITIS TEMPORAL)

Es una arteritis de células gigantes que afecta preferentemente al sexo femenino después de los 50 años de edad. Compromete con frecuencia ramas de la arteria carótida, en especial la arteria temporal superficial. Se asocia a la polimialgia reumática y se parece tanto a ella que a veces es difícil diferenciarla. Los síntomas son cefalea intensa de nueva aparición o de características distintas si es que el paciente padece de cefaleas previas, anorexia, pérdida de peso, fiebre, malestar general, fatiga o debilidad, claudicación de la mandíbula para masticar, diaforesis, dolor muscular proximal, trastornos visuales por compromiso de las arterias retinianas (amaurosis fugaz, ceguera y diplopía) y síntomas del SNC como alucinaciones, confusión, vértigo, sordera, síncope, ataxia e infarto cerebral. La arteria temporal se palpa tortuosa, engrosada y dolorosa.

La *polimialgia reumática*, aunque puede ocurrir en forma aislada, en un 50% de los casos se asocia a la arteritis de células gigantes, lo que ha hecho pensar que son cuadros clínicos distintos que se originan de un mismo proceso patológico. No es tan agresiva como la arteritis de células gigantes y produce con menos pérdida de visión, aunque puede complicarse con aneurisma de la aorta. Se caracteriza por dolor y rigidez matutina por más de 30 minutos en la cintura escapular, cadera, cuello y espalda, al menos por 1 mes y en dos de estas áreas. Los exámenes revelan aumento importante de la VSG incluso frecuentemente por encima de 100 mm/hora, anemia normocítica normocromica, trombocitosis. La biopsia de la arteria temporal muestra engrosamiento de la íntima y cambios granulomatosos como infiltración de células mononucleares y células gigantes. La angioTC y angioRM pueden revelar lesiones estenosantes de las arterias grandes.

El tratamiento de la arteritis de células gigantes tiene por finalidad disminuir los síntomas y prevenir la pérdida visual. Se inicia con prednisona a la dosis de 40 a 60 mg VO diarios por 3 a 4 semanas, con reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de 7.5 a 10 mg VO diarios según la respuesta del paciente. Los pacientes con polimialgia reumática responden bien al uso de prednisona a dosis bajas de 10-20 mg/día. Además de la respuesta clínica, la VSG se usa como un indicador para la reducción de la dosis de corticosteroides.

### POLIARTERITIS NUDOSA

La poliarteritis nudosa (PAN) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por una vasculitis necrotizante que afecta las arterias de mediano y pequeño calibre. Se presenta entre la cuarta a quinta década de la vida y ataca de preferencia al sexo masculino en proporción 3:1. Compromete múltiples órganos: riñones, piel, corazón, sistema nervioso central y periférico, músculos, hígado e intestino. Usualmente no afecta el pulmón ni se produce glomerulonefritis. Las manifestaciones clínicas comienzan, como en la mayoría de las vasculitis sistémicas, en forma insidiosa, con síntomas constitucionales, fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, cefalea, mialgias y artralgias. Se pueden palpar nódulos de 0.5 a 1 cm (aneurismas) en el trayecto de las arterias; signos de obstrucción arterial (equimosis, ulceración y gangrena de los dedos de las manos y pies); púrpura vascular palpable, fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis*, sobre todo en las extremidades inferiores; mononeuritis múltiple; exudados y hemorragias retinianas. Puede haber afección genital, testicular, ovárica y dolor en el epidídimo.

Las complicaciones más frecuentes de la PAN son neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, hipertensión arterial, encefalopatía difusa, accidente cerebrovascular, pancreatitis aguda, infarto del miocardio por afectación de las arterias coronarias e infarto intestinal. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia renal, infecciones, insuficiencia cardíaca y hemorragia gastrointestinal.

Los exámenes de laboratorio revelan leucocitosis con neutrofilia, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, VSG acelerada, hipergammaglobulinemia y ANCA negativo. Se debe investigar la presencia del antígeno del virus de la hepatitis B. La biopsia de órganos comprometidos, frecuentemente músculos y nervios de los miembros inferiores (nervio sural), revela una infiltración de polimorfonucleares y células mononucleares de los vasos con necrosis fibrinoide; no hay formación de granulomas. En el riñón se demuestra un compromiso vasculítico de las arterias de mediano calibre que produce infartos renales e hipertensión arterial. Si no hay tejidos fácilmente accesibles para una biopsia, la arteriografía demuestra aneurismas en arterias de mediano y pequeño calibre en la vasculatura renal, hepática y esplácnica y es suficiente para hacer el diagnóstico. El tratamiento es semejante al usado para la granulomatosis con poliangeitis (Wegener).

#### ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki se asocia al **síndrome linfomucocutáneo**. Puede afectar arterias medianas (coronarias) y pequeñas. Es una vasculitis muy poco frecuente en nuestro medio y afecta generalmente a niños menores de 5 años. Al parecer, un microorganismo desencadena el fenómeno de hipersensibilidad. Se caracteriza por fiebre, erupción morbiliforme en tronco y extremidades, linfadenopatías cervicales, enrojecimiento conjuntival, eritema de la cavidad oral, labios y palmas con descamación en la punta de los dedos; la lengua es tan eritematosa que se le llama “lengua en fresa”. La enfermedad puede complicarse con pericarditis, miocarditis, cardiomegalia e insuficiencia coronaria por arteritis con dilatación aneurismática y trombosis. El tratamiento consiste en el inicio precoz de gammaglobulina, 2 g/kg EV a pasar en 12 horas, más aspirina 100 mg/Kg VO repartidos en 4 tomas hasta que desaparezca la fiebre. Los corticosteroides se reservan para los casos que no responden al régimen anterior.

### POLIANGITIS MICROSCÓPICA

Es una vasculitis necrotizante sistémica de vasos pequeños (vénulas, capilares y arteriolas) y ocasionalmente vasos de mediano calibre. Se ha separado de la granulomatosis con poliangeitis (Wegener) y la poliarteritis nudosa clásica por tener características particulares. Histopatológicamente no se observa la formación de granulomas ni depósitos inmunes y se manifiesta como una glomerulonefritis necrotizante focal (rápidamente progresiva) e insuficiencia renal si no es tratada adecuadamente. Con menos frecuencia afecta el pulmón, que se manifiesta clínicamente por hemoptisis debida a hemorragia alveolar; además, pueden ocurrir artralgias, lesiones cutáneas como *livedo reticularis* y púrpura palpable. Esta entidad es una de las causas más frecuente del síndrome riñón-pulmón. En los exámenes de laboratorio destaca la presencia de del anticuerpo anticitoplásmico de los neutrófilos (ANCA), positivos en un 90% de los casos, con un patrón perinuclear o mieloperoxidasa positivo (MPO-ANCA+). El tratamiento es similar a la granulomatosis con poliangeitis (Wegener).

### GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (GRANULOMATOSIS DE WEGENER)

Es una vasculitis caracterizada por la formación de granulomas intra o extravasculares con necrosis de pequeñas arterias y venas. Ataca preferentemente al adulto en la cuarta a quinta década de la vida y a los dos sexos por igual. Afecta el tracto respiratorio superior (95% de los pacientes) e inferior (85-90% de los pacientes), así como los riñones (80% de los pacientes). Cursa con úlceras de la mucosa nasal y perforación del *septum*, sinusitis, otitis media, disminución/pérdida de la audición y trastornos oculares. El compromiso pulmonar puede ser asintomático o expresarse clínicamente con disnea, dolor torácico, tos y hemoptisis. La afección renal se caracteriza por una glomerulonefritis rápidamente progresiva y el desarrollo de una enfermedad renal crónica terminal en pocas semanas si no se administra el tratamiento adecuado. Además, los pacientes pueden presentar nódulos subcutáneos, lesiones ulcerosas y papulares en la piel, manifestaciones oculares tales como conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, proptosis. Otras manifestaciones clínicas comprenden fiebre, artritis, mialgias, pericarditis, miocarditis, inflamación meníngea, neuropatías de pares craneales y mononeuritis múltiple.

Los exámenes de laboratorio revelan VSG acelerada, positividad de los ANCA en el 90% de los casos: antiproteínasa 3 (anti-PR3-ANCA+), hipoxemia,

hematuria, proteinuria, cilindruria, hipergammaglobulinemia (IgA e IgE). La biopsia renal, inicialmente muestra una glomerulonefritis segmentaria y focal, la cual puede evolucionar con formación de medias lunas. La Rx del tórax revela un infiltrado intersticial y lesiones nodulares que frecuentemente se cavitan.

El tratamiento de elección de la granulomatosis con poliangitis debe iniciarse lo más pronto posible debido a su curso fatal con una mortalidad del 85% en el primer año, sobre todo en pacientes con vasculitis severa e insuficiencia renal. Se recomienda el uso de ciclofosfamida: 2 mg/Kg/día VO por el lapso de 3 a 6 meses, asociado a prednisona, 1 mg/kg/día VO durante 4 a 6 semanas, seguido de una disminución gradual y luego, dosis en días alternos por un lapso de 6 a 9 meses. Después del tratamiento de inducción con ciclofosfamida por 3 a 6 meses se recomienda cambiar a otro agente citostático para mantener la remisión, ya sea el metotrexato o azatioprina por un lapso de 2 años, luego del cual se puede intentar su discontinuación progresiva. También se ha propuesto el uso de la ciclofosfamida en infusión EV a la dosis de 15 mg/kg en tres dosis con intervalos de dos semanas y luego cada tres semanas; sin embargo, el porcentaje de recaídas es mayor con esta forma de administración. Para pacientes con una afección grave de un órgano que amenace la vida del paciente se indica la metilprednisolona a la dosis de 1 g EV en bolo diario por tres días, combinado con metotrexato, 25 mg/semanal. El control de los medicamentos citostáticos se hace con el recuento leucocitario para evitar una leucopenia inferior a 3.000 mm<sup>3</sup> y neutropenia menor de 1.000 mm<sup>3</sup>. La ciclofosfamida, además de la supresión de la médula ósea, tiene efectos adversos como cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga y supresión gonadal, asociados a los efectos colaterales de los corticosteroides. Un régimen alterno tan efectivo como ciclofosfamida y corticosteroides es la combinación de rituximab (anticuerpo monoclonal) y corticosteroides; el rituximab a la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semanal durante 4 semanas; sus efectos colaterales severos son reacciones mucocutáneas, reactivación de la hepatitis B e, infrecuentemente, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

#### GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGITIS (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

La edad promedio de inicio es a los 48 años y predomina en las mujeres. Es una enfermedad semejante a la poliarteritis nudosa pero se diferencia de ella por estar precedida de un estado alérgico como asma, rinitis, pólipos nasales o infecciones respiratorias, y básicamente por comprometer el pulmón. Se puede observar arteritis

coronaria y periférica, mononeuritis múltiple y glomerulonefritis. La piel presenta nódulos y púrpura palpable. Los exámenes que ayudan al diagnóstico son una leucocitosis con eosinofilia mayor de 15%, anemia, VSG acelerada y elevación de la IgE. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene ANCA circulante contra *mieloperoxidasa* (MPO). La Rx del tórax muestra un infiltrado intersticial y lesiones nodulares, generalmente migratorias o transitorias. La biopsia es semejante a la PAN, con la diferencia de que hay infiltración de eosinófilos y granulomas perivasculares con células epiteloides y gigantes. Existe un cuadro denominado de imbricamiento o “sobreposición” que comparte las características clínicas de la PAN y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis. El tratamiento es semejante al de la granulomatosis con poliangeitis.

#### VASCULITIS IgA (PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN)

Es un síndrome que se presenta en ambos sexos y a cualquier edad, aun cuando 80% de los casos se presenta en pacientes menores de 20 años. La histopatología revela una vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños provocada por la acción de diversos antígenos mediante una reacción de hipersensibilidad tipo III, por la cual, los complejos inmunes IgA1 y C3 se depositan básicamente en los vasos de la piel, articulaciones, serosa del tubo digestivo y membrana basal del riñón. En dichos órganos se produce una reacción inflamatoria en los vasos sanguíneos con aumento de la permeabilidad vascular. Las principales causas asociadas a esta vasculitis son infecciones bacterianas (*streptococcus beta* hemolítico), alimentos, vacunas, picaduras de insectos y fármacos.

Clínicamente se manifiesta con la triada: erupción cutánea o púrpura palpable en todos los pacientes, artralgia/artritis y dolor abdominal en el 85% y 65% de los casos respectivamente. Un 2-5% puede complicarse con glomerulonefritis aguda o crónica progresiva, indistinguible de la nefropatía IgA (esta última se limita solo al riñón). Los exámenes de laboratorio revelan una leucocitosis leve, recuento plaquetario normal y, en algunos, casos eosinofilia. Elevación de la IgA y complemento sérico normal.

La lesión cutánea consiste en maculopápulas eritematosas (púrpura palpable), en ocasiones pruriginosas, autolimitadas (6-8 semanas), que pueden ir desde lesiones aisladas de unos milímetros hasta la confluencia de ellas. Según la edad del paciente, la erupción posee dos tipos de distribución. En los pacientes pediátricos, las lesiones aparecen principalmente en la región glútea o en el dorso, aunque pueden presentarse en los miembros superiores e inferiores,

tronco, cuello y rara vez en cara. Por el contrario, en los pacientes adultos, la distribución de las lesiones es simétrica y centrípeta; se inician en el dorso de ambos pies, ascienden y en varios días se localizan en tobillos, piernas, muslos y se detienen tanto en la región inguinal como glútea; rara vez llegan al tronco o las extremidades superiores y respetan cuello y cabeza. Cuando se presenta en pacientes encamados, las lesiones se localizan en la región dorsal.

Por tratarse de una vasculitis, estas lesiones desaparecen a la dígítopresión, aunque, la extravasación de glóbulos rojos puede producir posteriormente petequias o pequeñas equimosis que no desaparecen a la presión; finalmente van cambiando de color rojo a café oscuro y ocre hasta desaparecer. En pocas ocasiones por trombosis capilar dejan como secuela pequeñas úlceras que cicatrizan posteriormente.

El tratamiento en la mayoría de los casos es sintomático. Cuando las lesiones cutáneas son extensas y hay afección visceral, especialmente renal y gastrointestinal, se recomienda el uso de metilprednisolona, 500-1.000 mg/EV diarios por tres días, seguido de prednisona, 1 mg/kg/día/VO por el menor tiempo posible según la evolución clínica.

### SINDROME DE BEHÇET

Es una vasculitis de arterias de todos los tamaños, aunque la lesión venosa es la más frecuente. Se produce panarteritis o panflebitis, engrosamiento de la íntima por fibrosis y obstrucción de la luz. La enfermedad afecta con más frecuencia individuos de la tercera década y es dos veces más frecuente en el hombre. Los pacientes cursan con úlceras orales o aftas, las cuales suelen ser extensas, dolorosas, de fondo amarillento, rodeadas de un halo eritematoso y que se resuelven sin dejar cicatriz en menos de tres semanas; tienden a respetar el dorso de la lengua y el paladar duro. Las úlceras genitales se presentan en 75% de los pacientes y asientan en el pene y el escroto en el hombre y en la vulva y vagina en la mujer, son dolorosas y más profundas que las orales y suelen dejar cicatriz. Las lesiones oculares se presentan en 30-70% e incluyen uveítis, iridociclitis, vasculitis retiniana y neuritis óptica que genera ceguera. También pueden observarse lesiones acneiformes en la piel, nódulos, eritema nudoso, tromboflebitis superficial migratoria, trombosis arterial y púrpura palpable, además de artritis de grandes articulaciones, no deformante, oligoarticular y asimétrica. Las complicaciones vasculares son aneurismas arteriales y trombosis

venosa (profunda de los miembros inferiores, vena cava, porta y senos venosos cerebrales). Se describe también meningoencefalitis, déficit motor focal, ataxia, manifestaciones psiquiátricas, ulceraciones en el íleon distal o ciego. Se puede presentar el fenómeno de la patergia, que consiste en la aparición de pápulas o pústulas ante la más mínima erosión de la piel o inyección intradérmica de solución salina.

Los exámenes de laboratorio revelan leucocitosis con desviación a la izquierda, VSG acelerada, inmunocomplejos circulantes. En las etapas avanzadas están presentes en el suero autoanticuerpos contra enolasa alfa de las células endoteliales y anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiae* (ASCA), característicos de la enfermedad de Crohn.

El tratamiento consiste usualmente en prednisona, 1 mg/Kg/día VO, hasta disminuir las manifestaciones clínicas; luego, deben retirarse progresivamente. Para el tratamiento de las úlceras orales y genitales es efectivo el uso de la colchicina en dosis de 1,5-2 mg/día VO. La talidomida, 100 mg/día VO, es también útil para el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas. Para las complicaciones se ha usado la azatioprina (2 mg/kg/día) y metotrexato (25 mg/semanal).

### ANGITIS LEUCOCITOCILÁSTICA CUTÁNEA

Es la forma más común de vasculitis, denominada también vasculitis por hipersensibilidad o vasculitis cutánea idiopática. Afecta de preferencia las arteriolas, capilares y vénulas de la piel, y ocasionalmente se lesionan órganos internos como riñones y tubo digestivo; raramente produce una glomerulonefritis de curso benigno. La biopsia de piel revela un infiltrado de polimorfonucleares en las paredes y alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis; muchos neutrófilos están fragmentados, dando origen al llamado "polvo nuclear", razón por la que se le denomina *vasculitis leucocitoclástica*. Se han encontrado depósitos granulares de IgM, IgG, C3 y complejos antígeno-anticuerpo en los vasos comprometidos, que supone un mecanismo de hipersensibilidad tipo III en la patogénesis de la inflamación vascular. La enfermedad puede ser idiopática (30% se desconoce la causa) o secundaria, precedida de múltiples factores: *medicamentos*: penicilina y betalactámicos, isoniazida, sulfas, AINES, anticonvulsivantes, alopurinol, metildopa, quinolonas, sueros heterólogos, quinidina, procainamida; *antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFa)*. *Microorganismos*: *Streptococcus B-hemolítico* y virus de la hepatitis B.

En esta vasculitis se observa la clásica “púrpura palpable” caracterizada por lesiones que se presentan al mismo tiempo, tienen la misma antigüedad y van desde alteraciones puntiformes hasta varios centímetros de diámetro, que pueden ser pruriginosas y dolorosas, además de pápulas, nódulos, vesículas, ampollas, úlceras y urticaria recurrente crónica, localizadas de preferencia en los miembros inferiores. Además de la manifestación cutánea puede presentarse ocasionalmente fiebre, artralgias y linfadenopatías. Por lo general cede al suspender la noxa y responde al uso de antihistamínicos corrientes y AINES. De no haber respuesta se emplea colchicina a la dosis de 0.5 a 2 mg VO BID o los corticosteroides (prednisona) 1 mg/kg/día, por el tiempo más corto posible según la evolución clínica.

#### REFERENCIAS

- BUMS J, GLODÉ M. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004; 364: 533-544.
- DE GROOT K, HARPER L, JAYNE D, ET AL. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 670-680.
- JENNETTE JC, R. J. FALK RJ, P. A. BACON PA, ET AL. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & rheumatism*. 2013; 65 (1): 1-11.
- MOLLOY ES AND LANGFORD CA VASCULITIS MIMICS. *Current Opinion in Rheumatology*. 2008, 20:29-34.
- RASMUSSEN N. The 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of the vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):16.
- STONE J, MERKEL P, SPIERA R, SEO P, LANGFORD C, ET AL. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232.
- VALERO M, GARCÍA P, ZEA A. Concepto, clasificación y etiopatogenia de las vasculitis. *Medicine*. 2005; 9: 2001-2009.

- WALLER R ET AL. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013; 27: 3-17.
- WATTS R, LANE S, HANSLIK T ET AL. Classification algorithm of vasculitis. *Annals Rheumatic Diseases*, 2007; 66: 222-227.
- YURDAKUL S ET AL: Behcet síndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 38. Wiik A. Drug-induced vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2008, 20:35-39.

## DORSOLUMBALGIAS

*Erik Muñoz*

### INTRODUCCIÓN

Los dolores de espalda (dorsalgias) y de la región lumbar (lumbalgias) son extremadamente frecuentes en la práctica médica, siendo una de las primeras causas de consulta en medicina interna. Esto tiene su explicación por la estructura y funciones de la región dorsolumbar: el raquis, con sus ligamentos que lo estabilizan, discos intervertebrales, músculos, médula espinal y sus envolturas, nervios segmentarios y vasos sanguíneos, aunque en un 80% de los pacientes se desconoce la explicación anatomopatológica del dolor.

La columna vertebral posee una parte anterior, compuesta por los cuerpos vertebrales que soportan el peso del organismo, y una posterior formada por los arcos vertebrales que forman el conducto raquídeo. Los cuerpos vertebrales están separados por medio de los discos intervertebrales, que tienen una porción central denominada núcleo pulposo, rodeada por un anillo fibroso que amortigua las sacudidas que sufre el encéfalo y la médula durante la marcha, los movimientos y los traumas del raquis. La estabilidad de la columna vertebral se debe a la presencia de ligamentos muy fuertes, algunos longitudinales, que unen las vértebras a lo largo de la columna, y otros cruzados y oblicuos entre los segmentos vertebrales. El raquis se articula con la pelvis merced a las articulaciones sacroilíacas reforzadas por poderosos ligamentos y a la caja torácica por las costillas que se articulan con las vértebras dorsales.

Los músculos de la región cérvico-dorso-lumbar están dispuestos en tres planos que permiten un extraordinario sostén y estabilidad de la columna y a la vez le facilitan los variados movimientos de flexión, extensión, rotación e inclinación hacia los lados. Dentro del conducto raquídeo, la médula espinal proyecta los nervios raquídeos que emergen por los agujeros de conjunción para inervar el tronco y las extremidades. Los nervios sensitivos, motores y autónomos para las estructuras de sostén del tronco, extremidades y vísceras abdominales,

se ubican en la región dorsolumbar. Por otra parte, los órganos abdominales y pélvicos se mantienen en posición normal gracias al sostén de los ligamentos suspensores que los unen a la pared anterior del raquis.

Estas consideraciones anatómicas explican el por qué las dorsolumbalgias pueden ser producidas por diversas afecciones que comprometen cualquiera de las estructuras y órganos mencionados. Las dorsalgias puras son poco frecuentes si se comparan con las lumbalgias, puesto que la columna lumbar es la que soporta más carga y posee mayor movimiento.

**Etiopatogenia.** Las causas más comunes de dorsolumbalgias son las afecciones mecánicas y traumáticas de la espalda y región lumbar, como esguinces, distensiones, torsiones y fracturas, consecuencia de levantar objetos pesados, movimientos bruscos, caídas de cierta altura o desaceleraciones bruscas en accidentes de tránsito. Otras causas frecuentes de dorsolumbalgias son osteoartrosis, vicios posturales, contracturas musculares, anomalías congénitas de la columna (alteraciones vertebrales, cifosis, escoliosis y espina bífida), espondilolisis y espondilolistesis, metástasis o cáncer primario de los cuerpos vertebrales, protrusión o hernia de los discos vertebrales lumbares y, finalmente, factores emocionales que pueden originar, agravar y mantener dolores dorsolumbares, particularmente en pacientes con neurosis, ansiedad, depresión e hipocondría.

Por último, en la región dorsolumbar pueden ocurrir los llamados dolores referidos ocasionados por afecciones como neumotórax, dolor coronario, pleuroneumopatías, úlcera péptica, colecistitis, aneurisma disecante de la aorta torácica o abdominal (en esta patología el dolor se irradia a escrotos y piernas), cólico nefrítico, prostatitis, absceso perirrenal, fibromiomas y retroversión uterina. En líneas generales y para los fines prácticos de este capítulo, los dolores más frecuentes se pueden clasificar en dorsalgias puras, dorsolumbalgias, lumbalgias puras, lumbociáticas y ciáticas.

**Dorsalgias puras.** Las más frecuentes son las ocasionadas por osteoartrosis, contracturas musculares, cifosis dorsal, espalda recta, escoliosis, trastornos estáticos de los jóvenes, cifosis juvenil o enfermedad de Scheuermann, disfunción intervertebral segmentaria y los dolores referidos. Además, causas menos frecuentes como artropatías inflamatorias seronegativas (espondilitis anquilosante), tumores, metástasis óseas y abscesos epidurales.

**Dorsolumbalgias.** Se pueden deber a las mismas causas que originan las dorsalgias puras, pero la gran mayoría es por trastornos de la estática debido a

modificaciones funcionales o anatómicas de los ejes de carga de la columna, como ocurre en la hiperlordosis lumbar, la hipercifosis dorsal, la espalda recta y la escoliosis, también por irritación de las ramas sensitivas dorsolumbares (D10 a L1), traumatismos óseos como esguinces, distensiones y torsiones agudas de la columna dorsolumbar, ruptura de los discos intervertebrales y fracturas vertebrales, artritis seronegativas (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter y enfermedad inflamatoria intestinal), artritis hipertrófica y, finalmente, enfermedades destructivas del tipo de las neoplasias, infecciosas (*S. aureus*), osteoporosis, enfermedad de Paget, periartropatía de la cadera, osteoartritis en personas de edad con sobrepeso, lesiones del ligamento longitudinal común posterior y, finalmente, por compromiso de las articulaciones posteriores, otros ligamentos y pequeña musculatura autónoma. Se describirán las causas más trascendentales observadas en la práctica diaria.

***Osteoporosis (microfracturas).*** Es digna de analizar por su alta frecuencia en mujeres a partir de la cuarta edad como consecuencia de menopausia, corticoterapia, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo y enfermedad de Cushing. Se debe a una disminución de la masa ósea que condiciona aplastamientos vertebrales al efectuar movimientos bruscos, caer e, inclusive, hacer movimientos triviales. Afecta particularmente las vértebras dorsales más bajas. El diagnóstico se orienta por la radiología, que revela una reducción homogénea de la densidad ósea, adelgazamiento de la cortical y aplastamientos vertebrales en “cuña”. Las compresiones medulares consecuencia del aplastamiento vertebral son raras, puesto que el muro posterior del raquis permanece intacto. Es importante para el diagnóstico la densitometría ósea. El tratamiento consiste en reposo y ejercicios isométricos de manera sistemática para prevenir la atrofia muscular, AINES, consejos para prevenir futuros aplastamientos vertebrales y caídas, aporte suficiente de calcio y tratamiento farmacológico (ver capítulo de osteoporosis).

***Osteomielitis de la columna (espondilodiscitis).*** Puede ser osteomielitis vertebral, discitis (inflamación del disco intervertebral) y abscesos epidurales producto de siembras bacterianas de procesos infecciosos a distancia. Se debe generalmente a *S. aureus*, gramnegativos y bacilo tuberculoso. Cursa con fiebre, compromiso del estado general, puntos dolorosos sobre las vértebras, leucocitosis y aumento de la VSG. La RM es superior a la gammagrafía ósea para determinar los procesos infecciosos de cuerpos vertebrales, discos y regiones paravertebrales. Una lesión discal acompañada de compromiso vertebral en la RM sugiere infección.

***Espondilitis anquilosante.*** Es una artritis inflamatoria seronegativa (factor reumatoide ausente), crónica y progresiva que compromete la columna en general, las articulaciones sacroilíacas y, en menor grado, las grandes articulaciones de los miembros inferiores y esporádicamente las pequeñas. Es más frecuente en el sexo masculino entre los 18 y 30 años de edad. EL HLA B27 está presente en el 90% de estos pacientes, indicativo de un gen predisponente de esta enfermedad. Los dolores de la columna en general se presentan durante el reposo y las posiciones antálgicas no lo calman. Existe rigidez universal de la columna, especialmente matinal, así como una disminución de la expansión torácica. La Rx de la columna revela en los estados avanzados una forma en “caña de bambú” y signos de sacroileitis (erosiones y esclerosis de la articulación). Puede acompañarse de monoartritis, oligoartritis periférica, sinovitis y entesopatías. Suele haber manifestaciones extraarticulares como uveitis anterior no granulomatosa, amiloidosis renal e insuficiencia aórtica. En esta enfermedad existen muchas probabilidades de invalidez, por lo que el diagnóstico debe ser precoz para una fisioterapia inmediata y tratamiento farmacológico.

**Lumbalgias puras.** Se caracterizan por dolor ubicado especialmente en la región lumbosacra y en el ángulo costovertebral. Se puede deber a las mismas causas que originan las dorsolumbalgias, pero la gran mayoría es por trastornos de la estática ocasionados por modificaciones funcionales o anatómicas de los ejes de carga de la columna, como ocurre en la hiperlordosis lumbar; también por irritación de las ramas sensitivas lumbares (D11 a L1), por compromiso de las articulaciones posteriores con dolores que se irradian a las crestas ilíacas, por anomalías vertebrales congénitas lumbares (espina bífida), por espondilolisis y espondilolistesis (desplazamiento de una vértebra sobre otra, generalmente L5 sobre S1 o L4 sobre L5), traumatismos óseos que ocasionan esguinces, distensiones y torsiones agudas de la columna lumbosacra, ruptura de los discos intervertebrales y fracturas vertebrales; artritis hipertrófica y, finalmente, enfermedades destructivas del tipo de las neoplasias, infecciosas (TBC) y metabólicas (osteoporosis), enfermedad de Paget, periartropatía de la cadera, osteoartritis en personas de edad con sobrepeso, lesiones del ligamento longitudinal común posterior y, por último, al compromiso de las articulaciones posteriores, otros ligamentos y pequeña musculatura autónoma.

***Neoplasias de la columna.*** Se sospecha de ellas en personas mayores de 50 años; las metástasis vertebrales provienen generalmente de la mama, pulmón, tiroides o próstata, aunque pueden ser por mieloma múltiple, leucemias, linfomas

o tumores primarios medulares o extradurales. Cursan con anemia y aumento de la VSG. La RM es más sensible para metástasis de la columna (96%) que la gammagrafía ósea (77%).

**Lumbociáticas y ciáticas.** Se producen dolores intensos agudos o crónicos de la región lumbosacra, con irradiación a los miembros inferiores hasta el talón y el pie, siguiendo un trayecto radicular por lesión de una raíz nerviosa con déficit neurológico sensitivo-motor (parestias, hiper o hiposensibilidad cutánea, alteración de los reflejos osteotendinosos y paresias del miembro afectado). Generalmente es producida por un prolapso discal, estenosis idiopática degenerativa del canal espinal, síndrome de la cola de caballo, reabsorción del disco intervertebral, discitis e hipertensión venosa intravertebral.

**Hernia discal.** La enfermedad se debe a una compresión radicular, generalmente de la región L4 -L5 y L5 S1, que abarca el 95% de los casos y, L2-L4, el 2 al 5%. El dolor se exacerba sentado y alivia al levantarse. El compromiso de las raíces da origen a una sintomatología en particular:

**L2-L4:** dolor y parestesia en la cara posterolateral o anterior del muslo y anterointerna de la pierna.

**L3-L4:** disminución de la fuerza extensión de rodilla por compromiso del músculo cuádriceps y disminución del reflejo rotuliano.

**L4-L5:** ocasiona dolor y parestias que se irradian a la cara posterior del muslo, anterolateral de la pierna y cara interna del pie y dedo gordo. Disminución dorsiflexión del pie y del primer dedo del pie, y los reflejos están conservados.

**L5-S1:** ocasiona dolor y parestesia de cara posterior del muslo y la pierna, región posterolateral del pie y dedos laterales; debilidad para la flexión plantar y los dedos, así como para caminar en la punta de los dedos (por compromiso del músculo peroneo). Hay disminución del reflejo aquiliano y la maniobra de Lasègue es positiva.

**Estenosis del canal raquídeo.** Se producen compresiones de raíces nerviosas como consecuencia de hipertrofia de las facetas articulares del ligamento amarillo. El paciente refiere dolor lumbar y parestias en los miembros inferiores, que empeoran con la extensión del tronco y al caminar (claudicación neurogénica), la cual cede a los 10 o 15 minutos de reposo; igualmente se calma sentarse. Se observa un déficit sensorial por dermatomas, maniobra de Lasègue positiva y debilidad muscular.

**Síndrome de cola de caballo.** Se debe a lesiones plurirradiculares como resultado de un gran esfuerzo con rotación o extensión violenta del tronco o una hernia discal voluminosa de la línea media. Es de instalación súbita y progres con dolor lumbar irradiado a la fosa ilíaca y arco crural, anestesia en “silla de montar” (región perianal y cara interna de los muslos), parestesias y debilidad de ambas piernas, ausencia de reflejos osteotendinosos y trastornos de los esfínteres (retención urinaria). Generalmente es una emergencia neuroquirúrgica, aunque los casos crónicos pueden tratarse electivamente.

## DIAGNÓSTICO

El enfoque inicial de las dorsolumbalgias debe estar orientado a determinar el tiempo de evolución, puesto que el 90% de ellas remite en las primeras 4 semanas después del inicio de la sintomatología. Se puede determinar la duración de la sintomatología según su prolongación en el tiempo: agudo (menos de 6 semanas), subagudo (entre 6 semanas y 3 meses) y crónico (más de 3 meses). Para evaluar un dolor dorsolumbar es importante una adecuada historia clínica: edad, ocupación, antecedente de traumatismo, manifestaciones similares previas, en qué tipo de actividad apareció del dolor, localización, empeoramiento de los síntomas (por el ejercicio y los cambios posturales), alivio, duración, periodicidad, síntomas neurológicos asociados (parestesias, disestesias, hipostesias) y pérdida de control de esfínteres.

Durante el interrogatorio es importante detectar síntomas que sugieran “malignidad” o que pueda estar cursando un proceso neoplásico o infeccioso. Estas son las llamadas “banderas rojas” del dolor dorsolumbar (Tabla 98).

TABLA 98. “BANDERAS ROJAS” DEL DOLOR DORSOLUMBAR

- Edad: < de 20 años o > de 55
- Historia de cáncer
- Pérdida inexplicable de peso
- Factores de riesgo para infección espinal: infección bacteriana reciente como IVU, drogadicción EV, punciones lumbares, acupuntura
- Inmunosupresión (corticoterapia, trasplante o HIV)
- Dolor nocturno severo o que empeora en el supino

El examen físico debe comprender inspección de la columna para buscar deformidades, pruebas exploratorias de movilidad del cuello, raquis y extremidades (flexión, extensión y rotación); determinar alteraciones neurológicas (motoras, sensitivas, sensoriales (micción y defecación) e hiporreflexia osteotendinosa; exploración signos de que sugieran radiculopatía, como la maniobra de Lasègue o Bragard.

Los estudios radiológicos deben indicarse ante un cuadro de dolor persistente (> 1 mes) o empeoramiento de la sintomatología a pesar de un tratamiento apropiado o en presencia de “banderas rojas”. Radiografías simples y dinámicas para evaluar lesiones de la columna (destrucción vertebral, masas, tumores, infecciones de las estructuras paravertebrales, anormalidad de las caras articulares, degeneración discal, espondilosis, espina bífida oculta, sacralización de la quinta lumbar o lumbarización de la primera sacra) y articulaciones sacroilíacas para observar “sacroileitis”, tomografía computarizada para evaluar estructuras óseas (fracturas, atrofia facetaria ) y estrechez del canal medular. La RM es el estudio de elección en patología de columna por permitir la visualización de las estructuras normales y patológicas en ella contenidas (médula espinal, ligamentos, raíces nerviosas, disco intervertebral, grupos musculares); estudios más especializados, electromiografía y conducción nerviosa, que permiten confirmar el compromiso neurológico radicular. La gammagrafía ósea es útil para descartar malignidad o infección en presencia de una radiografía normal.

Los estudios de laboratorio deben incluir hematología básica y reactantes de fase aguda (PCR, VSG) cuando se sospeche de infección y artritis, proteínas séricas para descartar un mieloma, la fosfatasa alcalina se eleva por la actividad osteoblástica en fracturas y metástasis y el antígeno prostático específico (total y libre) para el carcinoma metastásico de la próstata. El PPD es útil para orientar a una tuberculosis, el HLB27 cuando se piensa en una espondilitis anquilosante y el TC para evaluar ruptura de ligamentos y contusiones/contracturas musculares.

## TRATAMIENTO

Cualquiera que sea el diagnóstico, el tratamiento del dolor dorsolumbar leve a severo, con cierto grado de invalidez, incluye medidas generales, farmacológicas y quirúrgicas. El tratamiento de más del 80% de los pacientes con dorsolumbalgias debe ser médico y consiste en reposo en cama, fisioterapia, analgesia y relajantes musculares según el caso.

**Medidas generales**

1. Reposo en cama dura. Se usa cuando el dolor es muy severo, particularmente en las hernias discales protruidas. Se prefiere la posición semirreclinada con almohadas bajo las rodillas y los hombros, y no menos de dos semanas ni más de cuatro. Solo se debe permitir al paciente sentarse para comer e ir al baño
2. Higiene postural adoptar posturas especiales, corregir vicios posturales, efectuar correctamente ciertos trabajos, evitar tacones altos, levantar adecuadamente objetos pesados (doblar las rodilla) y corregir la obesidad
3. Fisioterapia. Terapia sedativa que incluye manejo con frío y calor local o estimulación eléctrica para disminuir el espasmo muscular y calmar el dolor. Higiene postural para el correcto posicionamiento y movilización de la columna. Fortalecimiento del grupo muscular espinal (la natación es muy útil para el dolor lumbar crónico)
4. Inmovilizaciones. En caso de dorsolumbalgias sin indicación quirúrgica es recomendable el uso de corsés y tirantes para aumentar la presión intraabdominal e inmovilizar temporalmente la articulación lumbosacra. En los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis, las fajas y corsés pueden ser de ayuda en los lapsos de enfermedad activa, mientras que en los períodos asintomáticos, el ejercicio dirigido refuerza los músculos y mejora las posibilidades de movimiento
5. Ultrasonido, estimulación neural eléctrica transcutánea y diatermia de onda corta

**Medidas farmacológicas**

1. Analgésicos. Se puede usar cualquiera de los analgésicos comunes: acetaminofen, dipirona o AINES como ibuprofeno o naproxeno, o los nuevos inhibidores preferenciales o selectivos de de la COX<sub>2</sub> (meloxicam, celecoxib, etericoxib, acetamicina). Para casos severos se debe indicar codeína, sola o combinada con analgésicos como acetaminofen y corticoesteroides orales o endovenosos
2. Infiltraciones locales de los puntos dolorosos con lidocaína o novocaína, solas o combinadas con dexametasona o betametasona
3. Relajantes musculares (tiocolchicósido, metocarbamol, tizanidina)

**Medidas quirúrgicas**

1. Estenosis espinal si aparecen signos sugestivos de déficit neurológico

2. Estados severos de espondilolistesis. Se debe recurrir a la fijación quirúrgica del segmento listésico con laminectomía, remoción del disco y fusión en casos graves.
3. Tumores o lesiones óseas que compriman las raíces nerviosas. Se debe indicar irradiación, descompresión quirúrgica y la quimioterapia.
4. Hernias discales con afectación progresiva de nervios sensitivomotores tipo ciática intratable, con maniobra de Lasègue positiva, ausencia de reflejos y compromiso de esfínteres o si persisten estas manifestaciones después de los 4 a 6 meses de tratamiento conservador.
5. Síndrome de la cola de caballo con afectación de esfínteres (retención urinaria), anestesia en silla de montar (región perianal y cara interna de los muslos), parestesias y debilidad de ambas piernas.

## REFERENCIAS

- BAGLEY LJ. Imaging of spinal trauma. *Radiol Clin North Am.* 2006; 44: 1.
- BHANGLE SD, ET AL: Back pain made simple: An approach based on principles and evidence. *Cleve Clin J. Med.* 2009; 76: 393.
- CAVLIER R ET AL. Spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescent: Diagnosis, natural history, and non-surgical management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006; 14:417.
- DEYO RA & EINSTEIN IN. Low Back pain *N Engl J Med.* 2001; 344 (5).
- EHRlich GE, KHALTAEV NG. Low back pain initiative. Geneva: World Health Organization; 1999.
- INSTITUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT HEALTH CARE GUIDELINES. Adult Acute and Subacute low back pain. November 2012. [www.icsi.org](http://www.icsi.org).
- KOES BW, TULDER MW VAN AND THOMAS S. Diagnosis and treatment of low back pain *BM.* 2006; 332; 1430-1434.
- MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS IN POST MENOPAUSAL WOMEN: 2010 Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(1):25-54.
- PEUL WC ET AL. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2245.

SIEPER J ET AL. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: ii1.

WEINSTEIN JN ET AL. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation. The spine patients outcomes research trial (SPORT): A randomized trial. *JAMA.* 2006; 296: 2441.

## REUMATISMO DE TEJIDOS BLANDOS

*Luisa Betancourt de Adarmes  
Yohama Caraballo-Arias*

### INTRODUCCIÓN

El reumatismo de tejidos blandos es una causa frecuente de consultas en medicina interna y reumatología; genera ausentismo laboral y cada vez son más los casos que se declaran como *enfermedad ocupacional*, tanto en países desarrollados como en otros en vías de desarrollo. Generalmente es causado por microtraumas agudos o crónicos, cuya causa habitual es el abuso de movimientos repetitivos y posturas forzadas sobre tendones, entesis y bursas, durante ciertas actividades laborales y recreativas, sin embargo, pueden ser manifestaciones prodrómicas de algunas enfermedades sistémicas, metabólicas e inflamatorias como diabetes mellitus, hipotiroidismo y artritis reumatoide, LES y miopatías inflamatorias. El impacto epidemiológico y las consecuencias socioeconómicas del reumatismo de tejidos blandos son significativos; se estima que su prevalencia varía entre el 3 y el 15% y, obviamente, supera las artritis propiamente dichas (AR, LES). Lamentablemente, los recursos asignados para la investigación y difusión del conocimiento de estas enfermedades son muy escasos; no obstante, el interés de la comunidad médica acerca de estas afecciones es cada vez mayor, hecho que redundará en la calidad de atención de los pacientes con la consecuente disminución de sufrimiento, discapacidad y pérdidas socioeconómicas personales y laborales.

El reumatismo de tejidos blandos también se conoce como trastornos musculoesquelético (TME) y está considerado una de las principales causas de morbilidad en el mundo, muy común y potencialmente discapacitante, pero prevenible. Clínicamente se caracteriza por dolor regional de las extremidades y comprende un amplio número de enfermedades que afectan

músculos, tendones, vainas tendinosas y componentes periarticulares y neurovasculares. Por similitudes clínicas y etiopatogénicas se incluyen algunas neuropatías por atrapamiento (síndrome del túnel del carpo y la neuropatía del nervio axilar), ciertos procesos vasculares como el síndrome del opérculo torácico y los síndromes compartamentales crónicos, además de enfermedades generalizadas como fibromialgia, síndrome miofascial y síndrome de fatiga crónica. Otras enfermedades a tener en cuenta son la polimialgia reumática y las fases iniciales de las enfermedades autoinmunes, que cursan con aumento de la VSG y PCR.

Hoy día se sabe que estos trastornos son de origen multifactorial y la OMS los define como “desórdenes relacionados con el trabajo” que pueden ser causados tanto por exposiciones ocupacionales como no ocupacionales. Sin embargo, casi todos los TME guardan relación con el trabajo, aunque no hayan sido causadas directamente por la actividad laboral; impactan de manera importante en la calidad de vida de los trabajadores y en muchos países son consideradas *enfermedades laborales*. La comprensión sobre las causas de los TME ha progresado en los últimos años en el campo de la epidemiología, biomecánica de la carga, tolerancia de los tejidos, respuesta fisiológica a la carga sobre los tejidos, percepción del dolor, influencias individuales, genéticas, psicosociales y organizacionales, y el papel de las intervenciones médicas primarias y secundarias.

Un error conceptual es la utilización del sufijo “itis”, que indica inflamación como, por ejemplo, en las designaciones “síndromes de tendinitis-bursitis” y “periartritis”, cuando la evidencia histopatológica en diversos síndromes de mano, muñeca, codo, hombro y pie no revela inflamación, sino que se trata de una tendinosis angiofibroblástica. Este proceso, que se repite con pequeñas variaciones en los distintos cuadros, está caracterizado por hiperplasia vascular, desorganización de fibras colágenas, incremento de la sustancia intercelular, hiperplasia miofibroblástica y metaplasia fibrocartilaginosa. Una denominación correcta de estos síndromes sería la sustitución de “itis” por “patía” u “osis”; por ejemplo, tendinosis, tendinopatía o fasciopatía.

En Venezuela se aplica una lista de trastornos músculo-esqueléticos de origen ocupacional publicada en el CIE 10 - 2008 (Tabla 99).

TABLA 99. LISTADO DE TRASTORNOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS OCUPACIONALES APLICADOS EN VENEZUELA

Código 010	CIE 10	TRASTORNOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS
010-01	M54.5	Lumbago no especificado
010-02	M50	Trastorno del disco intervertebral
010-03	G56.0	Síndrome del túnel del carpo
010-04	M70	Trastornos de los tejidos blandos relacionados con el uso excesivo y la presión
010-05	M75	Lesiones de hombro
010-06	M77	Epicondilitis
010-08	M65	Sinovitis y tendinitis
010-09	M50.1	Trastorno del disco cervical con radiculopatía
010-10	M50.8	Otros trastornos del disco cervical
010-11	M51.1	Trastornos del disco lumbar con radiculopatía
010-12	M51.9	Trastornos de los discos intervertebrales no específicos
010-13	M70.1	Bursitis de mano
010-14	M70.2	Bursitis del olécranon
010-15	M70.3	Otras bursitis de codo
010-16	M70.5	Bursitis de la rodilla
010-17	M 70.8	Otros trastornos no especificados de los tejidos blandos relacionados con el uso excesivo y la presión
010-18	M 75.1	Síndrome del manguito rotador
010-19	M 75.5	Bursitis de hombro
010-20	M 75.9	Lesiones de hombro no especificadas

El reumatismo de partes blandas, según el área anatómica y las estructuras comprometidas, se puede agrupar en las siguientes patologías:

**Extremidad superior (manos, carpo, codo, hombro):** dedo en gatillo, tendinopatía de De Quervain, epicondilitis lateral, epicondilitis medial, bursitis olecraneana, síndrome de pinzamiento subacromial, tendinopatía bicipital y síndromes de atrapamiento neural (túnel del carpo y túnel de Guyon).

**Cadera:** síndrome trocantérico

**Rodillas:** síndrome anserino

**Pies:** talalgia plantar, síndrome del túnel del tarso

**Otros síndromes:** doloroso regional complejo, doloroso miofascial y fatiga crónica.

A continuación, y siguiendo una orientación de distal a proximal, se describen los aspectos más relevantes de los síndromes más frecuentes o representativos incluidos dentro de esta enfermedad.

**DEDO EN GATILLO.** El dedo en gatillo (dedo en resorte o tendinopatía flexora digital por atrapamiento), es una tendinopatía por compresión de los tendones flexores digitales de la mano durante su paso por debajo de las poleas flexoras en la cara palmar de las articulaciones metacarpofalángicas. Se debe a la hipertrofia de la vaina fibrosa digital por una lesión angiofibroblástica, generalmente por abuso de labores biomecánicas y en pacientes con diabetes. El diagnóstico es muy sencillo; el dedo se bloquea en flexión y al extenderlo se desbloquea con un chasquido palmar. Debido a que solo el 15% de los pacientes mejora espontáneamente, el dedo engatillado requiere intervención terapéutica. La infiltración local con esteroides de depósito es eficaz en 50% de los casos, después de la primera inyección. Luego de tres semanas, los dedos que no mejoran se pueden reinfiltrar. La liberación quirúrgica cerrada o abierta, es una alternativa cuando falla el manejo médico o estén contraindicados los corticoesteroides.

**TENDINOPATÍA DE De QUERVAIN.** También llamada “tendinopatía estenosante del primer túnel dorsal”. Se produce por compresión mecánica de los tendones que conforman la tabaquera anatómica (extensor corto y abductor largo del pulgar) cuando pasan por el primer compartimiento extensor de la región radial de la muñeca (apófisis estiloides del radio); se produce una lesión angiofibroblástica por el estrés biomecánico (rotación de la muñeca) debido al uso de herramientas manuales, madres noveles o cuidadoras de infantes, por cargarlos con el pulgar extendido. El cuadro clínico es característico, dolor en la cara radial de la muñeca, con importante dificultad para ejecutar acciones como girar la chapa de una puerta, manipular llaves o abrir botellas con tapón de roscas. El signo de Finkelstein despierta dolor de la tabaquera anatómica al apretar el pulgar con los dedos y girar la mano en sentido cubital. La infiltración con esteroides de depósito es el tratamiento de elección. Los raros fracasos al tratamiento médico requieren manejo quirúrgico.

**EPICONDILITIS LATERAL.** Denominada también “codo del tenista” o epicondilalgia, consiste en una tendinopatía angiofibroblástica por sobreuso

de los tendones extensores de la muñeca cercana a su inserción proximal en el epicóndilo lateral; usualmente se autolimita si se reducen los factores causales. Se debe al abuso laboral o deportivo, un leve esfuerzo de carga o extensión con rotación forzada de la muñeca (desyerbar, destronillar). Los pacientes tienen dolor lateral del codo, que se exagera al estrechar la mano al saludar o abrir una puerta; se encuentra un punto hipersensible inmediatamente distal al epicóndilo lateral y la extensión resistida de la muñeca reproduce el dolor. El cuadro es regresivo cuando se deja evolucionar y se evitan esfuerzos mayores; el dolor desaparece espontáneamente en unos meses o en un año; a veces es conveniente poner el codo en reposo con un cabestrillo a 90°. Los AINES pueden ser útiles. La infiltración local es eficaz en la mayoría de los casos.

**EPICONDILITIS MEDIAL.** Denominado “codo del golfista” y “beisbolista”, es una condición paralela a la epicondilitis lateral. La diferencia entre estas condiciones estriba en el hecho de que en la epicondilitis medial, los tendones afectados corresponden al origen de los músculos que efectúan la flexión y pronación de la muñeca (palmar mayor y pronador redondo), por lo que el dolor y disfunción son localizables en la proyección cutánea de la epitróclea y las maniobras de provocación, en los casos dudosos, consisten en la reproducción del dolor durante la flexión y pronación de la muñeca contrarresistencia. Recordemos que un 25-50% de estos pacientes puede tener una neuritis del nervio cubital, caracterizada por dolor exquisito al tacto del nervio en el canal epitrócleo-olecraneano e hipoestesia y parestesia en el lado cubital de la mano. Las medidas terapéuticas son similares a las empleadas en la epicondilitis lateral.

**BURSITIS OLECRANEANA.** Se asocia a la presencia de derrame en la bursa olecraneana, localizada entre la piel y la apófisis olecraneana, en el ápice del codo. Las condiciones desencadenantes frecuentes son los traumatismos crónicos por presión de origen ocupacional y la sinovitis intrabursal por artropatía inflamatoria crónica (artritis reumatoide o gota). La bursitis olecraneana séptica se puede presentar por el acceso de microorganismos a la bursa a través de abrasiones o fisuras cutáneas; el cuadro clínico se caracteriza por fiebre y afectación del estado general. El tratamiento depende fundamentalmente de la etiología; los casos atribuibles a microtraumatismo responden usualmente al drenaje de la bursa, vendaje compresivo y supresión del evento desencadenante. Los casos que aparecen en el contexto de una enfermedad inflamatoria articular o depósito de cristales responden al tratamiento dirigido contra la enfermedad subyacente.

**SÍNDROME DE PINZAMIENTO SUBACROMIAL “TENDINITIS DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES”.** Es uno de los más comunes de los reumatismos de partes blandas y por lo tanto, la causa más frecuente de dolor del hombro. Se debe a la compresión anatómica o dinámica del manguito rotador, constituido por los tendones del supraespinoso, infraespinoso, redondo menor y subescapular, lo cual provoca una lesión angiofibroblástica que en algunos casos progresa a la ruptura tendinosa parcial o completa. El tendón supraespinoso es el más vulnerable, seguido del infraespinoso. El diagnóstico se sospecha por dolor en la región superolateral del hombro, se irradia al deltoides, es recurrente con discapacidad/debilidad para llevar a cabo actividades que implican la abducción y rotación externa del hombro; además, se despierta dolor del hombro al tratar de tocar el omóplato con la mano. El ultrasonido y la RM son útiles para el diagnóstico. El tratamiento incluye AINES y ejercicios pendulares. En casos severos se hace la infiltración subacromial con esteroides por vía lateral. En casos refractarios al manejo médico o en quienes se demuestre compresión anatómica o ruptura tendinosa, la tendencia actual es efectuar procedimientos quirúrgicos descompresivos y fijación con grapas.

**TENDINOPATÍA BICIPITAL.** La tendinopatía bicipital se asocia frecuentemente a la patología del manguito rotador debido a la proximidad anatómica entre estas estructuras. Se presenta con dolor en la cara anterior del hombro a lo largo de la proyección cutánea de la corredera bicipital. En el examen físico se aprecia hipersensibilidad al deslizar el dedo pulgar del examinador sobre el tendón bicipital a su paso por la corredera bicipital. El manejo sigue las guías generales para los síndromes de tejidos blandos: identificar y suprimir o modificar del factor biomecánico desencadenante, AINES, fisioterapia, infiltración con esteroides de depósito y en casos refractarios cirugía ortopédica.

**SÍNDROME TROCANTÉRICO.** Denominado anteriormente bursitis trocantérica, es una tendinopatía por abuso biomecánico de los tendones glúteos en un sitio cercano a su inserción en el trocánter mayor; la RM muestra que en la mayoría de los pacientes, la lesión anatómica es una tendinopatía o desgarro periinsercional del glúteo medio o del menor. Es común hasta un 15% en sujetos de la tercera edad. El paciente típico se queja de dolor en la región peritrocantérica y cara lateral de la cadera durante la marcha y a menudo cuando se acuesta sobre el lado afectado; el dolor se puede irradiar lateralmente hasta la rodilla y en algunos casos llega a la pierna. La maniobra diagnóstica más confiable es la palpación profunda, con la que se encuentra hipersensibilidad

“exquisita” en el ángulo posterior del trocánter mayor. El tratamiento debe incluir la corrección de la anomalía biomecánica, AINES y fisioterapia. Los casos refractarios a estas medidas responden generalmente a la infiltración de esteroides de depósito en la región trocantérica.

**SÍNDROME ANSERINO.** Aún no se ha identificado la estructura anatómica que origina este padecimiento; anteriormente se llamaba “bursitis anserina”, derivada de las estructuras que –se pensaba– eran su ubicación anatómica o tendón del pie anserino (el apelativo anserino denota su similitud con la pata de ganso); este corresponde a la inserción tendinosa de los músculos sartorios, grácil y semitendinoso en la cara medial de la tibia proximal y la bursa subyacente a esta inserción, que separa el tendón del sartorio de los otros dos tendones. Es una causa frecuente y fácilmente tratable de dolor inferomedial de la rodilla y se ha postulado que los síntomas se deben a una entesopatía del pie anserino o también reflejo de procesos patológicos del compartimiento medial de la rodilla como osteoartritis y rupturas o quistes del menisco. Su prevalencia es mayor en mujeres de mediana edad con sobrepeso/obesidad, así como en diabéticos. El ultrasonido no ha demostrado alteraciones en la bursa anserina. El diagnóstico es clínico y el tratamiento inicial incluye control ponderal, AINES y fisioterapia; en casos refractarios se infiltran esteroides de depósito en la zona dolorosa.

**TALALGIA PLANTAR “FASCITIS PLANTAR”.** Es el reumatismo de partes blandas más frecuente de los miembros inferiores y se caracteriza por dolor en la región plantar del talón, específicamente percibido en el centro o en la región inferomedial del calcáneo. La talalgia plantar es relativamente frecuente en corredores recreativos o profesionales que tienen alteraciones biomecánicas con la marcha. En no atletas se puede desarrollar *de novo* o como manifestación de espondiloartropatías o artritis reumatoide. Esta entidad es también conocida erróneamente como fascitis plantar o espolón calcáneo, sin embargo, los estudios de imagen, gammagrafía ósea, ultrasonido o RM han mostrado que en la gran mayoría de pacientes la anomalía corresponde a una fasciopatía angiofibroblástica en la región cercana a la inserción proximal de la fascia plantar. El diagnóstico no impone ningún reto para el clínico; hay dolor subcalcáneo a la presión digital y al apoyar el talón. En fases tempranas hay dolor con los primeros pasos; en casos de evolución prolongada, el dolor es permanente durante la marcha. El diagnóstico se confirma por la hipersensibilidad en la región plantar, en la parte central o inferomedial del talón, particularmente sobre la tuberosidad inferomedial del calcáneo. Aunque su eficacia no se ha demostrado

definitivamente, se utilizan las siguientes medidas para corregir anomalías en la alineación del talón: uso de calzado con tacón elevado, dispositivo ortóticos como “taloneras” y férulas nocturnas para mantener el pie en dorsiflexión y ejercicios de distensión del talón. Los AINES son útiles para el control sintomático. La aplicación de esteroides de depósito por inyección puede ser eficaz cuando las medidas previas han fracasado. Las ondas de choque extracorpóreas son eficaces a corto y largo plazo en sujetos que no han respondido a las medidas terapéuticas anteriores.

### SÍNDROMES CANALICULARES O DE ATRAPAMIENTO NEURAL

Comprenden un conjunto de manifestaciones neurológicas debidas a la irritación mecánica de los nervios por causas reumáticas o no. El nervio se comprime a su paso por el desfiladero osteoligamentario y muscular inextensible o al atravesar una fascia aponeurótica o muscular. El diagnóstico definitivo se establece con la electromiografía.

**SÍNDROME DEL TÚNEL DEL CARPO.** Se trata de una neuropatía por atrapamiento del nervio mediano en el canal del carpo. Hay un claro riesgo ocupacional en actividades que implican el uso repetitivo y actividades contra resistencia de la mano y muñeca, como peluqueras, trabajadores manuales, empaquetadores. Cualquier condición que aumente el volumen del contenido (edema por embarazo, mixedema, amiloidosis) o produzca compresión extrínseca (contenido fibro-óseo-luxación del semilunar o inflamación por necrosis avascular del escafoides), resulta en incremento de la presión en el interior del túnel y compresión del nervio mediano en este sitio inextensible. Las manifestaciones clínicas varían según el estadio de la enfermedad y su etiología. Los pacientes con síndrome del túnel carpiano dinámico presentan parestesias nocturnas y diurnas en la región tenar y dedos pulgar, índice y parte del anular; en estadios avanzados de la enfermedad hay dolor, hipoestesia en el territorio del mediano y por lo general atrofia tenar. Para el diagnóstico es útil el signo de Tinel, que consiste en percutir a nivel de la cara palmar de la muñeca (ocasiona parestesia de uno o varios dedos), y la maniobra de Phalen, que consiste en mantener las muñecas en máxima flexión durante un minuto, y si aparecen parestesias se orienta el diagnóstico. La EMG confirma el compromiso del nervio mediano. El tratamiento debe incluir el manejo general de la enfermedad de base y la supresión o modificación del factor biomecánico desencadenante, además de las medidas locales necesarias para disminuir la presión en el canal del carpo. En pacientes con patología inflamatoria subyacente se indica un

corticoesteroides intramuscular seguido por un curso breve de prednisona oral. El síndrome dinámico se puede tratar con férulas nocturnas en posición neutra. Si las molestias no cesan, se infiltra con esteroides. La recurrencia después de una tercera infiltración sin respuesta a un curso corto de manejo fisioterápico, es indicativo de cirugía descompresiva y la primera elección cuando el síndrome es de origen ocupacional.

**SÍNDROME DEL TÚNEL DE GUYON.** Este túnel se encuentra por delante del ligamento anular del carpo y por dentro del pisiforme (canal de Guyon). Se produce una compresión del nervio cubital a ese nivel, lo que ocasiona alteraciones sensitivas de la parte cubital de la mano y parestesias en la región cubital del cuarto y quinto dedo.

**SÍNDROME DEL TÚNEL CRURAL.** Se produce una compresión del nervio femorocutáneo por un desdoblamiento fibroso del arco crural cerca de su inserción en la espina ilíaca anterosuperior. Ocasiona una neuralgia parestésica con disestesia en raqueta de la cara anterior y externa del muslo.

**SÍNDROME DEL TÚNEL DEL TARSO.** Ocurre una compresión del nervio tibial posterior y sus ramas en el canal del tarso, justo por detrás del maléolo interno, debido a traumatismos, esguinces, fracturas del tobillo, compresiones, artritis o tenosinovitis. Hay edema, dolor y parestesias con “sensación de quemadura” en el tobillo, la planta del pie y los dedos, que se exacerban al caminar. A veces se produce un déficit sensitivo y paresia de la flexión plantar de los dedos. El signo de Tinel es positivo cuando se percute la parte posterior del maléolo interno.

**SÍNDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEJO (SDRC).** El SDRC se divide en I y II; el SDRC I, anteriormente llamado *distrofia simpática refleja*, y el SDRC II, o *causalgia*, el cual se debe al compromiso de un nervio periférico y cuyas molestias se centran particularmente en la distribución anatómica de ese nervio.

**Síndrome doloroso regional complejo I.** Es el más frecuente de estos síndromes y se debe a un trastorno vasomotor neurovegetativo observado en muchas condiciones: fracturas de extremidades, infarto cardíaco y ACV. Se caracteriza fundamentalmente por anodinia (percepción dolorosa con cualquier estímulo) e hiperpatía (dolor exagerado a un estímulo poco doloroso). Afecta cualquier parte de la extremidad; se puede ver desde un hombro doloroso simple hasta su anquilosis completa y el lado contralateral se puede afectar en un 25%. Este síndrome puede evolucionar en tres fases.

*Fase I.* Ocurre de semanas a meses después del evento desencadenante y se caracteriza por dolor intenso de la extremidad afectada, es difuso, espontáneo, de carácter urente, pulsátil o sordo; concomitantemente se produce edema que deforma la mano, inclusive la región periarticular, con calor, sudoración y crecimiento del vello.

*Fase II.* Ocurre 3 a 6 meses de la lesión inicial; la piel se vuelve fina, rosada, brillante y fría; se puede detectar diferencia de temperatura al compararlo con el lado sano.

*Fase III.* Se presenta de 6 a 12 meses del accidente; la piel y el tejido celular subcutáneo se observan atróficas con piel seca, contracturas irreversibles en flexión, rigidez articular, contractura de Dupuytren, mano en garra, alteración de los movimientos del hombro, codo y mano, y hay osteopenia en la radiografía. El tratamiento consiste en movilización precoz después del accidente, AINES, esteroides orales, calcioantagonistas y moduladores neuropáticos (pregabalina, carbamazepina, amitriptilina). Algunos pacientes requieren inmovilización con férulas de ser necesario, así como corticoesteroides locales a dosis bajas.

**SÍNDROME DOLOROSO MIOFASCIAL.** Es la causa más común de dolores musculoesqueléticos y está asociado frecuentemente a posturas inadecuadas y contracción estática prolongada, como leer o trabajar frente a computadoras. Se caracteriza por dolor localizado en un área muscular con una distribución típica; el músculo afectado es de una consistencia firme, tenso, indurado y con "sensación de cuerda". El área o sitio del dolor se llama "punto de gatillo" y el dolor es referido desde estos puntos hacia áreas definidas a distancia. Si el punto es localizado con certeza y se inyecta un anestésico local, seguido de estiramiento pasivo, el dolor puede desaparecer. Los puntos son hiperirritables, dolorosos a la presión y pueden producir fenómenos autonómicos, respuesta de tipo "salto" dirigida a un sitio específico, generalmente a cierta distancia del punto inicial. El dolor es sordo, también profundo y el paciente puede describir el movimiento, la actividad o posición que lo origina. Los puntos se localizan frecuentemente en la cintura escapular, con dolor referido al cuello, hombros, brazos y parte superior de la espalda. También se encuentra en los músculos de la cabeza, la región suboccipital y el cuello, lo cual origina cefaleas atípicas. Los puntos de gatillo en las regiones lumbosacras y músculos glúteos causan a menudo síndromes que remedan un dolor del nervio ciático.

El tratamiento consiste en inactivar el punto de gatillo (xilocaína al 1%, 1 a 2 ml), seguido de estiramiento del músculo por un minuto; también se puede colocar un *spray* de fluorimetano en el sitio doloroso. Además, se deben

eliminar los factores perpetuantes (malas posturas y movimientos repetitivos). También se ha usado con buenos resultados la electropuntura y la digitopresión, complementados con medios físicos, ejercicio, masajes, estiramientos, educación postural y apoyo emocional.

**SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA.** Es un síndrome de etiología incierta y curso autolimitado que afecta dos veces más al sexo femenino entre los 25 y 45 años de edad. Aunque no existe una etiología demostrada se han incriminado causas virales, inmunológicas y hormonales. El paciente, por lo general, recuerda el comienzo, relativamente rápido, posterior a un proceso infeccioso agudo viral o estrés; queda con debilidad, agotamiento insoportable, febrícula, depresión y ansiedad. Los criterios clínicos se enumeran a continuación:

1. Fatiga persistente que no se alivia con el reposo, limitando las actividades profesionales, sociales y personales del individuo.
2. Cuatro o más de los siguientes síntomas, que persisten por más de 6 meses, son déficit de la concentración y memoria, cefalea, dolor de garganta, linfadenopatías dolorosas, artralgias, mialgias, insomnio y sueño no reparador. El diagnóstico del síndrome de fatiga crónica es esencialmente clínico; los exámenes de laboratorio, generalmente se usan para excluir otras enfermedades como las autoinmunes, el hipotiroidismo, la mononucleosis infecciosa y las enfermedades psiquiátricas. El tratamiento consiste en atender seriamente las quejas del paciente, explicarle que se conoce la enfermedad, que dura varias semanas y que puede repercutir en su trabajo, ambiente social y familiar. Calmar los síntomas con AINES para dolores, antihistamínicos y descongestionantes para las manifestaciones rinofaríngeas y antidepressivos no sedantes para la depresión. Pequeñas o leves mejorías son fundamentales para la recuperación del paciente. Se debe evitar alcohol, cigarrillo, café y hacer ejercicios moderados.

## REFERENCIAS

- ÁLVAREZ-NEMEGYEI J Y CANOSO JJ. Nombre y clasificación de los reumatismos de tejidos blandos. *Reumatol Clin.* 2007; 3(4):151-2.
- AVELLANEDA-FERNÁNDEZ A, PÉREZ-MARTÍN ÁLVARO, IZQUIERDO-MARTÍNEZ ET AL. Chronic fatigue Syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry.* 2009; 9 (Suppl I): S1.

- CANOSO JJ, ÁLVAREZ J. Reumatismo de partes blandas. En: Alarcon-Segovia D, Molina J, editores. Tratado Hispanoamericano de Reumatología. 1ª ed. Bogotá: Nomos; 2006.
- DEMERS-LAVELLE E, LAVELLE W, SMITH H. Myofascial Trigger Points. *Anesthesiology Clin.* 2007; 25:841-851.
- Guía de Atención Integral Basada en la Evidencia para Desórdenes Musculo-esqueléticos (DME) relacionados con Movimientos Repetitivos de Miembros Superiores (Síndrome de Túnel Carpiano, Epicondilitis y Enfermedad de De Quervain (GATI- DME)
- ECHENZURÍA L, FERNÁNDEZ M, RÍSQUEZ A, RODRÍGUEZ ALFONSO. Temas de epidemiología y salud pública Tomo II. Capítulo: Trastornos músculo-esqueléticos de origen ocupacional. 1º ed., Venezuela: EBUC; 2013. p. 745-764.
- GOFF J, CRAWFORD R. Diagnosis and Treatment of Plantar Fasciitis. *AFP.* 2011; 84(6):676-682.
- REID S, CHALDER T, CLEARE A ET AL. Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Evidence* 2011; 05:1101-1156.
- SO HO AND MAN-LUNG YIP R. Management of Common Soft Tissue Rheumatism. *Hong Kong Bull Rheum Dis.* 2009; 9:50-56
- TOSTI RICK, ILYAS, ASIF. Acute Carpal Tunnel Syndrome. *Orthop Clin N Am.* 2012; 43:459-465.
- VÉLEZ H, ROJAS W, BORRERO J Y COLABORADORES. Fundamentos de Medicina. Reumatología. Capítulo 36 y 62. Reumatismo de Tejidos blandos. 7ª edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Colombia. 2012.

## FIBROMIALGIA

*Luisa Betancourt de Adarmes*

### INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es una forma de reumatismo no articular caracterizado por “múltiples puntos dolorosos”, mialgias generalizadas que causan con cierta incapacidad. Resaltan sentimientos de “infelicidad crónica” con gran necesidad de afecto y simpatía. Constituye la causa más común de dolor crónico musculoesquelético generalizado. No es una enfermedad degenerativa o amenazante de la vida, y tampoco existe evidencia de artritis, debilidad muscular o trastornos neurológicos. Fue reconocida como enfermedad por la OMS en el año 1992 y se tipifica en el CIE-10 con el código M79.0. No existen pruebas de laboratorio ni imagenológicas para hacer el diagnóstico, razón por la que es una enfermedad de exclusión.

La mayoría de los pacientes pertenece al sexo femenino, entre los 25 y 50 años de edad, con una frecuencia de 4 por 100 mujeres y 1 por 200 hombres; afecta 2 a 4% la población en general. De los pacientes afectados, 80-90% son mujeres en edad productiva. Cerca del 20% de la consulta de los reumatólogos y hasta 10% de los internistas está ocupada por esta enfermedad y es el segundo trastorno más común observado por los reumatólogos (después de la artrosis). La enfermedad se estima que afecta a más de 5 millones de estadounidenses (2 a 5% de la población adulta).

Aunque la etiología es incierta, análisis fisiopatológicos sugieren que la fibromialgia es una enfermedad dolorosa que compromete varios mecanismos como la sensibilización central, la supresión de las vías inhibitoras descendentes y alteraciones en la liberación de neurotransmisores, factores que actúan como desencadenantes en pacientes predispuestos. En muchos casos, las alteraciones emocionales y psiquiátricas pueden afectar y modular el procesamiento del dolor y aumentar la severidad de la enfermedad.

La fibromialgia es de comienzo insidioso, frecuentemente desencadenada por traumas físicos, psíquicos o infecciones virales; el dolor dura mucho tiempo a pesar de múltiples tratamientos, la remisión completa ocurre en un 25% y las recaídas son frecuentes. Alrededor de un 26% de los pacientes es deprimido con antecedentes familiares de depresiones mayores; sin embargo, es importante aclarar que los síntomas de la fibromialgia no pertenecen a somatizaciones o historia conversiva. Se asocia a otras enfermedades como síndrome de intestino irritable (50 a 80%), cefalea tensional, migraña y síndrome de fatiga crónica. Es muy importante excluir de entrada patologías orgánicas que angustian al paciente, como osteoartritis, enfermedades autoinmunes, artritis reactiva, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante e hipotiroidismo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una buena historia clínica y excelente examen musculoesquelético definen la enfermedad en cerca de un 80% de los pacientes. Recordemos que el estudio histopatológico de los músculos no revela procesos inflamatorios o inmunes, no existen exámenes de laboratorio que orienten el diagnóstico de la enfermedad y las pruebas de laboratorio para enfermedades inmunológicas o inflamatorias son normales. La fibromialgia se caracteriza por dolores musculoesqueléticos generalizados, fatiga, trastornos del sueño, síntomas afectivos/cognitivos y somáticos.

**Dolor.** Es el síntoma que centra la vida del paciente; puede comenzar en la nuca, hombros y columna dorsolumbar (más del 80% de los pacientes tienen dolor en estos sitios); luego, se extiende por todo el cuerpo. El paciente tiene dificultad para señalar el sitio exacto del dolor, si es articular o muscular. Expresa frecuentemente “me duele todo el cuerpo”, “es desparramado”, “quemante”, “urente” o “punzante”, y corresponde a la inserción ósea de ciertos tendones y algunos músculos. Hay sensaciones parestésicas de las extremidades que simulan una polineuropatía y la piel es dolorosa al tacto ligero. El dolor empeora con la tensión física y emocional, la mala calidad del sueño y los cambios climáticos.

**Fatiga.** La sensación de cansancio es un síntoma fundamental en estos pacientes. Se puede manifestar en forma de crisis de agotamiento de uno o dos días de duración o, más frecuentemente continuo, y por lo general no mejora con el sueño ni el reposo. Existe una sensación de debilidad muscular con el ejercicio o las actividades mínimas, que remedian una polimiositis.

**Trastornos del sueño.** La alteración del sueño constituye otro síntoma cardinal de la enfermedad. Puede preceder al dolor y se suele correlacionar con la intensidad del síndrome. Se caracteriza por afectación, tanto de la conciliación como de su mantenimiento y despertares frecuentes, hechos que determinan su carácter poco o no reparador.

**Trastornos afectivos y cognitivos.** Están presentes en la mayoría de estos pacientes, primeramente ansiedad, depresión, inestabilidad emocional e intolerancia al estrés, y después, déficit de la memoria reciente, alteraciones en la atención y concentración.

**Síntomas somáticos.** Ver síntomas somáticos en el SS Score (Parte 2).

*American College of Rheumatology (ACR)*, en el año 1990 estableció los criterios de clasificación de la fibromialgia según los puntos dolorosos, hipersensibilidad a la presión y distribución (extensa y simétrica). Debe haber dolor importante, al menos en 11 de 18 puntos de hipersensibilidad, de ubicación bilateral, bien definido y por más de 3 meses. La palpación digital se hace con una fuerza aproximada de 4 Kg/cm<sup>2</sup>, que equivale a la palidez del lecho ungueal del examinador; se debe deslizar el dedo para precisar mejor el punto. Los puntos y ubicación son:

1. Occipucio: inserción de los músculos occipitales
2. Cervicales bajos: por detrás del tercio inferior del músculo esternocleidomastoideo, que corresponde a la cara anterior de los espacios intertransversos a nivel de C5-C7
3. Trapecios: parte media del borde superior
4. Supraespinosos: en el extremo interno de la espina del omóplato
5. Segunda costilla: en la cara anterior de la segunda articulación condrocostal
6. Epicóndilos: dos centímetros por debajo de los epicóndilos laterales (externos).
7. Glúteos: en el cuadrante superoexterno de las nalgas
8. Trocánter mayor: por detrás de la prominencia trocantérea
9. Rodillas: cara interna, por encima de la línea articular

En el año 2010, la ACR estableció nuevos criterios para el diagnóstico de fibromialgia debido a que un 25% de los pacientes no satisfacía los criterios de clasificación del año 1990; con esta nueva definición se clasifica correctamente

el 88% de los casos. Las variables diagnósticas más importantes son el Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index o WPI) y el Índice de Gravedad de Síntomas ( Symptom Severity Score o SS Score), parte 1, que incluye la fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos y, parte 2 que evalúa los síntomas somáticos.

**WPI.** Se anota el número de áreas dolorosas que el paciente refiere durante la última semana (ver puntos arriba). El valor oscila entre 0 y 18.

**SS Score (Parte 1):** fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos. Para cada uno de los tres síntomas indicados el SS Score se suma la gravedad de ellos durante la pasada semana. La puntuación final debe oscilar entre 0 y 9 puntos con base en la siguiente escala:

- 0 = Sin problemas
- 1= Leve, casi siempre leve o intermitente
- 2= Moderado. Produce problemas considerables, casi siempre presentes
- 3= Grave. Es persistente, continua y con gran compromiso de la calidad de vida

**SS Score (Parte 2):** síntomas somáticos. Se debe indagar la existencia de problemas de comprensión o memoria, cefalea, mareos, intolerancia al ortostatismo y a los cambios de temperatura, visión borrosa, sequedad de ojos, tinnitus, ansiedad, depresión, fatiga/agotamiento, manifestaciones musculares (dolor, debilidad, contracturas, rigidez a predominio matutino, sensación subjetiva de tumefacción, entumecimiento y hormigueo), dolor torácico, pérdida o cambios en el gusto, boca seca, aftas orales, anorexia, náuseas, vómitos, acidez gástrica, dolor epigástrico, cólicos abdominales, estreñimiento, diarrea, caída del cabello, intolerancia al sol, hiperhidrosis, prurito, erupciones, urticaria, equimosis frecuentes, hipersensibilidad sensorial, fenómeno de Raynaud, respiración entrecortada, palpitaciones sibilancias, dismenorrea, micciones frecuentes y dolorosas y espasmos vesicales. Se enfatiza en que estas manifestaciones empeoran con el estrés, frío, ansiedad y exceso de actividades. Los síntomas somáticos se cuantifican de la siguiente manera:

- 0= Asintomático (0 síntomas)
- 1= Pocos síntomas (entre 1 y 10)
- 2= Un número moderado de síntomas (entre 11 y 24)
- 3= Un gran acúmulo de síntomas (25 o más)

---

Síntomas	Puntuación
0	0
1 y 10	1
11 y 24	2
25 o más	3

Se cuenta el número de síntomas marcados por el paciente, que equivale a una puntuación y se anotan; la suma de la puntuación de la SS-Parte 2 está entre 0 y 3. Se suma de la puntuación SS-Parte 1+ SS-Parte 2 y se comprueba que la puntuación total se encuentre entre 0 y 12 puntos.

Un paciente cumple criterios diagnósticos para fibromialgia si están presentes las siguientes tres condiciones:

1. Índice de dolor generalizado (WPI)  $\geq 7$  e índice de gravedad de síntomas (SS Score)  $\geq 5$  o (WPI entre 3-6 y SS Score  $\geq 9$ )
2. Los síntomas han estado presentes, en un estado similar, durante los últimos tres meses
3. El enfermo no tiene otra patología que pueda explicar el dolor

## TRATAMIENTO

Hasta el momento no se dispone de un tratamiento curativo que controle totalmente la sintomatología o modifique de forma sustancial la evolución natural de la fibromialgia. Se debe insistir al paciente en que es una enfermedad frecuente, tratable, no orgánica, no incapacitante, estrechamente relacionada con el estrés de la vida diaria, y que la cooperación a un cambio de conducta cotidiana es sumamente importante para la recuperación de sus dolencias. Los principales objetivos del tratamiento son controlar el dolor, mejorar la calidad de vida y la funcionalidad del paciente a través de una estrategia terapéutica multidisciplinaria e individualizada que combine el tratamiento farmacológico y no farmacológico sobre aspectos físicos, cognitivos, comportamiento y educación de la enfermedad (1A).

**Tratamiento no farmacológico.** Los objetivos del tratamiento de la fibromialgia son aliviar el dolor, incrementar el sueño reparador y mejorar la actividad física a través de una reducción de los síntomas asociados. No se dispone de suficientes estudios para recomendar una terapéutica alternativa como: homeopatía, acupuntura, Tai Chi y quiropraxia.

**Educación e información al paciente.** Constituyen una piedra angular y debe ser el primer paso en el abordaje terapéutico de todo paciente con fibromialgia (1C). Se debe dar una información adecuada y expresada en un lenguaje claro, sencillo y empático, además de dar charlas educativas sobre el diagnóstico, pronóstico y terapia de la enfermedad.

**Ejercicio físico.** Es uno de los pilares básicos del tratamiento de la fibromialgia (1A). El ejercicio aeróbico, en cualquiera de sus modalidades, ha mostrado un efecto beneficioso por sí mismo. Mejora la sensación global de bienestar, la función física y el dolor.

**Tratamiento psicológico.** Su objetivo es controlar los aspectos emocionales, cognitivos, conductuales y sociales que pueden precipitar o agravar la enfermedad. La terapia cognitivo-conductual es la intervención psicológica que ha demostrado más eficacia en esta enfermedad, especialmente si se combina con un programa de ejercicio físico aeróbico (1A).

**Medidas generales.** Incluyen aspectos laborales, fisioterapia y psicoterapia.

*Laborales y actividad física:* ajustar la altura de la silla al escritorio, usar un soporte en la cabeza (cabecera de apoyo) e iniciar lenta y progresivamente ejercicios aeróbicos: caminatas, bicicleta o natación, 20 a 30 minutos 3 a 4 veces por semana.

*Fisioterapia:* masajes profundos, estiramiento muscular, aplicación de calor local, empleo de anestésicos tópicos y estimulación eléctrica. Se puede permitir a algunos pacientes la acupuntura y quiropráctica.

*Control del estrés.* Se usa la terapia de relajación, biorretroalimentación, programas conductuales, hipnoterapia e identificar los factores angustiantes del paciente para ayudarle a enfrentarlos.

**Tratamiento farmacológico.** Actualmente hay tres medicamentos aprobados por la FDA: pregabalina, 75 a 300 mg VO OD HS y dos antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina: duloxetina a la dosis de 30-60 mg VO en el día, y milnacipram, 50 mg VO BID. El uso de tramadol, solo o combinado con paracetamol, es útil para el control del dolor con mejoría de la calidad de vida de estos pacientes (1B). Seguidamente se describen los medicamentos tradicionalmente usados con excelentes resultados.

1. Antidepresivos. Mejoran el sueño y la depresión. Los antidepresivos tricíclicos se deben emplear a dosis bajas y a la hora del sueño, como la amitriptilina, 25 mg VO HS. También se han empleado otros antidepresivos como fluoxetina (20 mg VO AM), duloxetina (30-60 mg VO HS), milnacipran (50 mg VO BID), moclobemida y pirlindole, que además de su efecto antidepresivo reducen el dolor y mejoran la funcionalidad.
2. Alprazolam: 0.5 a 2 mg VO HS, o diazepam, para controlar la ansiedad y el insomnio
3. Analgésicos sedantes como el tramadol más acetaminofen
4. Otros para reducir el dolor: pregabalina, tropisetron y pramipexole.

## REFERENCIAS

- BELLATO E, MARINI E, CASTOLDI F ET AL. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Research and Treatment*. 2012. doi:10.1155/2012/426130.
- CARVILLE SF, ARENDT-NIELSEN S, BLIDDAL H, ET AL. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Reum Dis*. 2007. doi:10.1136/ard.2007.071522.
- CLAUW J, LESLEY M, ARNOLD M. D., BILL, H. & MCCARBERG, M. D. The Science of Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(9): 907-911.
- CHAVES D. Actualización en Fibromialgia. *Asociación Costarricense de Medicina Forense - ASOCOMEFO*. 2013; 30 (1): 1409-0015.
- ESCOLAR-MARTIN JM Y DURÁN-BARBOSA R. Fisiopatología de la fibromialgia: alteraciones a nivel cerebral y muscular. *Fisioterapia*. 2011;33(4):173-182.
- JAHAN, FIRDOS, NANJIKSHMIRA, QIDWAIWARIS, QASIMRIZWAN. Fibromyalgia Syndrome: An Overview of Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Oman Medical Journal*. 2012; 27(3):192-195.
- REVUELTA-EVRARD E, SEGURA-ESCOBAR E, TEVAR JP. Depresión, ansiedad y fibromialgia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010; 17(7):326-332
- SÁNCHEZ-SENDÍN, CALDERÓN-MORENO DM, GARCÍA-LEONI ME, PALAZUELOS-MOLINERO V. Dolores musculoesqueléticos. *Radiculopatías*.

Afectación de partes blandas. Artritis aguda. *Medicine*. 2011; 10(89): 6023-40.

VÉLEZ H, ROJAS W, BORRERO J Y COLABORADORES. *Fundamentos de Medicina. Reumatología. Capítulo 62; Reumatismo de Tejidos blandos.* 7ª edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Colombia. 2012.

WOLFE F, CLAUW D, FITZCHARLES MA ET AL. *Arthritis Care & Research*. 2010; 62 (5): 600–610.

WOLFE F, CLAUW D, FITZCHARLES MA ET AL. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*. 2010; 62(5):600-610.

## HIPERURICEMIA Y GOTA

*Alberto Noguera*

### INTRODUCCIÓN

La hiperuricemia es la elevación del ácido úrico en la sangre por encima de 7 mg/dl por causas que incrementan la producción de urato o que disminuyen su excreción renal. La hiperuricemia mantenida en el tiempo puede ser asintomática o inducir a la gota articular, inducir la formación de tofos gotosos en tejidos no articulares, llevar a la enfermedad renal crónica o producir un daño del endotelio vascular.

La *gota articular* se manifiesta por ataques de artritis gotosa aguda o por artropatía tofácea crónica. Se estima que la gota articular aparece en 3 de cada 1000 personas, la mayoría hombres de mediana edad y en menor proporción mujeres postmenopáusicas. La frecuencia de la artritis gotosa fue 3,79% en los primeros 1.879 pacientes atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de Mérida. La artritis gotosa aguda es dolorosa, autolimitada, con tendencia a repetir y se produce por inflamación sinovial intensa desencadenada por los cristales de urato monosódico depositados recientemente en la membrana sinovial por efecto de la hiperuricemia. Por su parte, la artropatía tofácea crónica se debe a la formación de tofos en la articulación y alrededor de ella, con una deformación dura de la articulación y por lo general no dolorosa. Los tofos son nódulos granulomatosos que envuelven los depósitos de cristales de urato monosódico y crecen lentamente por la aposición de nuevos cristales. En el enfermo con hiperuricemia y gota se debe tener especial cuidado con la comorbilidad asociada (diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y tabaquismo) debido a que la suma de ellos aumenta la morbilidad y mortalidad por accidente cerebro vascular e infarto del miocardio.

## CAUSAS DE HIPERURICEMIA

### A. Hiperuricemia por aumento de la producción de uratos

- Primaria (mutaciones enzimáticas): Deficiencia de HPRT\*; aumento de PRPP\*\*
- Nutricional: exceso de purinas (cerveza, vísceras), fructosa
- Enfermedades: linfoproliferativas, mieloproliferativas, policitemia
- Medicamentos: citostáticos, vitamina B<sub>12</sub>
- Misceláneas: Obesidad, etanol, psoriasis, hipertrigliceridemia

### B. Hiperuricemia por disminución de la excreción renal de uratos

- Primaria: Polimorfismos gen SLC2A9 y URAT-1
- Sustancias y fármacos: alcohol, ciclosporina, tiazidas, furosemida y otros diuréticos del asa, etambutol, pirazinamida, aspirina a dosis bajas, levodopa, ácido nicotínico
- Renal: hipertensión arterial nefrótica, poliquistosis renal, enfermedad renal crónica de cualquier etiología
- Metabólicas y endocrinas: deshidratación, acidosis láctica, cetosis, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo
- Misceláneas: Obesidad, sarcoidosis, toxemia del embarazo

\*HPRT (enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa)

\*\*PRPP (enzima fosforribosilpirofosfato sintetasa).

## HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

La hiperuricemia asintomática es un hallazgo de laboratorio frecuente. La mayoría son portadores sanos y puede haber estado presente, de por vida, sin manifestaciones de enfermedad; sin embargo, una minoría desarrolla gota. La incidencia anual de artritis gotosa en 2.046 hombres inicialmente sanos, seguidos durante 15 años, fue de 4,9% con más de 9 mg/dl de ácido úrico en comparación con 0,5% y ácido úrico entre 7,0 y 8,9 mg/dl, y 0,1% con ácido úrico menor de 7,0 mg/dl. Además, la incidencia acumulada de artritis gotosa a los 5 años fue del 22% con ácido úrico mayor de 9 mg/dl y dicha incidencia fue tres veces mayor en pacientes con hipertensión arterial. Otros riesgos de los portadores de hiperuricemia sostenida (asintomáticos o gotosos) son las enfermedades cardiovasculares y renal crónica. Para establecer el diagnóstico de la fase subclínica de la artritis gotosa es prudente buscar periódicamente

signos ecográficos de inflamación sinovial incipiente, asintomática y que no es detectada por examen físico.

### ARTRITIS GOTOSA AGUDA

La artritis gotosa aguda es una sinovitis de comienzo brusco debida a la respuesta inflamatoria que se produce en la sinovial ante la precipitación reciente de cristales de urato monosódico. El *inflamasona*, un complejo multiproteico esencial en los mecanismos naturales de la defensa inmune, reconoce a los cristales como “cuerpos extraños peligrosos” y responde con inflamación intensa, en la cual participa la *interleuquina-1*. Hay factores que favorecen la precipitación de los cristales en la sinovial, como infecciones, traumatismos, etilismo, cirugía y cambio brusco de la dosis de alopurinol. Más de dos tercios de los casos de ataques agudos de gota se localizan en una articulación de la extremidad inferior, con mayor frecuencia en la primera articulación metatarsfalángica, donde es conocida como podagra. Con menos frecuencia se comprometen las articulaciones mediotarsianas, tobillo o rodilla y raramente las bolsas serosas preaquiliana o prerrotuliana. El ataque agudo se produce en la articulación donde se precipitan los cristales, donde no se puedan disolver por la menor temperatura en ese sitio del cuerpo; ello explica la mayor frecuencia de localización de la gota en las articulaciones de los miembros inferiores. El ataque agudo se manifiesta por dolor intenso, rubor e impotencia funcional de la articulación comprometida; fiebre y malestar general asociado a leucocitosis, aumento de la VSG y de la proteína C reactiva. Es frecuente que el ácido úrico sanguíneo esté normal o bajo. La artritis gotosa aguda se autolimita y su evolución natural dura días o pocas semanas. El primer ataque de artritis gotosa aguda suele ser monoarticular (podagra) y los siguientes mono o poliarticular y pueden comprometer el carpo, codo u otras articulaciones. No hay factores predictores de la frecuencia, intensidad y localización de los nuevos ataques de artritis gotosa aguda.

El diagnóstico clínico de la artritis gotosa se ratifica con el hallazgo en el líquido sinovial de cristales en forma de agujas con birrefringencia negativa, dentro y fuera de los leucocitos, estos observados mediante el microscopio de luz polarizada. Este hallazgo en el líquido sinovial es relevante para diferenciar la artritis gotosa inicial de otras artritis de comienzo reciente, entre ellas la reumatoide, psoriática, infecciosa, reactiva, lúpica, artritis periférica de una espondiloartropatía o las artritis autolimitadas de reciente comienzo en el

síndrome de fiebre periódica asociada a criopirinas. El tratamiento de la artritis gotosa aguda incluye los siguientes medicamentos.

**Antiinflamatorios no esteroides (AINEs).** Los AINEs, al inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) bloquean la síntesis de prostaciclina y, por tanto, los mecanismos inflamatorios. Se indican lo antes posible combinados si es necesario con otros analgésicos potentes y se mantienen hasta que desaparezca la artritis. Se puede indicar un AINE clásico (ketoprofeno, naproxeno, ibuprofeno, diclofenac) o un AINE selectivo inhibidor de la COX-2 (meloxicam, celecoxib, parecoxib o etoricoxib).

**Colchicina.** La colchicina tiene contraindicaciones gastrointestinales, hepáticas y renales y su uso se dificulta por la poca disponibilidad. Se administra a la dosis es de 0,5 a 1 mg VO cada 2 horas hasta obtener la mejoría del dolor y la flogosis o la aparición de vómito, diarrea o dolor abdominal (no sobrepasar la dosis máxima de 8 mg). Se administrar con una infusión de 1 o 2 mg disueltos en solución salina isotónica EV lentamente y repetirlo a las 6 horas si es necesario.

**Corticosteroides.** Se puede usar por vía oral, parenteral o intraarticular.

**Anakinra.** Es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la *interleuquina 1*. Forma parte de los fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la artritis reumatoide. La dosis es de 100 mg/día SC durante 3 días consecutivos.

**Canakinumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano antiinterleuquina-1beta, con una vida media de 28 días. La dosis es de 90 a 150 mg SC.

Mientras dure la inflamación no se debe dar alopurinol por el peligro de exacerbar un ataque agudo, pero si el paciente lo está recibiendo se debe mantener la dosis previa al ataque. El reposo en cama o sillón y el hielo local, deben durar el tiempo necesario.

## ARTRITIS CRÓNICA TOFÁCEA

Se produce por formación de tofos gotosos en las articulaciones y alrededor de ellas. Los tofos articulares son más frecuentes después de varios ataques sucesivos de artritis gotosa aguda, aunque en raras ocasiones, los tofos representan la primera manifestación clínica de la gota. Los tofos son formaciones nodulares de depósitos de cristales de urato monosódico rodeados por una cubierta granulomatosa; crecen lentamente por la adición de nuevos cristales mientras se mantenga la hiperuricemia, y cuando alcanzan cierto tamaño

se hacen visibles y palpables; pueden deformar la articulación y erosionar el hueso y cartílago articular. El estudio anatomopatológico del tofo gotoso revela la existencia de agujas birrefringentes dentro de un granuloma de cuerpo extraño, y el estudio químico confirma que las agujas son cristales de urato. Los objetivos terapéuticos en la gota tofácea crónica incluyen la normalización de la uricemia, la disolución de los cristales y la reducción del tamaño de los tofos.

### TOFOS EXTRARTICULARES

Los tofos gotosos se pueden formar en cualquier parte del cuerpo donde se hayan depositado los cristales por una hiperuricemia mantenida, excepto en el SNC debido a que el ácido úrico no atraviesa la barrera hematoencefálica. Las localizaciones más frecuentes son el tejido celular subcutáneo de las manos, pies y codos, lóbulo de la oreja, bolsa serosa olecraniana, aquiliana o prerotulina. Se han hallado tofos gotosos en el riñón, miocardio, aorta, lengua, laringe y ojos. Los tofos subcutáneos tienen forma nodular, tamaño variable y consistencia dura y la piel que los recubre es lisa, brillante y amarillenta. Los tofos no duelen ni dan síntomas, a no ser que se inflamen, rompan, ulceren o, compriman un nervio periférico. La compresión del nervio mediano por un tofo carpiano puede producir un síndrome del túnel del carpo. En estos casos, si los tofos no se disuelven por efecto del tratamiento hipouricemiante, se debe recurrir a la cirugía.

### HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

La hiperuricemia mantenida puede conducir en algunas personas a enfermedad renal crónica e insuficiencia renal terminal. La precipitación de cristales de urato monosódico en los túbulos y en el intersticio renal puede desencadenar mecanismos patogénicos como aumento de la presión preglomerular, alteraciones del endotelio de la arteriola aferente o esclerosis de los glomérulos. Lo grave de esta patología es que puede transcurrir silenciosamente, por lo que en la actualidad, la tendencia es el tratamiento de la hiperuricemia como única forma de oponerse al daño renal. La formación de cálculos de ácido úrico, por precipitación de sus cristales en los cálices y pelvis del riñón, se puede manifestar por ataques de cólico renal; la pielonefritis es una complicación de la nefrolitiasis. La sobreproducción de ácido úrico en la crisis blástica de la leucemia aguda o en la destrucción de células y liberación de purinas por uso de citostáticos, favorece la precipitación brusca de gran cantidad

de cristales de ácido úrico en los túbulos renales y conductos colectores, que pueden ocasionar una insuficiencia renal aguda reversible. La deshidratación e hiperaciduria favorecen la precipitación de los cristales. Los pacientes que han sufrido cólicos renales o han expulsado cálculos de ácido úrico deben ser tratados con alopurinol, líquidos abundantes (dos litros diarios) y alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico. En los primeros meses del tratamiento debe administrarse colchicina o indometacina para prevenir un ataque agudo de gota.

### TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA

El tratamiento de la hiperuricemia comienza por la educación del paciente; se debe dar información acerca de los riesgos de la enfermedad, cambios de estilo de vida y control de las comorbilidades, tales como:

1. Riesgos de la hiperuricemia mantenida sobre las articulaciones, el riñón y la integridad de la placa ateromatosa
2. Costos, beneficios y efectos adversos del tratamiento hipouricemiante de por vida
3. Necesidad de reducir la uricemia por debajo de 6 mg/dl para garantizar mejores resultados
4. Tratamiento de las comorbilidades, si existen, como obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo
5. Reducción de la ingesta de alimentos ricos en purinas: sardinas, truchas, anchoas, pescados de carne oscura, mariscos, arenques ahumados, carnes rojas, tocineta, vísceras.

**Alopurinol.** Este fármaco es eficaz, bien tolerado y accesible al costo. Reduce las concentraciones de ácido úrico en la sangre por bloqueo de la enzima *xantina oxidasa* y otras de la vía metabólica de las purinas. El esquema progresivo de la dosis comienza con 100 mg/día VO y aumentos de 100 mg cada 2 semanas hasta llegar a 300 mg/día, o dosis mayores para lograr la reducción de la uricemia por debajo de 6 mg/dl; no es aconsejable dosis mayores de 600 mg/día.

**Febuxostat.** Este fármaco inhibe intensamente la *xantina oxidasa* y disminuye las concentraciones sanguíneas de ácido úrico; a diferencia del alopurinol, no inhibe otras enzimas de las vías metabólicas de las purinas y

pirimidinas. El febuxostat se debe considerar en el paciente que no pueda recibir alopurinol por contraindicaciones, ineficacia o efectos adversos graves o antes de intentar la desensibilización al alopurinol; asimismo se debe considerar su utilización en enfermos con insuficiencia renal y antes de administrar fármacos uricosúricos (probenecid, sulpinpirazona) para el tratamiento y prevención de la nefrolitiasis por cálculos de ácido úrico. La dosis es de 40 a 80 mg/día VO.

**Probenecid.** Favorece la excreción de ácido úrico por el riñón (efecto uricosúrico), por lo que es ineficaz en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se usa en pacientes con las siguientes condiciones: hiperuricemia atribuida a escasa eliminación de ácido úrico (< de 800 mg en 24 horas), con una dieta normal, depuración de creatinina > de 80 ml/min y ausencia de nefrolitiasis por ácido úrico por la tendencia del probenecid a producir cálculos por este ácido. El probenecid aumenta los niveles plasmáticos de la indometacina y la sulfinpirazona, y su acción uricosúrica es antagonizada por los salicilatos. Los efectos colaterales son ataque agudo de gota, litiasis renal, erupciones cutáneas y problemas gastrointestinales; está contraindicado en la úlcera péptica. La dosis inicial es de 250 mg VO BID por cuatro semanas; luego, se aumenta progresivamente, si es necesario, hasta 3 g diarios divididos en 3 tomas, por tiempo indefinido. El paciente debe tomar suficiente cantidad de líquido para mantener una diuresis diaria de 2 litros y alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio.

**Sulfinpirazona.** Es un uricosúrico más potente que el probenecid, por el que puede sustituirse; inhibe la reabsorción tubular de ácido úrico. La sulfinpirazona potencia la acción de las sulfas y los hipoglicemiantes orales (sulfonilureas) y sus efectos uricosúricos son neutralizados por los salicilatos; además, tiene efecto antiagregante y produce irritación gástrica. La dosis es de 50 mg VO BID por cuatro semanas; si no hay respuesta se puede aumentar hasta 400 mg VO en dos o tres tomas diarias.

**Pegloticasa.** Es la primera *uricasa* recombinante conjugada con polietilenglicol que se ha desarrollado para el tratamiento preventivo de la gota. Actúa por degradación del ácido úrico a alantoína. Representa una alternativa hipouricemiente en enfermos con gota que no responden al alopurinol ni al febuxostat. El efecto hipouricemiente comienza meses después de la primera dosis, por lo que en ese tiempo se recomienda la colchicina para prevenir ataques de artritis gotosa aguda. Los anticuerpos antipegloticasa reducen la eficacia. La dosis es de 8 mg quincenal o mensual, mediante infusión endovenosa lenta y bajo vigilancia médica, por la posibilidad de reacción anafiláctica.

**Inhibidores de la interleuquina 1 (anakinra, canakinumab, rinolacept).**

El uso de terapia biológica con anticuerpos monoclonales antiinterleuquina1 es una alternativa terapéutica a considerar en pacientes con gota que no pueden recibir, no toleren o no responden al alopurinol, febuxostat u uricosúricos. El rinolacept subcutáneo está aprobado en niños con síndromes de fiebre periódica asociada a criopirinas y se ha ensayado en pacientes con gota poliarticular refractaria a los tratamientos convencionales. Lo mismo ocurre con el canakinumab. Se deben esperar los resultados de los estudios de investigación que se adelantan con inhibidores de la interleuquina para el tratamiento y la prevención de la gota.

El tratamiento a largo plazo de la hiperuricemia tiene objetivos preventivos: impedir la repetición de ataques de artritis gotosa aguda, evitar la formación de tofos, favorecer la disolución de estos y prevenir la aparición de nuevos depósitos de cristales de urato monosódico en los tejidos del cuerpo, en especial el intersticio renal y la placa ateromatosa. Los mejores resultados hipouricemiantes en los últimos años se han conseguido con el alopurinol y la esperanza a futuro se cifra en el febuxostat. En Reumatología se han obtenido resultados prometedores en enfermos con gota refractaria a los tratamientos convencionales, en los cuales se han ensayado la pegloticasa y los anticuerpos monoclonales.

**Cirugía.** Se emplea en caso de tofos voluminosos periarticulares con la finalidad de acelerar la recuperación mecánica y funcional. Cuando el paciente va a ser intervenido debe recibir, tres días antes y tres días después de la cirugía, colchicina, 2 mg VO diarios, o en su defecto indometacina para evitar un ataque agudo de gota. En caso de intolerancia gástrica puede administrarse la colchicina EV y la indometacina por vía rectal, siempre asociados a protectores gástricos

**REFERENCIAS**

A SO DMM, SHAMIM T CANAKINUMAB (ACZ885) vs. triamcinolone acetone for treatment of acute flares and prevention of recurrent flares in gouty arthritis patients refractory to or contraindicated to NSAIDs and/or colchicine. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:LB4.

BURNS CM, WORTMANN RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011; 377(9760): 165-177.

- DI VITORIO G, NOGUERA A, ROSAS A, QUINTERO M, BETANCOURT L. Actitud Terapéutica ante la Hiperuricemia y la Gota. Bol de la Soc de Intern y Resid. HULA, año 2 Vol 2 - No 1, Mérida, 1984
- doi:10.3265/Nefrologia Suplemento Extraordinario.pre 2012.Mar.114 <http://www.revistanefrologia.com>
- NOGUERA, A: Frecuencia de Enfermedades Reumáticas en la consulta externa de la Unidad de Reumatología, Hospital Universitario, Mérida. En: "Lupus Eritematoso Sistémico", página 39 (Alberto Noguera, Editorial Quintero, Mérida). Consejo de Publicaciones ULA, 1994.
- PÉREZ-RUIZ F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 2:ii9-ii14).
- SHAH A, KEENAN RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(2):118-124).
- TERKELTAUB R, SUNDY JS, SCHUMACHER HR, MURPHY F, BOOKBINDER S, BIEDERMANN S, ET AL. The interleukin 1inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1613-1617.
- WRIGHT SA, FILIPPUCCI E, McVEIGH C, GREY A, McCARRON M, GRASSI W, ET AL. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):859-864.



## ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

*Antonio Franco Useche  
Hildebrando Romero S.*

### INTRODUCCIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad consisten en una activación exagerada del sistema de la coagulación y cumple un rol importante en la patogénesis del tromboembolismo venoso (TEV) y, en menor proporción, en la trombosis arterial, ya que esta última, por lo general, se debe fundamentalmente a una elevada activación plaquetaria y la a pérdida de las propiedades tromborresistente del endotelio vascular. Evoluciona con recurrencias de 17,5% a los 2 años y de 30,3% a los 8 años. Cuando se repite una trombosis venosa profunda (TVP) en una pierna, aumenta la posibilidad de presentarla en el miembro contralateral.

Normalmente existen proteínas plasmáticas antitrombóticas que actúan como inhibidores fisiológicos en sitios estratégicos de la cascada de la coagulación y sirven para mantener una fluidez sanguínea adecuada (Fig. 23). Una alteración o disminución de estas proteínas lleva a un estado de hipercoagulabilidad, que puede ser primario, conocido como trombofilia (congénita o adquirida) o secundario. La trombofilia se define como *una predisposición genética al tromboembolismo*, es decir, que existen factores hereditarios que por sí solos predisponen a la trombosis, pero que generalmente requieren la interacción de otros factores (hereditarios o adquiridos) para desencadenar la enfermedad. Las bases hereditarias del TEV están soportadas por el hecho de que estos pacientes tienen una o más anomalías genéticas asociadas (*trombofilias*), detectadas en un 50% con análisis de laboratorio especializados.

Los estados de hipercoagulabilidad se caracterizan por presentar episodios tanto tromboembólicos venosos como embólicos arteriales; esto se explica, primero, por la significativa asociación entre trombosis venosa espontánea y la enfermedad aterosclerótica, y segundo porque el tromboembolismo arterial



---

**CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD**
**ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS**

Trombofilias congénitas o primarias

1. Disminución de proteínas antitrombóticas
  - a. Deficiencia de antitrombina
  - b. Deficiencia de proteína C
  - c. Deficiencia de proteínas S
2. Incremento de proteínas protrombóticas
  - a. Factor V de Leiden (resistencia de proteína C activada)
  - b. Mutación del gen de la protrombina G 20210A
  - c. Niveles elevados de factores VII, XI, IX, VIII, y factor de von Willebrand

Trombofilias adquiridas o secundarias

1. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
2. Hemoglobina paroxística nocturna
3. Púrpura trombótica trombocitopénica

**ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIOS**

1. Síndrome nefrótico
2. Embarazo y puerperio
3. Uso de anticonceptivos orales (estrógenos)
4. Neoplasias

**ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD Y SITIOS ASOCIADOS DE TROMBOSIS**

<b>Estados de hipercoagulabilidad Congénitos</b>	<b>Sitios característicos de trombosis</b>
1. Deficiencia de proteínas C	Venas profundas de las piernas y tromboembolismo pulmonar
2. Deficiencia de proteína S	Venas profundas de las piernas
3. Deficiencia de antitrombina heterocigoto	Venas profundas de las piernas
4. Homocigoto por mutación del dominio	Venas profundas y arterias de unión de la heparina
5. Presencia del factor V Leiden	Venas profundas de piernas y cerebro, arterias coronarias

6. Mutación del gen protrombina G 20210A Venas profundas de piernas y cerebro, arteria coronarias y cerebrales

### Adquiridos

- |  |  |
|--|--|
| 1. Hemoglobinuria paroxística nocturna     | Vena porta y hepática                                  |
| 2. Desórdenes mieloproliferativos          | Vena porta y hepática                                  |
| 3. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido | Arterias y venas                                       |
| 4. Necrosis de piel inducida por warfarina | Microvasos subcutáneos                                 |
| 5. Púrpura trombótica trombocitopénica     | Todos los microvasos, con excepción de hígado y pulmón |

### DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C

La deficiencia de proteína C se transmite por herencia autosómica recesiva; el defecto puede ser cuantitativo o cualitativo. La síntesis de esta proteína ocurre en el hígado y depende de la vitamina K; esta proteína debe ser activada en la superficie del endotelio vascular por un complejo que forma la trombina con una proteína endotelial llamada trombomodulina. La proteína C activada se libera en la superficie endotelial y se une a un cofactor, la proteína S, para formar el *complejo proteína C/S*, este se une a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, en donde ejerce una acción antitrombótica y además inhibe los factores Va y VIIIa de la coagulación.

La deficiencia de proteína C representa alrededor del 10% de los pacientes adultos con fenómenos trombóticos a repetición. Se pueden presentar trombosis venosa y embolismo pulmonar recurrente en el adulto joven, necrosis cutánea inducida por el uso de la warfarina sódica y púrpura fulminante neonatal.

Los niveles de proteína C caen rápidamente cuando se comienza la terapia con warfarina; esto ocurre antes que los niveles de protrombina y factor X disminuyan a un nivel de anticoagulación. Este inbalance inicial transitorio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes favorece la trombosis en los primeros días de la anticoagulación oral. Existen dos métodos para analizar la proteína C: el funcional y el inmunológico; este último comprende (electroinmunoensayo, ELISA y radioinmunoensayo). Los estudios funcionales son los preferidos e incluyen:

1. Aislamiento o purificación parcial de la proteína C del plasma

2. Activación de la proteína C por la trombina o el complejo trombina-trombomodulina
3. Cuantificación de la proteína C activada; se logra con la medición de la actividad anticoagulante o la habilidad para escindir sustratos de bajo peso molecular.

### DEFICIENCIA DE PROTEÍNA S

Como la deficiencia de proteína C, también se transmite por herencia autónoma. Es una glicoproteína vitamina K dependiente que se sintetiza en los hepatocitos, megacariocitos y células de Leydig del testículo. Actúa como un cofactor para que la proteína C inactive los factores Va y VIIIa. La incidencia del déficit congénito de la proteína S es del 10% y existen dos formas diferentes: cualitativa y cuantitativa. En la forma cualitativa "tipo I" hay una disminución de la proteína S libre, pero la unida a la C4b es normal. En la cuantitativa, denominada "tipo II", hay una disminución de la proteína S libre y la unida a la C4b. El tratamiento de las deficiencias de proteínas C/S consiste en el uso prolongado de heparina (alto o bajo peso molecular); sin embargo, existe el riesgo de recidiva de la trombosis cuando se pasa la heparina a los anticoagulantes orales.

### ANTITROMBINA (ATT)

Es una globulina alfa<sub>2</sub> que inhibe la coagulación al inactivar no solo la trombina, sino otras proteínas séricas como los factores XIIa, XIa, Xa y IXa, la proteína C activada y la kalicreína. En presencia de heparina, la inactivación de la trombina y Xa por la ATT es notablemente acelerada y casi instantánea. La deficiencia de ATT es generalmente hereditaria y autosómica dominante (0.2-0.4% de la población general); comúnmente hay una reducción de la síntesis de ATT, aunque puede ser una disfunción o defecto cualitativo. La enfermedad se presenta en jóvenes y ocurre cualquier fenómeno tromboembólico arterial o venoso y dificultad para alcanzar la anticoagulación con heparina. El uso de anticonceptivos orales disminuyen los niveles de antitrombina. El tratamiento se hace con base en concentrados potentes de ATT.

### MUTACIÓN DEL FACTOR V LEIDEN

El factor V es una glicoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado y se activa por la trombina; es el cofactor del factor Xa en el *complejo protrombinasa*

(Xa-Va). La mutación consiste en un trastorno molecular que sustituye el aminoácido arginina por el ácido glutámico del factor V (alteración conocida como factor V Leiden), exactamente en el punto donde la proteína C inactiva este factor. La proteína C rompe, en condiciones normales, la unión Arg-Gly, y como lo que se encuentra unida a la glicina en esta patología no es arginina sino el ácido glutámico, entonces no lo reconoce y el factor V sigue acelerando la coagulación y, por ende, favoreciendo la trombosis. Como importancia clínica destaca en primer lugar que la mutación del factor V Leiden está relacionada con un mayor riesgo de trombosis asociada al uso de anticonceptivos orales (30 veces mayor), y en segundo lugar, que es la causa de trombosis más frecuente en personas relativamente jóvenes sin factores de riesgo. Una manera de determinarlo es haciendo un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) como control; luego, se repite añadiendo proteína C activada y se vuelve a medir el TTPa; en esta enfermedad no se prolonga como debería hacerlo, ya que la proteína C actúa como un anticoagulante.

#### MUTACIÓN DEL GEN DE LA PROTROMBINA (G20210A)

En este trastorno se produce una mutación en el nucleótido 2021<sup>a</sup> de la molécula de protrombina (cambia la guanina por adenina en el último nucleótido de la región 3'UT). Este polimorfismo dialélico no ocasiona alteraciones estructurales en la molécula de protrombina, pero sí cuantitativo, es decir, en estos pacientes hay un aumento de los niveles plasmáticos de protrombina. El riesgo de trombosis es 2 a 3 veces mayor que en las personas normales y predomina entre los 40 y 50 años de edad. Como importancia clínica destaca una mayor prevalencia en pacientes con trombosis de los senos venosos intracraneales y mayor riesgo de trombosis con el uso de anticonceptivos orales. En la pruebas de coagulación *in vitro* se ha demostrado una mayor generación de trombina a medida que aumenta la concentración de protrombina.

#### MUTACIÓN C46T EN EL GEN DEL FACTOR XII

El factor XII es una *serin-proteasa* de contacto que forma parte del sistema de la coagulación y fibrinólisis. La función del factor XII es controversial, ya que su deficiencia se ha asociado a fenómenos trombóticos. Debido a que el polimorfismo C46T en el gen del factor XII influye en los niveles plasmáticos de este, se ha observado un incremento de hasta un 6% de riesgo de padecer trombosis venosa en los paciente que presentan esta mutación. El factor XII está disminuido y de

hecho fue la primera manifestación de trombosis en el personaje que la descubrió, ya que cursaba con un PTT prolongado sin hemorragias. Últimamente se han puesto de manifiesto mutaciones del gen que codifica esta proteína, de manera que si existe una mutación, no se sintetiza adecuadamente el factor.

### AUMENTO DEL FACTOR VIII

El factor VIII constituye un importante cofactor en la activación del factor X; su deficiencia produce la hemofilia A (enfermedad hemorrágica); por el contrario, niveles elevados se asocian con el incremento del riesgo de trombosis. Un valor por encima del percentil 90 de la población normal se asocia con un riesgo 3 a 5 veces mayor de padecer trombosis. Hoy día se acepta que este trastorno tiene una base genética, aunque también puede ser adquirido (enfermedades inflamatorias, hepatopatías, embarazo).

### SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es un trastorno autoinmune trombofílico adquirido que consiste en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) IgG o IgM que tienen la propiedad de favorecer la coagulación *in vivo* pero inhibirla *in vitro*, es decir, en el paciente se asocia con eventos tromboembólicos (inhiben las vías anticoagulantes), mientras que en el laboratorio, estos anticuerpos ocasionan prolongación de los tiempos de coagulación (inhiben las vías procoagulantes). Inicialmente se describió el llamado *anticoagulante lúpico* por haber sido descubierto en pacientes con lupus eritematoso sistémico; sin embargo, posteriormente se descubrieron otros anticuerpos antifosfolípidos llamados anticardiolipina, por lo general, IgG o IgM, y anticuerpos IgG o IgM contra el complejo -glicoproteína-1-fosfolípido (anti-<sub>2</sub>-GP1). También se han encontrado anticuerpos anticardiolipina que tienen reacción cruzada contra algunos productos biológicos usados para la prueba de la sífilis, razón por la que estos pacientes pueden presentar un VDRL falso positivo. Sin embargo se debe destacar que los anticuerpos anticardiolipina son 200 a 400 veces más sensibles que el VDRL para detectar el síndrome antifosfolípido.

Los AAF se pueden encontrar en personas normales sin evidencias clínicas de trombosis o por el uso de medicamentos como clorpromazina, procainamida, quinidina, difenilhidantoína e hidralazina, y en enfermedades autoinmunes

como LES, síndrome de Sjögren, enfermedades mixtas del tejido conectivo, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Behcet y SIDA. Recordemos que los pacientes con LES tienen tres veces más probabilidad de presentar púrpura trombocitopénica autoinmune cuando está presente el anticoagulante lúpico; la trombocitopenia se produce por unión de los AAF a los fosfolípidos de las plaquetas, lo que favorece su destrucción por el sistema mononuclear fagocítico.

En líneas generales, el síndrome AFL puede cursar con *livedo reticularis*, afección pulmonar con tos no productiva, disnea, infiltrados y edema pulmonar. Los cuadros de trombosis en diferentes órganos y sus consecuencias en un paciente relativamente joven y sin factores de riesgo, hacen sospechar la enfermedad primaria. Los eventos clínicos más resaltantes son:

1. Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, de la vena cava y tromboembolia pulmonar
2. Síndrome de Budd-Chiari (trombosis de venas suprahepáticas)
3. Isquemia cerebral transitoria, ictus isquémico (trombótico o embólico), corea, convulsiones, demencia multiinfarto, mielitis transversa, migraña, hipertensión endocraneana benigna, trombosis venosa cerebral, mononeuritis múltiple
4. Angina pectoris, infarto del miocardio, vegetaciones valvulares cardíacas, trombos intracardiacos, endocarditis trombótica no-bacteriana
5. Trombosis arterial periférica con necrosis y gangrena superficial de la piel, isquemia digital, retiniana, úlceras crónicas de las piernas, acrocianosis
6. Anemia hemolítica y trombocitopenia
7. Afectación renal: microangiopatía renal e hipertensión arterial
8. Infarto mesentérico, esplénico y hepático
9. Pérdidas fetales y partos prematuros debido a enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y a una insuficiencia útero-placentaria que resulta de una pobre perfusión placentaria debida a trombosis localizada. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden también impedir la implantación trofoblástica y la producción hormonal.

La predisposición *in vivo* a desarrollar trombosis se debe a múltiples mecanismos:

1. La unión de los AAF a los fosfolípidos plaquetarios (factor plaquetario III) favorece la adhesión y agregación de las plaquetas
2. La unión de los AAF a los fosfolípidos endoteliales deterioran el endotelio, hecho que dificulta la generación de prostaciclina (potente inhibidor de la agregación plaquetaria) y del “factor relajante del endotelio” con el consiguiente espasmo vascular y cambios isquémicos
3. Los AAF promueven la coagulación a través de los factores VIII y V activados en presencia de  $Ca^{++}$ , e inhibe la activación de la proteína C y S
4. Activan el complemento
5. Disminuye una proteína proteolítica fibrinolítica llamada anexina V
6. Reacción cruzada entre los anticuerpos antifosfolípidos y los glucosaminoglucanos
7. Daño endotelial mediado por oxidantes

A pesar de los esfuerzos internacionales para estandarizar las pruebas de laboratorio para detectar AAF, esto continúa siendo un problema por la variedad en su ejecución. Los datos de prevalencia de estos anticuerpos varían de un centro a otro, lo cual, seguramente, ha contribuido a la generación de controversias para el entendimiento de este síndrome. A continuación se describen las pruebas de laboratorio más prácticas para su detección.

#### ANTICUERPOS CONTRA EL ANTICOAGULANTE LÚPICO

*Primer paso.* Prolongación de la coagulación en por lo menos una prueba de coagulación *in vitro* dependiente de fosfolípidos. Estas pruebas pueden subdividirse según la vía de la cascada de la coagulación que se estudia:

1. La vía extrínseca de la coagulación (tiempo de tromboplastina diluido: TTP diluido)
2. La vía intrínseca de la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activado, TTPa diluido, tiempo de coágulo sílica-coloidal y tiempo de coágulo-caolín)
3. La vía final común de la coagulación (tiempo de veneno de la víbora de Russell, tiempo de veneno de la taipán, tiempos de Textarin y Ecarin)

Se recomienda el uso de dos o más pruebas sensibles antes de excluir los anticuerpos anticoagulante lúpico. Dichas pruebas deben evaluar distintas vías de la cascada de la coagulación.

*Segundo paso.* Falta de corrección del tiempo de coagulación al mezclar el plasma del paciente con plasma normal.

*Tercer paso.* Confirmación de la presencia de anticuerpos anticoagulante lúpico a través del acortamiento o corrección del tiempo de coagulación, anormalmente prolongado, después de agregar fosfolípidos en exceso o plaquetas congeladas.

*Cuarto paso.* Excluir otras coagulopatías si la prueba confirmatoria es negativa o si se sospecha la presencia de un inhibidor a través del uso de factores específicos de la coagulación.

***Anticuerpos anticardiolipina.*** Se usan pruebas inmunológicas de fase sólida (generalmente inmunoanálisis enzimático). Se hacen con plaquetas cubiertas de cardiolipina en presencia de  $\beta_2$ -GP 1 sérica de origen bovino. Los anticuerpos anticardiolipina de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido son dependientes de  $\beta_2$ -GP 1, mientras que los anticuerpos de los pacientes con enfermedades infecciosas son independientes de  $\beta_2$ -GP 1.

***Anticuerpos anti  $\beta_2$ -GP 1.*** También se emplean pruebas inmunológicas de fase sólida (prueba de inmunoabsorción ligada a enzima), que se hace con plaquetas cubiertas de  $\beta_2$ -GP 1. Las pruebas de anticuerpos contra el complejo  $\beta_2$ -glucoproteína-fosfolípido (anti- $\beta_2$ -GP 1) detectan anticuerpos contra la  $\beta_2$ -GP 1 humana con mayor frecuencia que la  $\beta_2$ -GPI bovina (como en la prueba de anticuerpos anticardiolipina).

El diagnóstico actual del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se basa en el Consenso Internacional de 1999 sobre los criterios de clasificación preliminar para el síndrome antifosfolípido definitivo, el cual proporciona los parámetros diagnósticos. Un diagnóstico de SAF definido requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio. No necesariamente los criterios clínicos y el de laboratorio deben coincidir en el tiempo.

1. Uno o más episodios de trombosis vascular, que puede presentarse en cualquier órgano o tejido e involucrar a vasos de cualquier calibre, inclusive lechos capilares, bien sea del sistema venoso o arterial
2. Complicaciones obstétricas: Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales a las 10 semanas o más de la gestación, o uno o más partos prematuros de neonatos morfológicamente normales a las 34 semanas o más de gestación, o tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de las 10 semanas de gestación.

### 3. Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina. Títulos del isotipo IgG o IgM detectados con la prueba de ELISA, en niveles moderados o altos, en dos o más ocasiones al menos en intervalos de 6 meses entre uno y otro

Anticoagulante lúpico positivo. Este anticuerpo debe ser detectado en la sangre por pruebas de coagulación en dos o más ocasiones, al menos a intervalos de 6 meses entre una y otra determinación

Anticuerpos anti- $\beta_2$ -glucoproteína-fosfolípido (anti- $\beta_2$ -GP 1), confirmadas en dos ocasiones y separadas por un mínimo de seis meses.

### HOMOCISTEINEMIA

La homocisteína es un aminoácido que contiene azufre y participa en el metabolismo de la metionina de la dieta. Su concentración depende de la ingesta adecuada de proteínas, vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y folato, y está regulada por tres enzimas: *CBS*, que convierte homocisteína en cistionina, en presencia de vitamina B<sub>6</sub>; *5,10 MTHFR* necesaria para la remetilación de la homocisteína a metionina en el ciclo del ácido fólico y *metionina sintasa* que requiere vitamina B<sub>12</sub>. Cualquier deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folatos, así como mutaciones funcionales del gen *MTHFR*, *CBS* o *metionina sintasa* conduce al aumento de la homocisteína plasmática. La importancia de eso estriba en que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de padecer trombosis arterial: 1.7 veces mayor de enfermedad coronaria, 2.5 de enfermedad cerebrovascular y 6.8 de enfermedad arterial periférica.

### ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIOS

En determinadas situaciones clínicas existe un riesgo de trombosis. En estas circunstancias se producen cambios biológicos relacionados con la inflamación y las respuestas inflamatorias de fase aguda, que desequilibran los mecanismos antitrombóticos y protrombóticos. Actualmente, estas situaciones clínicas adquiridas pueden concurrir en pacientes con una base genética que favorezca la trombosis y en las que el riesgo trombotico indudablemente es mayor. A continuación se describen las condiciones adquiridas que frecuentemente cursan con fenómenos tromboembólicos.

**Síndrome nefrótico.** Estos pacientes son susceptibles de padecer trombosis; se ha asociado a diferentes factores: pérdida renal de la ATIII, aumento del fibrinógeno y factor VIII; además, alteración de la función plaquetaria por la hiperlipidemia.

**Embarazo y puerperio.** El mayor riesgo de trombosis es en el último trimestre del embarazo, puerperio, mujeres mayores de 35 años, preeclampsia los y partos intervenidos por cesárea. Los fenómenos trombóticos se deben a la compresión y estasis venosa y a la relajación del músculo liso inducido por las hormonas. También al aumento de los factores de la coagulación II, VII y X, disminución de los niveles de APTT, disminución de la proteína S, mayor generación de fibrina, descenso de la actividad fibrinolítica y aumento del PAI-2 (inhibidor del activador del plasminógeno de tipo placentario).

**Uso de anticonceptivos orales.** Se observan con el uso de altas dosis de estrógenos que ocasionan disminución del tono vascular y vasodilatación, elementos que promueven estasis venosa, proliferación del endotelio y engrosamiento de la íntima. También se produce aumento de los factores de la coagulación como el II, VIII, IX, X y fibrinógeno; finalmente, disminución de la capacidad del plasma para inhibir el factor Xa.

**Neoplasias.** Desde hace mucho tiempo se ha observado relación entre neoplasia y enfermedad tromboembólica. Su frecuencia se ha estimado alrededor de un 15% para todo tipo de cáncer, llegando incluso a un 50% para el de páncreas, lo cual se debe tener en cuenta en el período postoperatorio de estos pacientes. La trombosis venosa profunda puede ser el primer signo de la presencia de un tumor en más del 50% de los pacientes (puede aparecer hasta seis meses previos al inicio de las manifestaciones neoplásicas); es frecuente en el cáncer de pulmón, útero, páncreas, próstata o mama. La tromboflebitis superficial migratoria (signo de Trousseau) es más sugestiva de cáncer que la típica TVP de un solo miembro. Entre los mecanismos involucrados en su génesis se mencionan fallas en el sistema fibrinolítico (hipofibrinólisis secundaria a un aumento del PAI-1), anticuerpos anticoagulantes (parecidos al lupus) y citoquinas procoagulantes proinflamatorias.

## TRATAMIENTO

Cualquier factor que predisponga a los pacientes a la trombosis debe ser tratado o eliminado; igualmente es prudente tratar los factores de riesgo

secundarios a la aterosclerosis. La evidencia actual indica que el tratamiento de los pacientes que presentan una trombosis asociada a un SAF debe ser el mismo que el indicado a pacientes con trombosis de otras etiologías. Se inicia con una heparina no fraccionada o una heparina de bajo peso molecular en dosis administradas cada 12 horas (por ej., enoxaparina 1 mg/kg/12 horas) y simultáneamente se indica la warfarina sódica, en dosis diarias de 5 mg. Al quinto día se ajusta la dosis diaria según el resultado del PT y del radio internacional normalizado o INR, el cual debe ser estabilizado entre 2,0-3,0 haciendo controles periódicos. En vista de las altas tasas de recurrencia, la anticoagulación debe prolongarse indefinidamente.

Actualmente se dispone de un grupo heterogéneo de fármacos para el tratamiento de estos padecimientos, dentro de los cuales se distinguen tres grupos según el mecanismo de acción: los que potencian la acción de la antitrombina (heparinas y pentasacáridos), los que bloquean la acción de la trombina (hirudina y análogos sintéticos) y las que interfieren en la síntesis de las serinproteasas vitamina K dependientes de la coagulación (cumarínicos).

La heparina no fraccionada es un glucosaminoglucano cuyas cadenas contienen una secuencia repetitiva de unidades disacáridas formadas por glucosamina y ácido urónico. La acción antitrombótica de las heparinas se debe fundamentalmente a su capacidad de potenciar la actividad de la antitrombina, es decir, las heparinas no poseen una acción antitrombótica propia. La antitrombina es una serinproteasa que inhibe especialmente a la trombina y al factor Xa. Las heparinas de bajo peso molecular se obtienen a partir de las heparinas no fraccionadas mediante despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos, lo que da a lugar a fragmentos de heparina que presentan un bajo peso molecular, que le confiere la propiedad de potenciar la acción anti-Xa de la antitrombina sin potenciar la inhibición de la trombina por la antitrombina. Los pentasacáridos son fármacos sintéticos que poseen mayor afinidad por la antitrombina que el pentasacárido natural presente en las heparinas, con una elevada actividad anti-Xa y carecen de actividad antitrombina. El más usado es el fondaparinux, que presenta una biodisponibilidad del 100% por vía subcutánea con una vida media de 15 a 20 horas y eliminación renal.

Los inhibidores específicos de la trombina como la hirudina y algunos péptidos sintéticos no utilizan la antitrombina para expresar su acción, por lo que los hace más eficaces que las heparinas para neutralizar la trombina unida a la fibrina. La warfarina (cumarínico) es el tratamiento más indicado, debe

utilizarse la dosis (<10 mg/día) según el valor de INR. Si el tratamiento está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa, el INR debe mantenerse entre 2-3; si se trata de trombosis arterial cerebral, el INR debe mantenerse entre 1.4 -2.8, y de ser una trombosis arterial no cerebral, entre 2-3.

Los pacientes con el SAF catastrófico deben ser tratados en forma intensiva. Se recomienda una combinación de anticoagulantes y corticosteroides. Adicionalmente, plasmaféresis y gammaglobulina inmune intravenosa. Los agentes fibrinolíticos o trombolíticos (estreptokinasa) han sido usados para tratar la microangiopatía trombótica aguda. En mujeres embarazadas se recomienda la heparina no fraccionada, 5.000 U/C-12 horas o dosis más altas si ha ocurrido tromboembolia previa, combinada con dosis bajas de aspirina, o el uso alternativo de la heparina de bajo peso molecular.

#### REFERENCIAS

- BAUER KA. Management of thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:1429-1434
- GEORGED D, ERKAN D. Antiphospholipid syndrome. *Prog Cradiovasc Dis.* 2009; 52: 115.
- KAPLAN KLL AND FRANCIS CHW. Direct thrombin inhibitors. *Seminars in Hematology.* 2002; 39 (3): 187-196.
- KEELING, DAVID, ET AL. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British J Haematol.* 2012; 157:47-58.
- LIM WENDY, ET AL. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. A Systematic Review. *JAMA* 2006; 295:1050-1057.
- MIDDELDORP S, MEINARDI JR, KOOPMAN MMW. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 322-327.
- MOLL, S AND ROBERTS, HR. Overview of anticoagulation drugs for the future. *Semin in Hematol.* 2002; 39 (3): 145-157.
- O'SHEA SI ET AL. Issues in the utilization of low molecular weight heparins. *Seminars in hematol.* 2002; 39 (3): 172-178.

- 
- ROSENDAAL FR, VAN HYCKAMA TANIS BC. Estrogens, progestones and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:1371-1380.
- RUIZ-IRASTORZA G ET AL. Antiphospholip syndrome. *Lancet.* 2010; 376:1498.
- SCHAFFER, AI. Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. *Hematology.* 2003;1: 520-539.
- SELIGSOHN U, LUBETSKY A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1222-1231.
- SHAPIRO SS. Treating trombosis in the 21st century. *N Engl J Med.* 2003; 349 (18): 1762-1764.
- TURPIE AGG. Pentasaccharides. *Seminans in Hematol.* 2002; 39 (3): 158-171.



## EMERGENCIAS REUMATOLÓGICAS

Luis Arturo Gutiérrez G.

### INTRODUCCIÓN

Las verdaderas emergencias reumatológicas son aquellas que ponen en peligro la vida del paciente en minutos o afectan gravemente un órgano con una mortalidad del 50%, inclusive con la intervención terapéutica. Estas emergencias comprenden el síndrome antifosfolípídico catastrófico (SAFc), síndrome pulmón-riñón (SPR), vasculitis del sistema nervioso central (SNC), síndrome anti-Ro (lupus neonatal) y síndrome de activación macrofágica (SAM). Por el contrario, las urgencias reumatológicas son de evolución lenta y no necesariamente mortales, y deben ser atendidas en el lapso de seis horas para evitar complicaciones mayores; estas incluyen artritis séptica, anemia hemolítica, ataque de gota, crisis lúpica (exceptuando la que afectan órganos vitales) y glomerulonefritis rápidamente progresiva. A continuación se describen las verdaderas emergencias reumatológicas.

### SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

El SAFc o síndrome de Asherson es una forma grave y rápidamente evolutiva del síndrome antifosfolípido (SAF) que conduce a insuficiencia multiorgánica (afectación de tres o más órganos). Existen evidencias anatomopatológicas de oclusión en los vasos de pequeño y gran calibre, y el laboratorio revela generalmente títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido (AAF). Esta entidad ocurre en menos del 1% de los pacientes con SAF, >90% de ellos es primario; el resto se presenta en *overlap* con otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario), que en orden decreciente son LES, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, *lupus-like* y un pequeño porcentaje de colitis ulcerosa. La evidencia clínica de oclusión vascular se confirma con angio-TC, angio-RM, arteriografía y ultrasonografía duplex arterio/venosa. Es importante,

siempre que se sospeche de esta entidad, solicitar el funcionalismo renal, ya que el riñón es uno de los primeros órganos en comprometerse; la afectación renal se sospecha por la presencia de hipertensión arterial severa (>180/100 mmHg), retención azoada súbita y/o proteinuria (>500 mg/24 horas). Los criterios del SAF catastrófico pueden ser definitivos o probables.

#### SAFC DEFINITIVO

1. Evidencia de oclusión de un vaso o el efecto de su oclusión, en más de 3 órganos, sistemas o tejidos \*
2. Manifestaciones clínicas simultáneas o en menos de una semana
3. Confirmación anatomopatológica de la oclusión de los vasos de pequeño calibre en por lo menos un órgano o tejido\*\*
4. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiopina)\*\*\*

#### SAFC PROBABLE

1. Afectación de dos órganos o sistemas
2. Ocurrencia de dos eventos en menos de 1 semana y un tercero antes de la 4ª semana
3. Los cuatro criterios, excepto la ausencia de confirmación de laboratorio separada de al menos seis semanas debido a la muerte precoz del paciente
4. Generalmente, evidencia clínica de oclusión vascular confirmada por técnicas de imagen hechas a su debido tiempo. Se debe descartar la afectación renal.

---

\* Generalmente, evidencia clínica de oclusión vascular, confirmada por técnicas de imagen. La afectación renal se establece por un aumento del 50% de la creatinina plasmática, hipertensión arterial grave (>180/100 mmHg) y proteinuria (>500 mg/24 horas).

\*\* Para la confirmación anatomopatológica deben estar presentes signos de trombosis y en ocasiones puede coexistir con vasculitis.

\*\*\* Si el paciente no había sido diagnosticado previamente de SAF, la confirmación del laboratorio requiere que los AAF sea detectada en dos o más ocasiones separadas al menos seis semanas (no necesariamente en el momento del accidente trombótico), de acuerdo con los criterios de clasificación del SAF definitivo.

Se sospecha esta enfermedad en pacientes por lo general jóvenes, del sexo femenino, gran afectación sistémica, VDRL positivo, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y, muchas veces, Coombs positivo. El frotis de sangre periférica es fundamental, ya que puede revelar glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos) característicos de la hemólisis microangiopática; además, TP/TTP prolongados (recordemos que *in vitro*, los tiempos de coagulación se prolongan pero, *in vivo* existe un estado de hipercoagulabilidad) y el *fast lab* (VSG, PCR, fibrinógeno, procalcitonina, VDRL, C3, C4, RA, prueba de Coombs).

**Manifestaciones clínicas.** La afectación es multiorgánica; se producen trombos en el tronco de la arteria renal o sus ramas, arterias intrarrenales o arteriolas, capilares glomerulares y venas renales; predomina la oclusión de los pequeños vasos (microangiopatía trombótica). El compromiso pulmonar ocasiona un SDRA, algunas veces acompañado de hemoptisis (hemorragia intraalveolar), embolia pulmonar o trombosis de la arteria pulmonar. El porcentaje de compromiso de órganos y sistemas en el SAFc comprende: renal 78%, pulmonar 66%, SNC 56%, cutánea 50%, cardíaca 50%, gastrointestinal 38%, hepática 34%, suprarrenal 13% y urogenital 6%. La afectación más temida es la del SNC, manifestada por infartos cerebrales, que producen deterioro neurológico y convulsiones. La manifestación del sistema nervioso periférico más frecuente es la mononeuritis múltiple. Los pacientes pueden cursar con infarto testicular, caracterizado por dolor escrotal intenso e inflamación; además se ha observado necrosis de la próstata que simula una prostatitis aguda e infarto ovárico. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen perforación esofágica, colitis isquémica e infartos hepáticos y esplénicos. El dolor abdominal agudo y distensión abdominal simulan un abdomen agudo quirúrgico que obliga a laparotomías innecesarias.

**Tratamiento.** Debido a lo aparatoso del cuadro clínico es necesario iniciar el tratamiento en la UCI; es urgente el acceso venoso central, línea arterial, soporte ventilatorio, control de la tensión arterial, fluidoterapia y manejo del desequilibrio hidroelectrolítico. La presencia de un fallo multiorgánico amerita el uso de anticoagulantes; se puede iniciar con heparina no fraccionada a la dosis de ataque de 5.000 U en *bolus* seguido de una infusión continua de 1500 unidades/h con un control estricto de TTP. La heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina es también altamente efectiva a la dosis de 1 mg/kg/BID. Si el curso clínico es satisfactorio y el paciente tolera la vía oral, se debe iniciar

warfarina sódica hasta obtener un INR entre 3 y 4,5. Los corticoesteroides inhiben la inflamación, estabilizan las membrana de los lisosomas y disminuyen la fagocitosis y la opsonización; se debe usar la metilprednisolona (de mayor potencia y no posee el efecto del primer paso hepático) a la dosis de 15-20 mg/día en *bolus* durante 3-5 días, luego, una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg dividido en 3 tomas al día. Si el paciente no responde se asocia gammaglobulina, 400 mg/kg/día por 5 días (dosis promedio 25-30 g/día) a una velocidad de infusión de 0,5ml/Kg/hora, esta se debe repetir mensualmente una vez que el paciente esté fuera de peligro. En los enfermos que no respondan a los corticoesteroides se usa la ciclofosfamida a la dosis de 0.5-1 g/m<sup>2</sup>SC, siempre en conjunto con la gammaglobulina. A los pacientes gravemente enfermos que no hayan respondido a la gammaglobulina y los citostáticos, se recomienda hacerles aféresis por 3 a 5 días seguidos (100-150ml/min).

### SÍNDROME PULMÓN-RIÑÓN

El “síndrome pulmón-riñón” fue descrito inicialmente por Goodpasture en 1919. Se caracteriza por cursar con insuficiencia renal y respiratoria debido a un proceso autoinmune que desencadena una glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar difusa. Desde el punto de vista fisiopatológico ocurre una vasculitis sistémica de pequeños vasos (arteriolas, vénulas y capilares), con infiltración y necrosis de las paredes vasculares y la consecuente extravasación de eritrocitos al alveolo pulmonar. La histopatología pulmonar revela capilaritis, y en el riñón produce disrupción del glomérulo, necrosis fibrinoide y formación de semilunas; el daño de las paredes vasculares produce extravasación de células de extirpe inmune y fibrina en el espacio de Bowman, con la consecuente obliteración y pérdida de la función renal. Desde el punto de vista inmunopatológico se han descrito tres entidades: tipo 1 (mediados por anticuerpos), tipo 2 (mediado por complejos inmunes) y tipo 3 (pauci-inmune). El tipo 1 está relacionado con anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG), el tipo 2 con el LES y el tipo 3 con las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma contra neutrófilos (ANCA).

Las causas más frecuentes del SPR en el adulto son las vasculitis asociadas a los ANCA en un 56-77% de los pacientes seguido por los anticuerpos anti-MBG en un 12-17%. Entre las causas menos frecuentes (<10%) se encuentran la enfermedad doble positiva, vasculitis asociada a SAF, vasculitis asociada a LES y vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein). En este tipo de

patología se describe a continuación otras causas menos frecuente de etiología no autoinmune.

*Enfermedades cardiovasculares:* insuficiencia cardíaca crónica, hipertensión maligna con falla renal y cardíaca, daño renal con edema pulmonar, enfermedad valvular y tumores auriculares

*Infecciones:* leptospirosis, infecciones (*Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*), Hantavirus y malaria

*Fenómenos embólicos:* enfermedad tromboembólica, émbolos de colesterol y embolismo graso

*Toxinas:* intoxicación por paraquat, solventes, *Cannabis* (marihuana) y *crack* (cocaína)

*Anormalidades hemostáticas:* trombocitopenia, uremia, uso de (anticoagulantes, antitrombóticos, antiplaquetarios o trombolíticos) y CID

*Malignidad:* cáncer pulmonar primario y metastásico

*Varios:* barotrauma, hemosiderosis idiopática, linfoangioliomatosis y hemangiomas pulmonar-capilar.

*Enfermedad Doble-Positiva en el SPR.* En pacientes con SPR existe un subgrupo de enfermos en quienes se encuentran presentes ambos autoanticuerpos (ANCA y anti-MBG). Este subgrupo de pacientes solo representa 5-14% de todos los SPR. El antígeno mayormente asociado al ANCA es la mieloperoxidasa (MPO), que junto a la edad avanzada y ameritar hemodiálisis, son factores de mal pronóstico y menor tasa de supervivencia.

*Diagnóstico.* La Rx simple del tórax es muy sensible, pero no específica para el diagnóstico de SPR; menos del 13% de los pacientes con hemorragia alveolar difusa no presenta el típico sombreado extenso en parches debido a que es un proceso muy dinámico y las opacidades cambian rápidamente (Fotografía 19). Los pacientes con SPR autoinmune no presentan derrame pleural, y si este existe, posiblemente se deba a ICC o sobrecarga de líquidos. La TACAR (tomografía de tórax de alta resolución) es superior a la radiografía de tórax para detectar opacidades localizadas en “vidrio esmerilado” o zonas más confluentes en “parches”. La ecocardiografía transtorácica puede ayudar al diagnóstico del edema pulmonar cardiogénico.



FOTOGRAFIA. 19. RADIOGRAFÍA DEL TÓRAX EN SPR (OPACIDADES EN PARCHES)

El examen simple de orina con tira reactiva revela hematuria y proteinuria (sedimento activo). En el SPR, la hematuria suele ser microscópica con eritrocitos dismórficos (provenientes del glomérulo). El examen microscópico puede revelar cilindros hemáticos que sugieren LES. La presencia de células tubulares renales, cilindros (hialinos, celulares epiteliales y mixtos), orienta a una sepsis. Se debe insistir en estudios más avanzados como el perfil “inmunorreumatológico”, biopsia renal y el lavado broncoalveolar por fibrobroncoscopia.

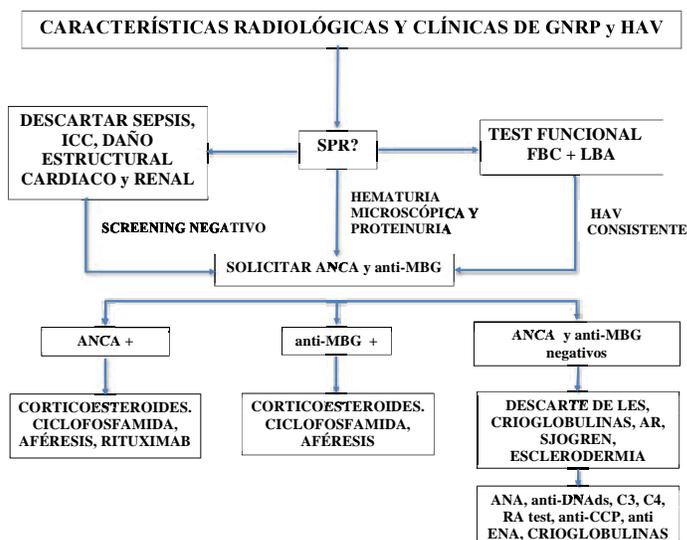


FIGURA 24. ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO EN SPR

**Tratamiento.** Como ocurre en todas las enfermedades autoinmunes, y en especial cuando una intervención temprana puede salvar la vida del paciente, no se deben esperar los estudios avanzados. El corticoesteroides con mejor resultado en esta vasculitis es la metilprednisolona 15-20 mg/día EV en *bolus* por 3-5

días continuos seguido de una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg/ (dividido en tres tomas); concomitantemente, ciclofosfamida a la dosis de 0,5-1 g/m<sup>2</sup> SC. En el SPR asociado a los anti-MBG se usa el recambio plasmático (aféresis) 100-150 ml/min por 14 días continuos o hasta que desaparezcan los anticuerpos anti-MBG. Cuando el SPR se asocia a un ANCA positivo se usa una terapia biológica como el rituximab (anti-CD20), a la dosis de 350 mg m<sup>2</sup>SC, cuatro veces por semana. Dado que la tasa de recaída en estos pacientes oscila entre un 27-35%, se recomiendan medicamentos inmunosupresores de mantenimiento como el metotrexato, azatioprina o el micofenolato mofetilo (Fig. 24).

### VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La vasculitis del SNC compromete las arterias y venas cerebrales de todo calibre, que lleva a daño tisular por isquemia y consecuente activación de la cascada inflamatoria por efecto directo del complejo antígeno-anticuerpo, mediada fundamentalmente por citoquinas Th1. Las enfermedades reumáticas que producen vasculitis en el SNC y periférico se mencionan a continuación y, seguidamente, una aproximación diagnóstica (Tabla 100).

1. Enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad de Behcet
2. Vasculitis sistémica necrotizante: poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, poliangiitis microscópica, enfermedad de Kawasaki
3. Vasculitis granulomatosa sistémica: granulomatosis de Wegener, granulomatosis linfomatoide, granuloma letal de la línea media

TABLA 100. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN LAS VASCULITIS DEL SNC

	Reactantes de fase aguda VSG/PCR	Pulsos	Úlceras recurrentes	Anticuerpos
Wegener		Normal	(-)	ANCAc
Behçet		Normal	(-)	(-)*
LES		Normal	(+/-)	ANA, Anti- DNAds
Sjögren		Normal	(-)	Anti-Ro/Anti La
Takayasu			(+)	(-)

\* No asociado a autoanticuerpo, pero sí al antígeno de histocompatibilidad HLA B-51

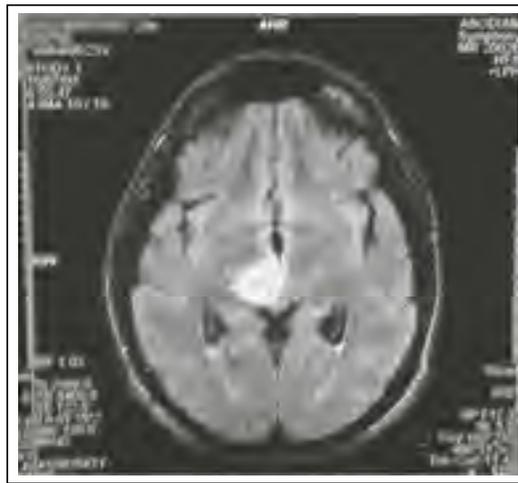
**Diagnóstico.** Se sospecha de una vasculitis cerebral de naturaleza autoinmune cuando ocurre en una paciente del sexo femenino, joven, sin historia previa de enfermedad cardiovascular y con lesiones cerebrales focales o múltiples en la RM o TC (Figura). El LCR revela pleocitosis a predominio de células plasmocitarias y, con menor frecuencia, los PMN. Es importante conocer los niveles de proteínas en el LCR, ya que una disociación citoproteica (LCR con pleocitosis sin elevación de las proteínas o discreto aumento) orienta a un proceso autoinmune; mientras que una disociación albúmino-citológica (elevación de las proteínas con discreta pleocitosis) se observa en el síndrome de Guillain-Barré y la esclerosis múltiple. El estudio del LCR también descarta infecciones o neoplasias.

Las lesiones sugestivas de vasculitis en la imagen cerebral se caracterizan por un mayor compromiso en la unión de la sustancia blanca con la gris, lesiones puntiformes en el parénquima y lesiones focales múltiples. La angiografía cerebral sirve para demostrar la estenosis segmentaria de vasos intracraneales. La biopsia leptomeníngea y parenquimatosa cerebral muestran la existencia de inflamación vascular y permiten excluir otros diagnósticos, pero ha caído en desuso por su complejidad y poca sensibilidad. Las imágenes observadas en la RM cerebral son sensibles pero no específicas porque las alteraciones comparten características con lesiones focales de la sustancia blanca de origen vascular no inmune; igualmente, la presencia de atrofia cortical y del cuerpo calloso se observa en otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple (Fotografía 20).

El advenimiento de la TC con emisión de fotón único (SPECT) ha sido de gran ayuda para evaluar el flujo sanguíneo regional cerebral y detectar alteraciones funcionales como, por ej., inflamación de grandes vasos en la enfermedad de Takayasu. Actualmente se considera el estudio de elección en los síndromes vasculíticos del SNC por ser de mayor sensibilidad que la angiorresonancia e incluso de mayor utilidad que la arteriografía cerebral. Gracias al SPECT se puede hacer seguimiento de las enfermedades autoinmunes antes y después del tratamiento.

**Tratamiento.** El tratamiento inicial consiste en *bolus* de metilprednisolona, 1 g/día por 3 días, más ciclofosfamida 0.5-1 g/m<sup>2</sup>SC EV mensual por 1-2 años, seguido de prednisona, 1 mg/kg/día VO dividida en dos dosis. Luego de alcanzar la remisión en el caso de las vasculitis de Wegener se puede sustituir el

inmunosupresor por metotrexato 20-25 mg/semanal VO; en caso de vasculitis por Behçet, azatioprina 1-2 mg/kg/día VO o colchicina. En la vasculitis por Takayasu, además de los inmunosupresores comunes se puede indicar micofenolato de mofetilo 1-2 g/día VO, y como la alternativa los bloqueantes del factor de necrosis tumoral (Anti -TNF: adalimumba, infliximab y etanercept).



FOTOGRAFÍA 20. RM CON LESIÓN ÚNICA ISQUÉMICA EN UN PACIENTE CON NEURO-BEHÇET

### SÍNDROME ANTI-RO (LUPUS NEONATAL)

El lupus eritematoso neonatal es considerado como un modelo de adquisición pasiva de enfermedad autoinmune; se debe al paso transplacentario de los anticuerpos maternos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La al feto. Se presenta después de la semana 16 y con mayor frecuencia alrededor de la semana 30 del embarazo, con una incidencia de 1:15.000 nacidos vivos. Sin tratamiento, la mortalidad *in utero* es de 23% y al año de 54%.

Los rasgos clínicos característicos del síndrome anti-Ro neonatal son erupción cutánea transitoria, bloqueo cardíaco congénito, disfunción hepatobiliar, alteraciones hematológicas, neurológicas y pulmonares. La presentación clínica en el feto y el recién nacido es la bradicardia al momento del nacimiento, lesiones cutáneas en un 15-25%, caracterizadas por un eritema anular que afecta todo el

cuerpo (placas anulares descamativas) y sin el típico eritema malar del LES. La afectación hepática suele ser asintomática y se expresa por elevación de las aminotransferasas e hiperbilirrubinemia con patrón colestásico. Una vez alcanzada la adolescencia y la adultez no se encuentran hallazgos de enfermedad autoinmune. Se debe sospechar esta patología en toda embarazada cuando al inicio del embarazo estén positivos los anticuerpos anti-Ro y anti-La.

**Tratamiento.** Se recomiendan evaluaciones mensuales en toda paciente embarazada portadora de enfermedades autoinmunes, por un equipo multidisciplinario (internista-reumatólogo, ginecobstetra y neonatólogo). En el momento que se observe bradicardia *in utero* se recomienda mantener o iniciar corticoesteroides fluorados como la dexametasona (los fluorados traspasan la barrera transplacentaria), 4 a 6 mg VO OD. Una vez fuera del útero, el recién nacido debe contar con una UCI y un cardiólogo infantil por la posibilidad de tener que instalar un marcapaso definitivo o transitorio.

### SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

La entidad más temida de todas las emergencias reumatológica es sin duda el SAM, con una mortalidad de alrededor del 70% y generalmente subdiagnosticada (30% *post mortem*). Consiste en un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, CID y encefalopatía asociado a la presencia de macrófagos activados en la MO, con signos de hemofagocitosis. La activación macrofágica puede ser desencadenada por infecciones virales (Epstein Barr, HIV), drogas (aspirina, antirretrovirales, sulfasalazina, corticoesteroides, azatioprina y anti-TNF). Desde el punto de vista inmunopatogénico, las histiocitosis reactivas son procesos de activación y proliferación no maligna e incontrolada de los macrófagos-histiocitos que llevan a un estado de hipercitoquinemia. La citometría de flujo reporta un defecto en la función de la células *natural killer* (NK) con bajo nivel de expresión de perforina.

Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre prolongada (mínimo 7 días), con picos mayores de 39°C, melenas, somnolencia, erupciones, eritema, ictericia y linfadenopatías. Es frecuente la hepatoesplenomegalia. El SAM se ha descrito en enfermedades autoinmunes como el LES, artritis idiopática juvenil, enfermedad Still del adulto, poliarteritis nudosa y enfermedad de Kawasaki. Los criterios diagnósticos del SAM se describen a continuación.

*Criterio clínico:* fiebre (con picos >de 39°C, mínimo 7 días), esplenomegalia y linfadenopatías

*Criterios de laboratorio:* citopenias (Hb <9 g/dl, plaquetas <10 x 10<sup>9</sup>/L y neutrófilos <1 x 10<sup>9</sup>/L), hipertrigliceridemia > 265 mg/dl, hipofibrinogenemia < 150 mg/L, hiperferritinemia >500 mcg/L y actividad de la NK baja o ausente

*Criterio histopatológico:* confirmación de hemofagocitosis en la MO, bazo o ganglios linfáticos.

**Tratamiento.** El tratamiento debe ser precoz para evitar el daño grave de los órganos involucrados. Comprende terapia de soporte precoz, vigilancia y monitorización continua en una UCI, corrección del equilibrio hidroelectrolítico, transfusiones de plasma fresco congelado, pancultivos y antibiototerapia en el caso de que la reactivación sea de causa infecciosa. El tratamiento de elección es la ciclosporina A a la dosis de 3-5 mg/kg/día VO o EV; asociar corticoesteroides al comienzo o 24 horas después si no hay mejoría hasta que se normalicen los parámetros biológicos. La ciclosporina suprime selectivamente la función de los linfocitos T, lo cual inhibe la producción de citoquinas. La efectividad de la inmunoglobulina intravenosa ha sido modesta, solo se recomienda después de las ocho semanas (su uso prematuro está contraindicado) y la dosis es de 500 mg/kg una vez al mes. El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas parece proporcionar la mejor tasa de curación global en el SAM.

## REFERENCIAS

- BUCCIARELLI S, ESPINOSA G, CERVERA R, ERKAN D, GÓMEZ-PUERTA JA, RAMOS-CASALS M, *ET AL.* For the CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2568-76
- BUYON JP, WALTOCK J, KLEINMAN C, COPEL J. In utero identification and therapy of congenital heart block. *Lupus.* 1995; 4:116-21.
- ERKAN D, ASHERSON RA, ESPINOSA G, CERVERA R, FONT J, PIETTE JC, *ET AL.* The long-term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:530-3
- GROM AA, MELLINS ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22:561.

- GUTIERREZ-GONZALEZ, LA. Síndrome anti-fosfolípido catastrófico. A propósito de un caso. Archivos del CNER. Caracas, DC [update Oct 2007; cited april 2013]. Available from: <http://cner.org.ve/pdf/caso1-2007.pdf>
- JANKA GE. Haemophagocytic syndromes. Blood Reviews. 2007; 21: 245-53.
- JAYNE DR, GASKIN G, RASMUSSEN N, *ET AL.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2180-8.
- LEE RW, D'CRUZ DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. Autoimmun Rev. 2010;9:657-60.
- OKU K, ATSUMI S, FURUKAWA, *ET AL.* Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. Rheumatology 2003; 42: 773-777.
- PLASMA EXCHANGE AND GLUCOCORTICOID DOSING IN THE TREATMENT OF ANCA-associated vasculitis: a multicentre randomised controlled trial—PEXIVAS 2010; <http://www.bctu.bham.ac.uk/pexivas>.
- WEST SC, ARULKUMARAN N, PHILIP W IND, PUSEY CD. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. Postgrad Med. J 2013; 89:274-283.

## INTRODUCCIÓN

El asma bronquial consiste en un trastorno inflamatorio crónico con hiperreactividad de las *vías* respiratorias bajas que conduce a crisis recurrentes y reversibles de broncoespasmo, particularmente en la noche y temprano en la mañana, y ceden espontáneamente con tratamiento farmacológico. La enfermedad afecta 300 millones de personas en el mundo y, es más frecuente en el *área urbana*. La mortalidad mundial es de 250.000 personas por año; es decir, 15 millones de años de vida saludable perdidos. Es considerada la primera causa de ausencia laboral en muchos países.

El asma es un trastorno heterogéneo relacionado con factores *endógenos* (genética y atopia), *ambientales* como los alérgenos, tóxicos ocupacionales (tolueno, anhídrido trimetílico), *tabaquismo* y *desencadenantes* como infecciones, ejercicio, aire frío, polución (dióxido de azufre, ozono y óxido de nitrógeno) y *betabloqueadores*, aspirina e irritantes (aerosoles, perfumes, pinturas). Las infecciones respiratorias superiores por rinovirus, virus sincitial respiratorio y coronavirus son los factores desencadenantes más frecuentes de las exacerbaciones agudas y graves del asma.

Predisposición genética. El asma se considera un trastorno poligénico asociado a polimorfismos de genes en el cromosoma 5q que compromete los linfocitos T2 colaboradores (*Thelper 2* o *Th2*) y la producción de sus interleuquinas (4, 5, 9 y 13), que son los mediadores responsables de la inflamación alérgica crónica del asma. Otras citoquinas proinflamatorias como el TNF- y la interleuquina 1, amplifican la respuesta inflamatoria e intervienen en la forma más grave de la enfermedad

Atopia. Es el principal factor de riesgo para padecer asma; un 80% de los pacientes asmáticos padece de rinitis alérgica y dermatitis atópica. Los alérgenos que provocan la sensibilización son proteínas que generalmente provienen de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*), pelos de perros y gatos, cucarachas, polen y esporas de hongos. La patogenia de la atopia se basa en la producción de anticuerpos IgE (anti-IgE) específicos, indiscutiblemente, regida por mecanismos genéticos; los niveles sanguíneos de IgE se correlacionan con la respuesta inicial y sostenida a los alérgenos. En este grupo también se incluye el *asma intrínseca*, sin elevación de la IgE sérica; caracterizada por aparecer en el adulto, ser persistente, presentar pólipos nasales y desencadenarse por la ingestión de ácido acetilsalicílico.

Factores ambientales. Es posible que los factores ambientales decidan en los primeros *años de vida que las personas atópicas se vuelvan asmáticas*, aunque también existen pacientes que tienen una sensibilización independiente de la atopia. La “hipótesis de la higiene del asma” sugiere que existen factores protectores contra el asma como ingreso prematuro a guarderías, tener hermanos mayores e infecciones virales tempranas. La exposición a infecciones y endotoxinas provoca una respuesta inmunitaria protectora predominantemente a base de células Th1.

La mucosa bronquial en el paciente asmático está infiltrada por linfocitos T, mastocitos y eosinófilos, además de presentar engrosamiento de la membrana basal por colágeno, tapón de moco, vasodilatación y angiogénesis. Los mastocitos son responsables de la respuesta broncoconstrictora aguda a los factores ambientales, estos son activados por alérgenos mediante un mecanismo que depende de su unión a la IgE específica, que los hace más sensibles a la activación y liberación de mediadores como histamina, prostaglandina D<sub>2</sub> y cisteinil-leucotrienos, que al final son los responsables de la broncoconstricción y, además, del aumento de la permeabilidad microvascular, secreción de moco, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial.

Por su parte, las *células dendríticas* de la mucosa bronquial captan alérgenos y los transforman en péptidos alergénicos (antígenos), que son presentados a los linfocitos T de los ganglios linfáticos regionales para generar anti-IgE específica para cada antígeno. De igual manera, las células dendríticas estimulan la generación de linfocitos Th2. Una vez sintetizada la IgE se une a sus receptores de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos tisulares o basófilos en la sangre periférica, así como también a los receptores de baja afinidad (FcεRII o CD 23) en la superficie

de linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos. La unión de un receptor del mastocito a la IgE con el alérgeno, activa e induce la liberación de mediadores: interleuquinas 1-5, interferón gamma y TNF- $\alpha$ , que favorecen la inflamación. Por su lado, los eosinófilos liberan la proteína mayor básica, peroxidasa y proteína catiónica, que lesiona la vía aérea y perpetúa el proceso inflamatorio; además, estos generan leucotrienos, especialmente C4, un potente broncoconstrictor que se mantiene gracias a la liberación de citoquinas y quemoquinas. También, al ingresar el antígeno a la vía aérea se activan los linfocitos Th2 para producir interleuquina 5, que favorece la maduración de los eosinófilos en la médula ósea, los cuales, al migrar al tejido pulmonar, liberan las sustancias mencionadas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por episodios recurrentes de disnea, particularmente en la noche o temprano en la mañana, opresión torácica y tos con moco pegajoso y espeso, muy difícil expectorar. El examen físico consiste en estertores roncantes y sibilancias en todo el tórax a predominio espiratorio. El asma se clasifica en intermitente, leve persistente, moderada persistente y severa persistente según la severidad de los síntomas, la obstrucción al flujo de aire y la alteración de las pruebas de función pulmonar. Esta clasificación es útil al inicio de la enfermedad para definir la conducta; además, con el paso del tiempo puede cambiar la severidad. Para el seguimiento se usa la evolución clínica y las pruebas de función pulmonar.

### DIAGNÓSTICO

Las pruebas de la función pulmonar permiten diagnosticar y supervisar la obstrucción al flujo del aire, las cuales son reversibles y variables en el tiempo. Apoyan el diagnóstico la variabilidad en los síntomas, que pueden ser hasta en horas en el mismo día, y la variabilidad del flujo espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y el pico de flujo espiratorio (PFE) antes y después de broncodilatadores. La espirometría es el método preferido que permite medir la limitación al flujo del aire y la reversibilidad con el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción corta. Son útiles el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), CVF (capacidad vital forzada), relación de VEF1/CVF y, el pico flujo espiratorio (PFE).

**Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) VN= 3-4 L.** Esta medida es comparada con valores predeterminados según talla, género y

raza; al encontrarse disminuido y aumentar 12% o 200 ml tras el uso de agonistas  $\beta_2$ , eso sugiere el diagnóstico de asma. En pacientes tratados disminuye la sensibilidad de la espirometría y puede haber variabilidad entre las diferentes tomas. La relación de VEF1/CVF (VN= 80%), permite predecir el resultado; un valor inferior a 80% favorece el diagnóstico.

**Pico flujo espiratorio o PFE (VN 449,1 L/min).** Es una medida útil para el diagnóstico y tratamiento del asma; se analiza según curvas predeterminadas pero tiene la limitación de ser esfuerzodependiente. Un PFE de 60 L por minuto o una mejoría del 20%, luego del uso de broncodilatadores y la variabilidad diurna mayor del 20% son útiles para el diagnóstico. Para identificar desencadenantes ambientales o inducción por ejercicio se hace PFE varias veces al día y en diferentes actividades. Se sugiere comparar con las mejores cifras obtenidas en el paciente durante la evolución de su enfermedad cuando está asintomático o tiene tratamiento farmacológico pleno; se promedian los resultados de 2 semanas: se mide al levantarse (cuando se espera mayor grado de obstrucción) y al acostarse (cuando se espera mejores resultados); al promediar estos hallazgos y comparar con los mejores resultados obtenidos se infiere el estado de control de la enfermedad.

**Prueba de broncoprovocación.** Es útil para personas con sintomatología de asma pero con espirometría normal. Mide la reactividad de las vías aéreas ante el ejercicio o la infusión de metacolina o histamina; una caída > de 20% del VEF<sub>1</sub> hace el diagnóstico con alta sensibilidad y valor predictivo negativo; sin embargo, la especificidad es baja debido a que los pacientes con EPOC, rinitis alérgica y fibrosis quística pueden también resultar positivos con esta prueba.

Según la severidad del asma antes del inicio del tratamiento, esta puede ser:

*Intermitente.* Los síntomas ocurren menos de una vez por semana, con exacerbaciones cortas y leves y síntomas nocturnos máximo dos veces al mes. VEF<sub>1</sub>/CVF  $\geq$  80% del predeterminado. Variabilidad de VEF<sub>1</sub> o PEF < 20%.

*Leve persistente.* Síntomas más de una vez a la semana pero menos de una vez al día, exacerbaciones que afectan el sueño y limitan la actividad, y síntomas nocturnos más de dos veces al mes. VEF<sub>1</sub>/CVF  $\geq$  80% del predeterminado. Variabilidad 20-30%

*Moderada persistente.* Síntomas todos los días, manifestaciones nocturnas más de una vez a la semana, las exacerbaciones limitan sueño y la actividad;

requerimiento diario de agonistas  $\beta_2$  de corta acción. VEF<sub>1</sub>/CVF 60 < 80% del predeterminado. Variabilidad > 30%

*Severa persistente:* síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, manifestaciones nocturnas frecuentes, limitación de la actividad física. VEF<sub>1</sub>/CVF < 60% del predeterminado. Variabilidad > 30%.

## TRATAMIENTO

El tratamiento integral del asma consiste en evitar la exposición de los factores desencadenantes, monitorizar la evolución clínica y las pruebas de función pulmonar y establecer el plan de medicamentos para cada paciente. La meta es obtener un adecuado control clínico no solo en las situaciones de crisis, sino en su prevención y mantenimiento. Los medicamentos de emergencia (*aliviadores*) se utilizan para revertir la broncoconstricción en forma rápida mediante agonistas  $\beta_2$  inhalados de corta acción, sulfato de magnesio, anticolinérgicos inhalados y corticoesteroides sistémicos. Los medicamentos usados para el mantenimiento (*controladores*) inhiben los mecanismos inflamatorios básicos e incluyen esteroides inhalados, modificadores de leucotrienos, combinación de agonistas  $\beta_2$  de larga acción con esteroides inhalados, cromoglicato sódico, teofilina de liberación sostenida y anticuerpos anti Ig E.

## MEDICAMENTOS USADOS DE EMERGENCIA

**Agonistas  $\beta_2$  de acción corta.** Son drogas que activan los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  y relajan el músculo liso bronquial, además de que inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos, reducen el edema bronquial y mejoran la secreción de moco; no anulan la inflamación primaria, razón por la que se deben usar o estar precedidos por los corticoesteroides. Son los medicamentos preferidos para aliviar el broncoespasmo en el episodio agudo y para la prevención de la broncoobstrucción generada por el ejercicio. Sus efectos secundarios son temblor, taquicardia y arritmias cardíacas. Los más usados son salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol, reproterol y pirbuterol. El formoterol, aunque es un agonista  $\beta_2$  de larga acción, también se puede usar para aliviar síntomas agudos por su rápido inicio de acción, siempre y cuando el paciente esté recibiendo previamente y en forma regular los esteroides inhalados. Los agonistas  $\beta_2$  de acción corta deben usarse solo para el control agudo de síntomas a la menor dosis y frecuencia posible. El uso demasiado

frecuente de estos medicamentos debe alertar a que el tratamiento suministrado no es el apropiado, lo que requiere una revaloración e incluso es recomendable un ciclo corto de esteroides por vía oral. Los agonistas  $\beta_2$  se nebulizan a través de oxígeno o aire comprimido, mezclados con solución fisiológica 2 a 5 ml cada 4-6 horas a las dosis siguientes: salbutamol, 2.5 a 5 mg (también aerosol ,100 a 200  $\mu$ g cada 6-12 horas); terbutalina, 500  $\mu$ g; clenbuterol, 20 a 40  $\mu$ g; fenoterol, 0.5-1 mg (aerosol 0.05 a 0.1 mg TID). Se puede usar una infusión EV continua de salbutamol, 2 a 5  $\mu$ g/minuto o terbutalina, 1.5 a 5  $\mu$ g/minuto según la respuesta del paciente.

**Sulfato de magnesio.** Es útil para las crisis severas, una vez que los demás medicamentos de primera línea se han aplicado sin obtener mejoría. Disminuye la necesidad de hospitalización y mejora el pico flujo. Se usa 2 g EV en 2 a 5 minutos seguido de una infusión de 2 g por hora hasta alcanzar la respuesta deseada. Sus efectos colaterales son fogaie facial, hipotensión, diaforesis, vómitos, sedación, debilidad y depresión respiratoria. Para bloquear la depresión respiratoria producida por el sulfato de magnesio se emplea el gluconato de calcio.

**Anticolinérgicos.** Los antagonistas de los receptores muscarínicos evitan la broncoconstricción inducida por los nervios colinérgicos y la secreción de moco. Han demostrado mejoría de la función pulmonar y disminuyen la probabilidad de hospitalización. Es una alternativa en pacientes que presentan efectos indeseables con los agonistas  $\beta_2$ . Sus efectos adversos son sequedad, sabor amargo en la boca y en ocasiones hay broncoconstricción refleja. Se dispone del bromuro de ipratropio, el oxitropium y el bromuro de tiotropio, que es de acción prolongada. El bromuro de ipratropio se usa a la dosis de 0.25 a 0.50 mg en 3 ml de solución fisiológica cada 4 a 6 horas o 2 inhalaciones (0.04 mg) del aerosol cada 4 a 6 horas. El bromuro de tiotropio, 18  $\mu$ g por inhalación OD.

**Corticoesteroides.** Disminuyen el número de células inflamatorias activadas (neutrófilos, mastocitos y linfocitos T) y anulan la producción de citoquinas, moléculas de adhesión y enzimas en la mucosa bronquial. Son importantes en las crisis severas porque previenen la exacerbación y recaídas de las crisis, además, son útiles para prevenir el asma por ejercicio. El inicio de acción es de 4-6 horas y son igualmente efectivos por VO o EV. La prednisona se usa a dosis de 40-50 mg VO día por 10 días y luego se disminuye progresivamente al mejorar los síntomas y se logre el retorno a la función pulmonar previa del

paciente. Las dosis bajas de metilprednisolona, 80 mg o hidrocortisona, 400 mg EV diarias son tan efectivas como las dosis altas. Es importante continuar con un mantenimiento de esteroides inhalados.

**Teofilinas.** Su efecto broncodilatador es por inhibición de la *fosfodiesterasa* del músculo liso y aumenta las concentraciones de AMP cíclico; además, a dosis bajas tiene efecto antiinflamatorio. No agrega broncodilatación a los agonistas  $\beta_2$  pero puede mejorar el control de la respiración. Tiene importantes efectos adversos como anorexia, vómitos, cefalea, arritmias cardíacas irritabilidad, agitación psicomotriz y convulsiones, y no debe suministrarse una teofilina de acción corta en pacientes que reciben teofilina de acción retardada, a no ser que se determinen niveles bajos de ella. La intoxicación con aminofilina es factible en aquellos pacientes que han recibido previamente teofilina oral extrahospitalaria y en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, hepatopatías crónicas y ancianos. La aminofilina se emplea a la dosis inicial de 5 mg Kg diluida en 10 ml de solución glucosada al 5% EV en 20 minutos. La dosis de mantenimiento es de 0.5 a 1 mg Kg por hora en infusión EV continua o, en su defecto, 240 mg diluidos EV cada 6 horas.

#### MEDICAMENTOS DE MANTENIMIENTO (CONTROLADORES)

**Corticoesteroides inhalados.** Mejoran la calidad de vida del paciente, normalizan las pruebas de función pulmonar, disminuyen la hiperreactividad e inflamación de la vía aérea y reducen la frecuencia y severidad de las crisis y la baja la mortalidad asociada al asma. No curan la enfermedad y al discontinuarlos hay recaídas en una alta proporción de pacientes. Tienen el inconveniente de candidiasis oral, disfonía y, ocasionalmente, tos, que se pueden controlar con el enjuague bucal después del esteroide o con el uso de prodrogas que se activan en pulmón (no en la faringe), como la ciclesonida. Las dosis de dipropionato de beclometasona es de 50 a 100  $\mu$ g BID; de budesonida, 200 a 400  $\mu$ g BID o TID; fluticasona, 100 a 200  $\mu$ g BID; mometasona, 200 a 400  $\mu$ g BID y ciclesonida 200,  $\mu$ g BID o TID hasta el momento en que la dosis de prednisona llegue a 20 mg diarios.

**Antileucotrienos.** Son antagonistas de los receptores de la cisteinil-leucotrieno (CysLT1). Los más usados son montelukast, zafirlukast, pranlukast y zileutón (inhibidor de la *5 lipooxigenasa*). Es una opción para pacientes con asma leve persistente, pero son menos eficaces que los esteroides inhalados. Tienen un

pequeño y variable efecto broncodilatador, disminuyen los síntomas, reducen la inflamación de la vía aérea y las exacerbaciones mejorando las pruebas de función pulmonar. No deben reemplazar al esteroide inhalado en pacientes que ya lo reciben, sino agregarlo para disminuir su dosis y para pacientes con asma severa o moderada que no se han podido controlar. La dosis de montelukast es de 10 mg VO día; zafirlukast, 20 mg VO c/12 horas; zileutón, 600 mg VO TID o QID.

**Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.** Por no tener efecto antiinflamatorio no deben usarse como monoterapia. Se emplean para prevenir el asma desencadenada por el ejercicio. Son muy útiles adicionarlos a los esteroides inhalados cuando no han logrado adecuado control de la enfermedad. Con esta combinación disminuye el número de exacerbaciones, los síntomas nocturnos, las hospitalizaciones, el requerimiento de los agonistas  $\beta_2$  de corta acción y permiten disminuir las dosis de esteroides inhalados. Los efectos secundarios son temblor y taquicardia, pero menos frecuentes que los agonistas  $\beta_2$  sistémicos. Las combinaciones con esteroides inhalados tienen efecto igual que cada agente por separado, son más cómodos para el paciente y se usan dos a cuatro inhalaciones BID. Los más usados son la budesonida más formoterol, 200-400/12-24  $\mu$ g BID y la fluticasona más salmeterol, 50/25, 125/25-50 o 250/25-50  $\mu$ g BID.

**Teofilina.** Existe evidencia de que tienen algún efecto controlador, inclusive se ha descrito exacerbación de los síntomas respiratorios después de suspenderla. Es útil la asociación con los corticoesteroides inhalados cuando estos no logran el control total. Los efectos secundarios son diarrea, náuseas, vómitos y convulsiones, particularmente cuando se dan a dosis por encima de 10 mg/kg/día, por lo que es prudente monitorizarse los niveles en sangre (10 a 20  $\mu$ ml). Múltiples condiciones y medicamentos alteran su concentración sérica (quinolonas, cimetidina, alcohol, macrólidos, anticonceptivos, alopurinol), aunque pacientes que reciben dosis bajas no ameritan medición de la concentración sanguínea, excepto cuando se sospeche intoxicación. La dosis de teofilina de LP 100 a 300 mg VO BID.

**Antagonistas de IgE (omalizumab).** Se une de forma específica a la inmunoglobulina IgE bloqueando su acción, por lo que disminuye la cantidad de IgE circulante e interrumpe la cascada de fenómenos bioquímicos que desencadenan los síntomas del asma alérgica. Es de utilidad para pacientes con altos niveles de inmunoglobulina E y que no hayan mejorado con dosis altas de corticoesteroides inhalados. Se observa disminución de síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones, es un medicamento seguro y de gran utilidad

cuando se adiciona a corticoesteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción larga. Los efectos adversos son dolor local, urticaria, artralgias, edema de glotis y anafilaxia. La dosis depende de la concentración basal de IgE (UI/ml): 75-300 mg SC cada 4 semanas.

**Corticoesteroides sistémicos.** Solo se utilizan en casos de asma severa no controlada. Es una terapia con múltiples efectos secundarios y el índice efectividad/efectos secundarios es claramente más favorable para corticoides inhalados que para sistémicos. Cuando se decide el uso de estos medicamentos es preferible la vía oral, ya que los compuestos disponibles tienen menor efecto mineralocorticoide, vida media más corta y menos efectos en músculos estriados, además de que son más fáciles de dosificar a fin de suministrar al paciente la menor dosis necesaria. Todo paciente con asma que reciba terapia a largo plazo con esteroides sistémicos, debe recibir tratamiento preventivo para osteoporosis. Es posible que al suspender los medicamentos, el paciente padezca insuficiencia suprarrenal o incluso que se desenmascare una patología adicional como el síndrome de Churg-Strauss, vasculitis que se presenta como una crisis asmática. Debe tenerse especial cuidado si se prescriben a pacientes con tuberculosis, infecciones parasitarias, osteoporosis, glaucoma, depresión severa, diabetes o úlcera péptica. Incluso se han descrito casos fatales de infección por *Herpes virus* en pacientes que reciben el tratamiento, inclusive en ciclos cortos.

**Otros medicamentos controladores.** Se ha usado el metotrexate, ciclosporina y sales de oro. Pueden disminuir el requerimiento de esteroides, sin embargo, tal efecto benéfico puede ser sobrepasado por las reacciones secundarias.

**Inmunoterapia con alérgeno específico.** Para aplicar al paciente un tratamiento apropiado con inmunoterapia es necesario identificar el alérgeno específico y llevar a cabo después una sensibilización con dosis crecientes de este; se ha descrito en la literatura mejoría de síntomas y disminución del requerimiento de medicamentos. La terapia es dispendiosa para su aplicación, ya que requiere múltiples inyecciones y períodos de observación hasta de media hora y, después, de cada una hora. Solo se contempla su uso cuando el paciente ha eliminado los posibles alérgenos, ha recibido tratamiento farmacológico adecuado (incluyendo esteroides inhalados) y no haya mejorado. Los efectos adversos locales son desde pequeñas y leves hasta grandes y dolorosas reacciones alérgicas en la zona de administración. En el ámbito sistémico se puede presentar anafilaxis, exacerbación del asma e incluso muertes en pacientes con asma severa.

## REFERENCIAS

- DUCHARME FM, LASSERSON TJ, CATES CJ. Long-acting  $\beta_2$ -agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No. CD003137. DOI:10.1002/14651858.CD003137. pub3.
- FANTA CH. ASTHMA. *N ENGL J MED.* 2009; 360: 2226.
- GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. Actualización 2012. The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- HAMID Q, TULIC M. New therap for asthma. Is there any progress? *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31: 355.
- LAZARUS SC: Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 755.
- MARC PETERS-GOLDEN, WILLIAM R. HENDERSON. LEUKOTRIENES. *N Engl J Med.* 2007;357:1841-54.
- MITRA A, BASSLER D, WATTS K, LASSERSON TJ, DUCHARME FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001276. DOI: 10.1002/14651858.CD001276.pub2.
- RAM FSF, ROBINSON SM, BLACK PN, PICOT J. Physical training for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001116. DOI: 10.1002/14651858.CD001116.pub2.
- ROBERT C. STRUNK, M.D., AND GORDON R. BLOOMBERG, M.D. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354:2689-95.
- WALKER S, MONTEIL M, PHELAN K, LASSERSON TJ, WALTERS EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
- WENZEL SE, BUSSE WW: Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 14

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

*Yorly J. Guerrero U  
Orlando Flores.*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria de alta prevalencia mundial. En Venezuela ocupa el octavo lugar dentro de las causas de mortalidad, y la prevalencia es del 18% en la población de Caracas. Dentro de los factores de riesgo se consideran: el género masculino, predisposición genética, hábitos tabáquicos, cocinar con biomasa (leña, carbón), contaminación del aire (dióxido de azufre, dióxido nitroso y partículas de carbón), exposición profesional en la industria del cadmio, plástico y algodón, infecciones bronquiales recurrentes y comorbilidades. De todos ellos, el más importante y frecuente es la inhalación continua y prolongada del humo de cigarrillo, esta se cuantifica por el índice de cajetillas/año = multiplicar el número de años que el paciente ha fumado por número de cigarrillos que fuma al día entre 20. El tabaquismo produce las siguientes lesiones sobre la estructura bronquial:

1. Afecta el movimiento ciliar del epitelio bronquial, hecho que dificulta la expulsión del moco bronquial
2. Genera hipertrofia las glándulas de la mucosa, que ocasiona hipersecreción de moco
3. Produce inhibición de los macrófagos alveolares.

La característica fundamental de la EPOC es la obstrucción crónica del flujo de aire espiratorio, que por lo general es progresiva en el tiempo. Tal obstrucción se presenta en dos condiciones, la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar, pero en la gran mayoría de los pacientes ocurre simultáneamente en ambas, y muchas veces es difícil determinar, incluso mediante espirometría el grado

particular de cada una de ellas; por lo que se prefiere llamar EPOC. Sin embargo existen algunas características resaltantes en cada una de ellas.

*Bronquitis crónica.* Se define como una expectoración que persiste la mayor parte de los días durante al menos 3 meses consecutivos al año, por 2 años; en ausencia de otras neumopatías. Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por aumento del número de células caliciformes, infiltración inflamatoria, aumento del músculo liso bronquial y tapones mucosos intraluminales.

*Enfisema.* Fisiológicamente el flujo espiratorio máximo disminuye conforme se vacían los pulmones, ya que el parénquima progresivamente tiene cada vez menos retracción elástica y se reduce el área transversal de las vías respiratorias, de modo que aumenta la resistencia al flujo de aire. En el enfisema existe destrucción y ensanchamiento de los espacios alveolares con pérdida del soporte elástico sobre las vías aéreas, este hecho lleva al colapso espiratorio de los bronquios pequeños y, por consiguiente, al aumento de la resistencia del flujo de aire durante esta fase. Estos factores llevan a la hiperinflación mecánica y retención de aire, propias del enfisema pulmonar. Aunque el uso de cigarrillo interviene en la génesis del enfisema, el factor más importante es la deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina. Las reacciones inflamatorias recurrentes relacionadas con infecciones y agentes contaminantes intervienen atrayendo leucocitos que al liberar proteasas (*tripsina*, *elastasa* y *colagenasas*) y no ser inhibidas por la  $\alpha_1$ -antitripsina y *antielastasa*, destruyen el parénquima pulmonar. El estudio histopatológico puede revelar un patrón *centrolobulillar* caracterizado por destrucción del bronquiolo respiratorio y conductos alveolares en el centro del acino y, el *panlobulillar* que afecta el acino completo; aunque es frecuente encontrar los dos componentes. El patrón *centrolobulillar* suele ubicarse en los campos pulmonares superiores y está más relacionado con el hábito de fumar, y el *panlobulillar* tiende a ser universal y se presenta más en la deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la EPOC comienzan a manifestarse generalmente a partir de los 40 años de edad; se caracterizan por tos crónica y disnea. La tos frecuentemente es productiva y de predominio matutino, ésta domina en ocasiones el cuadro clínico a pesar de que no tiene relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo. El aumento de la expectoración o sus características purulentas sugieren exacerbación, infección o presencia de bronquiectasias; la expectoración hemoptoica es sugestiva de carcinoma broncopulmonar.

La disnea es el síntoma cardinal de la EPOC, de allí que se reconocen dos tipos de aspectos generales, el “abotagado azul” de la bronquitis crónica y el “soplador rosado” del enfisema (pacientes delgados y no cianóticos en reposo. La dificultad respiratoria es progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria. Existen escalas que miden el grado de disnea, que son conocidas y de fácil registro: *grado 0* solo al hacer ejercicio intenso; *grado 1* al andar rápido o subir una cuesta poco pronunciada; *grado 2* incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad al caminar en terreno plano; *grado 3* tener que descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en plano y *grado 4* incapacidad para salir de casa y aparece con ciertas actividades como vestirse, peinarse o cepillarse. El grado de disnea se correlaciona con la espirometría, así cuando el volumen espiratorio forzado en el 1° segundo (VEF1) es <50% los pacientes presentan disnea de esfuerzo, y cuando está por debajo del 25% cursan con disnea en reposo, hipoxia e hipercapnia. Una prueba práctica para determinar la presencia de obstrucción consiste en colocar el estetoscopio sobre la laringe y medir el tiempo que tarda una espiración forzada después de una inspiración profunda; en la EPOC la espiración se prolonga por más de 4 segundos.

Al examen físico se debe observar la capacidad de emitir frases completas, tórax hiperinsuflado e hipoexpansible, uso de los músculos accesorios de la espiración, movimientos paradójicos de la pared abdominal, espiración prolongada, roncus, sibilancias y murmullo vesicular disminuido. En los pacientes graves, puede ocurrir disminución del estado de alerta, pérdida de peso y de la masa muscular, uso de músculos accesorios de la respiración, cianosis central, edema periférico, inestabilidad hemodinámica y signos de sobrecarga ventricular derecha.

Las condiciones médicas que puedan agravar los síntomas o simular una exacerbación de la EPOC incluyen infección respiratoria, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca crónica, neumotórax y embolismo pulmonar. Los niveles séricos elevados de péptido natriurético cerebral aunado a la clínica, pudiera servir para identificar pacientes con disnea aguda secundaria a insuficiencia cardíaca, y así distinguir estos pacientes de aquellos con exacerbaciones de una EPOC.

## DIAGNÓSTICO

La alteración de los gases arteriales en la EPOC (hipoxia e hipercapnia) se debe a la mala distribución del aire inspirado (éste se desperdicia en un gran espacio muerto); hay un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión (imbalance V/Q).

El *gold standard* para el diagnóstico de la EPOC es la espirometría; ésta sirve para valorar su gravedad, progresión, pronóstico y respuesta al tratamiento. Debe realizarse cuando el paciente esté compensado, sin procesos infecciosos, antes y después del uso de broncodilatadores; esto último es importante para determinar la presencia de una obstrucción bronquial reversible. Un aumento del  $VEF_1$  en un 12% o mayor de 200 ml, y de la FEF 25-75% en un 30%, sugiere un componente de reversibilidad significativo con los broncodilatadores, y por consiguiente se pueden usar con propiedad. Considerando el valor que tiene la espirometría en la EPOC, se describen los parámetros más utilizados y que permiten hacer el diagnóstico.

**$VEF_1$**  (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo VN= 3-4 L). Es el volumen de aire expulsado durante el primer segundo de la capacidad vital forzada. Se debe expulsar el aire lo más rápido posible después de una inspiración profunda; esta prueba explora en un 75% las vías respiratorias grandes (mayor de 2 mm).

**CV** (Capacidad vital VN= 3.4-5 L). Volumen máximo de aire que puede ser exhalado con una espiración máxima después de una inspiración profunda.

**CPT** (Capacidad pulmonar total VN= 5-7 L). Se refiere al volumen de aire presente en los pulmones después de una inspiración máxima .

**CVF** (Capacidad vital forzada VN= 3-4 L). Es la capacidad vital, pero espirando lo más rápidamente posible.

**FEF 25-75%** (Flujo espiratorio forzado 25-75%). Se le denomina también *velocidad máxima de flujo a media espiración* (FMME). Se refiere al volumen de aire expulsado entre el 25% y 75% de la capacidad vital forzada (normalmente en el adulto promedio, para hombres es de 4.1 L/seg y, mujeres 3.2 L/seg). Esta prueba explora las vías aéreas periféricas pequeñas (menores de 2 mm). Es útil para determinar la función respiratoria de los fumadores de cigarrillo en las etapas tempranas de la enfermedad, donde suelen estar comprometidos los bronquios pequeños, inclusive con un  $VEF_1$  normal.

**$VEF_1/CVF$**  (índice de Tiffeneau). Es una relación entre el  $VEF_1$  y la CVF, expresada como el porcentaje de la CVF expulsado en el primer segundo; normalmente es del 80%. Cuando existe un patrón obstructivo es menor de 80%, y cuando es restrictivo, el resultado es mayor del 80%; obviamente a expensas de la disminución de la CVF.

**VR** (Volumen residual VN= 1.5 a 2). Es el volumen de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima.

**CRF** (Capacidad funcional residual VN= 2.6 a 3.3L). Es el volumen de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal. La capacidad funcional residual es igual al volumen residual más el volumen de reserva espiratorio.

**D<sub>LCO</sub>** (Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono en una sola inspiración). Mide la cantidad de captación del CO desde el aire alveolar a los capilares sanguíneos del pulmón (VN= 27-37 mlCO/min/mmHg). La D<sub>LCO</sub> es útil para definir la severidad de la EPOC; está marcadamente reducida en los pacientes enfisematosos debido a que el área de superficie para el intercambio de gases en la membrana alveolo-capilar está disminuido como consecuencia de la destrucción de las paredes alveolares.

**Gasometría arterial.** Es importante para valorar la severidad de la hipoxemia e hipercapnia en una exacerbación y decidir la hospitalización del paciente. Una PaO<sub>2</sub> < 60mmHg y/o SatO<sub>2</sub> < 90% con una PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg al aire ambiente, indican falla respiratoria. Además, una acidosis moderada a severa (pH < 7,36) más hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45-60mmHg en un paciente con falla respiratoria es una indicación para ventilación mecánica. La policitemia, refleja una respuesta fisiológica a la hipoxemia crónica o el uso inadecuado del oxígeno suplementario.

**Oximetría de pulso.** Se utiliza para evaluar la saturación de oxígeno del paciente y la necesidad de oxigenoterapia suplementaria.

**Varios.** El *ECG* y *ecocardiograma* sirven para determinar el grado de repercusión cardíaca (hipertensión pulmonar). La *alfa-1-antitripsina* solo se debe determinar en pacientes con EPOC provenientes de áreas donde la deficiencia de esta enzima tiene alta prevalencia.

**Imágenes.** La Rx del tórax puede evidenciar aplanamiento del diafragma, aumento de los espacios aéreos retroesternales/retrocardíaco e hipertransparencia pulmonar con disminución de las marcas vasculares. La TC de tórax aunque no es útil en el diagnóstico de EPOC, contribuye a descartar otras enfermedades.

Los valores del FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC son los mejores indicadores de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y se utilizan como primer parámetro para definir la gravedad de la obstrucción espiratoria al flujo aéreo; todos los estadios cursan con tos productiva (Global initiative for Lung Disease GOLD. (Tabla 101). Recordar que en estos pacientes aumenta la capacidad funcional

residual, la capacidad pulmonar total y el volumen residual, lo que expresa hiperinsuflación pulmonar con retención de aire.

TABLA 101. CRITERIOS GOLD PARA VALORAR LA GRAVEDAD DE LA EPOC BASADO EN LA SEVERIDAD DE LA ESPIROMETRÍA (GOLD 2010)

ESTADIO GOLD	INTENSIDAD	VEF <sub>1</sub> /CVF	VEF <sub>1</sub> % del valor predecible
I	Leve	< 0.70	> 80
II	Moderada	0.70 - 0.50	< 80
III	Grave	0.70 - 0.30	< 50
IV	Muy grave	< 0.70	< 30 con signos de insuficiencia respiratoria o del corazón derecho

Se considera obstrucción limitante del flujo aéreo a una FEV<sub>1</sub>/FVC inferior a 0.70 post-broncodilatadores

## TRATAMIENTO

La guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. SEPAR-ALAT, 2009, señala un cuadro resumen del manejo de la EPOC. Cuadro 1.

A continuación se muestran las indicaciones para el tratamiento intrahospitalario, bien en cuidados intermedios o en unidades de cuidados intensivos, según la Sociedad Venezolana del Tórax (SOVETORAX) (Tablas 102 y 103).

TABLA 102. INDICACIONES PARA LA VALORACIÓN INTRAHOSPITALARIA O ADMISIÓN DE LOS PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC (GOLD 2008)

Marcado aumento de la intensidad de los síntomas así como desarrollo repentino de disnea en reposo
Falla en la respuesta al tratamiento médico inicial de la exacerbación y soporte ambulatorio insuficiente
Instalación de nuevos signos (cianosis, edema periférico, exacerbaciones frecuentes)
Presencia de comorbilidades: neumonía, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus descompensada, insuficiencia renal o hepática

TABLA 103. INDICACIONES PARA LA ADMISIÓN A UCI DE LOS PACIENTES CON EXACERBACIÓN AGUDA DE EPOC (GOLD 2010)

Intolerancia o falla en la ventilación no invasiva
Disnea severa con uso de músculos accesorios y movimientos abdominales paroxísticos que no responde a la terapia de emergencia inicial
Frecuencia respiratoria > 35 respiraciones por minuto
Deterioro del estado de conciencia (confusión, letargia, coma)
Persistencia o empeoramiento de la hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 40$ mmHg, saturación de $\text{O}_2 < 88\%$ ), y/o hipercapnia severa o que empeora ( $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg), y/o acidosis respiratoria severa o que empeora ( $\text{pH} < 7.25$ ) en ausencia de oxígeno suplementario y ventilación no invasiva
Necesidad de ventilación mecánica* e invasiva**
Inestabilidad hemodinámica (hipotensión, <i>shock</i> ) que amerite vasopresores. Paro respiratorio
Otras complicaciones (anormalidades metabólicas, sepsis, neumonía, embolismo pulmonar, barotrauma)
* INDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA: acidosis respiratoria ( $\text{pH} < 7.35$ ó $\text{PaO}_2 < 45$ ). Además, disnea severa, signos de fatiga muscular respiratoria, aumento del trabajo respiratorio o, ambos, como uso de los músculos accesorios de la respiración, movimiento paradójico del abdomen o retracción de los espacios intercostales.
**Es un procedimiento de alto riesgo en estos pacientes porque la deshabitación posterior a la ventilación mecánica se hace muy difícil en los pacientes con EPOC. Debe considerarse antes, la ventilación no invasiva a presión positiva.

**INDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA:** incapacidad para tolerar la ventilación mecánica no invasiva o falla de ella, paro cardíaco o respiratorio, pausas respiratorias con pérdida de la conciencia o boqueo por aire, disminución de la conciencia, agitación psicomotora, abundantes secreciones respiratorias, pulso menor de 50 pm, inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares e hipoxia amenazante.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**Broncodilatadores.** Se deben usar, por excelencia, en las exacerbaciones de la enfermedad; las dosis son semejantes a las empleadas en el asma bronquial. El anticolinérgico bromuro de ipatropio y los  $\beta_2$  agonistas de acción corta son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Se recomienda

su empleo cuando exista deterioro sintomático (Evidencia B). Los  $\beta_2$  agonistas de larga duración (salmeterol, formoterol) reducen la frecuencia de la exacerbación del EPOC; este efecto es superior si se combinan con esteroides inhalados; también se usa el indacaterol aislado (150 a 300  $\mu\text{g}$  OD). El tiotropio, anticolinérgico de larga duración, reduce en 24% la frecuencia de exacerbaciones, mejora la función pulmonar y los síntomas (Evidencia A); la mejoría aumenta si se combina con  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada y esteroides inhalados (fluticasona, budesonida, beclometasona), particularmente en pacientes con EPOC moderada a severa (cap. asma).

**Corticoesteroides.** Los corticoesteroides sistémicos son beneficiosos en el manejo de las exacerbaciones de la EPOC; tienen un tiempo de recuperación muy corto, mejoran la función pulmonar ( $\text{FEV}_1$ ), la hipoxemia ( $\text{PaO}_2$ ) y pueden reducir el riesgo de recaídas, falla del tratamiento y de estancia hospitalaria (Nivel de evidencia A). Debe considerarse su uso si el  $\text{FEV}_1$  es  $<50\%$ , adicionalmente a los broncodilatadores. Se recomienda la metilprednisolona 30-40 mg EV/día; se puede pasar a prednisona 30 a 40 mg VO OD, cuando las condiciones del paciente mejoran por 5 días (Evidencia B). Los esteroides inhalados reducen la frecuencia de exacerbaciones en un 25%; este efecto es más acentuado en los pacientes con mayor deterioro funcional. La dosis del indacaterol es de 150  $\mu\text{g}$  BID, del propionato de fluticasona es 500  $\mu\text{g}$  BID y de la budesonida 100 a 400  $\mu\text{g}$  BID.

**Antibióticos.** Los pacientes con EPOC, frecuentemente padecen de infecciones virales y bacterianas, (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacterias* y *Pseudomonas*), virus (influenza, rinovirus, sincitial respiratorio y adenovirus) y por el bacilo tuberculoso. El tratamiento debe iniciarse al aparecer fiebre, tos con expectoración purulenta abundante y exacerbación de los síntomas respiratorios (evidencia B); elevaciones  $>$  de 10 ng/ml de la procalcitonina III orientan a sepsis bacteriana ( $\text{VN} = < 0.5$  ng/ml). El uso permanente de antibióticos se justifica en caso de existir bronquiectasias confirmadas y con infección persistente. Generalmente se obtiene una excelente respuesta con cualquiera de los siguientes antimicrobianos: fluoroquinolonas “respiratorias” (levofloxacina, moxifloxacina), macrólidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactán. Si el paciente no responde a estos medicamentos se debe sospechar la existencia de bronquiectasias subyacentes o la presencia de un microorganismo resistente como: *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp o *Staphylococcus*, por lo que se impone el cultivo y antibiograma de la secreción bronquial para una mejor orientación terapéutica.

### GÉRMENES MÁS FRECUENTES EN LAS EXACERBACIONES DE EPOC Y SU TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO (SOVETÓ-RAX 2008)

- **Ambulatorio:** *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Se usa uno de los siguientes: claritromicina, azitromicina, amoxicilina/clavunato, ampicilina/sulbactán o cefuroxima. En caso de falla de los anteriores: cefalosporinas de 3ª generación, levofloxacina, moxifloxacina o ketólidos (telitromicina).
- **Hospitalizado:** *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. Se usa uno de los siguientes: amoxicilina/clavunato, levofloxacina, moxifloxacina. Si hay sospecha de *Pseudomonas spp* u otras *Enterobacteriaceae spp*, se debe considerar la terapia combinada
- **Uci:** *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae spp*, *Pseudomonas spp*. Se usa uno de los siguientes: levofloxacina, moxifloxacina, ceftriaxona, cefotaxime. Si hay sospecha de *Pseudomonas spp* u otras *Enterobacteriaceae spp*, se debe considerar la terapia combinada con 2 antibióticos antipseudomonas: ciprofloxacina, cefepime, ceftazidime, carbapenem o piperacilina/tazobactán.

**Metilxantinas (aminofilina o teofilina endovenosa).** Éstas producen una leve mejoría clínica y espirométrica (Evidencia B). Se incorporan al tratamiento del EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, siempre que su uso produzca una mejoría clínica significativa, y sin efectos secundarios significantes (vómitos, agitación psicomotriz).

**Inhibidores de la fosfodiesterasa 4.** El roflumilast y su metabolito activo (N-óxido roflumilast) inhiben la interacción de los neutrófilos con las células endoteliales y, por tanto, disminuyen su extravasación, ejercen una fuerte acción antiinflamatoria al inhibir la degradación del AMPc. Mejora el FEV<sub>1</sub> en pacientes tratados con salmeterol o tiotropio, reduce las exacerbaciones en un 15 a 20% en pacientes tratados con corticoesteroides que cursan con bronquitis crónica, EPOC severa o muy severa. Debe utilizarse siempre en combinación con un broncodilatador de acción prolongada. El roflumilast está contraindicado en la insuficiencia hepática, embarazo y lactancia; la dosis es de 500 mg VO/día (Evidencia B). Los agentes antiinflamatorios y mucolíticos no han demostrado tener algún impacto en la prevención de la exacerbación del EPOC.

**Agentes mucolíticos.** Aquellos pacientes con expectoración de esputo viscoso pudieran beneficiarse (ejem., carboxicisteína), aunque los beneficios globales son muy limitados.

**Antitusígenos y vasodilatadores (óxido nítrico).** Su uso NO se recomienda en los pacientes con EPOC.

***Vacunas e inmunoestimulantes (evidencia B)***

***Vacuna anti-influenza contra el virus A y B.*** Disminuye el número de consultas, hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

***Vacuna anti-neumococo.*** Es efectiva para prevenir la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad; habitualmente se indica la vacuna polivalente Pneumovac 23 ó Pneumo-inmune 23.

Esta vacuna debe ser indicada en todos los pacientes mayores de 65 años portadores de EPOC.

***Terapia inmunoestimulante.*** Se refiere a agentes elaborados a partir de extractos bacterianos que contienen antígenos derivados de varias cepas de microorganismos que estimulan el sistema inmune. Se obtienen de bacterias que afectan el tracto respiratorio inferior (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *viridans* y *B. catarrhalis*). El mecanismo de acción consiste en la activación directa de los macrófagos pulmonares; esto determina un aumento de la respuesta de los linfocitos T y B y de la actividad fagocitaria de los macrófagos. Actualmente se usa el OM-85BV, una cápsula diaria en la mañana (con estómago vacío) por 30 días; luego, un curso de 10 días por mes durante 3 meses. Con este tratamiento se logran reducir los episodios de exacerbación en la EPOC hasta en un 50%.

**TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.** Es de mucho valor la educación, soporte psicológico y social del paciente y sus familiares, además de una buena nutrición. El autocuidado y la rehabilitación pulmonar reducen la severidad y frecuencia de las exacerbaciones, así como las hospitalizaciones.

En las etapas avanzadas de la enfermedad la *oxigenoterapia* ofrece al paciente alivio físico y emocional; sobre todo con hipoxia persistente ( $\text{PaO}_2 < 88$  mm Hg, desaturación de  $\text{O}_2$  menor de 88 % en reposo o con el ejercicio; poliglobulia con hematócrito mayor de 55%, deterioro de la conciencia, signos de *cor pulmonale*

e insuficiencia cardíaca derecha. El objetivo de la oxigenoterapia es mantener una  $\text{PaO}_2 > 90$  mmHg, o  $\text{SatO}_2 > 90\%$  y evitar la caída del pH por debajo de 7.25. En el hogar se prefiere el catéter nasal a un flujo de 1 a 2 L/min asociado o no a la ventilación no invasiva con máscara a presión positiva. La ventilación mecánica no invasiva está indicada cuando a pesar de tratamiento médico y oxigenoterapia óptima hay disnea moderada a severa con uso de músculos accesorios, acidosis ( $\text{pH} < 7,36$ ), hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg) y frecuencia respiratoria mayor de 24 pm. Es oportuno aclarar, sin embargo, el soporte ventilatorio no ha demostrado disminución de las exacerbaciones de la EPOC.

*Abandonar el cigarrillo.* La supresión del hábito tabáquico es la principal medida para evitar el desarrollo y progresión de la EPOC (Evidencia A), sobre todo en las etapas iniciales del proceso. Dada la resistencia del paciente para abandonar el cigarrillo es necesario insistir en cada entrevista; la perseverancia y la persuasión (más que las amenazas), son la llave del éxito. Es sorprendente la mejoría que experimenta el paciente al poco tiempo de haber suspendido el cigarrillo. Considerando lo difícil que es para algunos pacientes la restricción del cigarrillo, se pueden utilizar medicamentos que facilitan alcanzar esa meta. Para lograrlo, el paciente puede recibir ayuda a través de terapia sustitutiva con nicotina (gomas de mascar, parches transdérmicos, inhalador, aerosol nasal, comprimido sublingual o pastilla de nicotina) o, bien otros fármacos como la vareniclina (agonista de los receptores nicotínicos), bupropión o nortriptilina; estos no están exentos de reacciones adversas severas.

*Oxigenoterapia.* En las etapas avanzadas de la enfermedad la *oxigenoterapia* ofrece al paciente alivio físico y emocional; sobre todo con hipoxia persistente ( $\text{PaO}_2 < \text{de } 55$  mm, desaturación de  $\text{O}_2$  menor de 88 % en reposo y/o con el ejercicio; poliglobulia con hematócrito mayor de 55%, deterioro de la conciencia, signos de *cor pulmonale* e insuficiencia cardíaca derecha. El objetivo de la oxigenoterapia es mantener una  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg, o  $\text{SatO}_2 > 90\%$  y evitar la caída del pH por debajo de 7.25. En el hogar se prefiere el catéter nasal a un flujo de 1 a 2 L/min asociado o no a la ventilación no invasiva con máscara a presión positiva. La ventilación mecánica no invasiva está indicada cuando a pesar de tratamiento médico y oxigenoterapia óptima hay disnea moderada a severa con uso de músculos accesorios, acidosis ( $\text{pH} < 7,36$ ), hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg) y frecuencia respiratoria mayor de 24 pm.

*Evitar la inhalación de sustancias irritantes.* Es recomendable eliminar aerosoles (desodorantes, insecticidas, lacas para el cabello); se debe evitar la contaminación ambiental, humedad, temperaturas frías y las grandes alturas. Cuando es imposible evitar la contaminación ambiental o la exposición a productos tóxicos se recomienda el cambio de residencia y/o de la actividad profesional.

*Rehabilitación.* Mejora la autonomía, la tolerancia al esfuerzo, la disnea, la ansiedad y la calidad de vida; sin embargo no se ha demostrado que reestablezca la función pulmonar, muscular respiratoria o que prolongue la vida. Es recomendable el ejercicio aeróbico, entrenamiento muscular general, acondicionamiento al esfuerzo físico, caminar al aire libre de acuerdo a la tolerancia del paciente; estas medidas producen bienestar y aumentan la capacidad al ejercicio. Se deben ejercitar los miembros superiores y los músculos accesorios de la respiración en reposo y hacer fisioterapia respiratoria.

*Cirugía de reducción del volumen pulmonar.* La cirugía moderna intenta una resección pulmonar periférica del 30% a 40% de las peores áreas enfisematosas. Con ella se busca reestablecer la expansión elástica de la pared del tórax y de las vías aéreas pequeñas, mejorar la perfusión ventilación del tejido pulmonar remanente y, finalmente, reducir el volumen pulmonar al final de la espiración, factores que mantienen el diafragma elevado y, por consiguiente, mejoran la presión negativa durante la inspiración. Los resultados que se buscan son aumentar el FEV<sub>1</sub> y la CVF en un 20% a 40% , reducir la CPT y el VR en 10% a 20% , aumentar la PaO<sub>2</sub> en 6 a 8 mm Hg, reducir la Pa CO<sub>2</sub> en 3 a 5 mm Hg y disminuir la mortalidad de un 5% a 10%.

Los criterios de inclusión son los siguientes: edad menor de 75 años, ausencia de comorbilidades relevantes severas (cardíaca, diabetes mellitus, neoplasias o patología pleural), disnea severa, ausencia de deformidad torácica, aumento de la capacidad pulmonar, predominio del enfisema en los lóbulos superiores, hiperinflación, pobre perfusión, difusión disminuida, que las pruebas de la función pulmonar muestren (VEF<sub>1</sub> 35%, CPT 142%, y VR 200%) del predeterminado, que deambulen y sean capaces de hacer rehabilitación pulmonar. El trasplante de pulmón en la EPOC grave puede mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.

---

**REFERENCIAS**

- ANUARIO DE MORTALIDAD VENEZUELA. 2008
- COSIO MG, SAETTA M, AGUSTI A. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2445-2454.
- EVENSEN, AE, MANAGEMENT OF COPD EXACERBATIONS. *AFP.* 2010; 81 (5): 616-638.
- FOSTER C, MISTRY NF, PEDDI PF Y SHARMA S. Manual Washington de Terapéutica Médica. 33ª Edición. USA. 2010.
- GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. 2014. <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
- GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. SEPAR-ALAT, 2009 WWW.separ.es
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. June 2010. [www.guidance.nice.org.uk/cg101](http://www.guidance.nice.org.uk/cg101)
- RABE KF ET AL. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary obstructive disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Car Med.* 2007; 176: 532.
- REUNIÓN DE CONSENSO, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO DE LA EPOC( II). Venezuela 2006: Soc. Ven. Neumonología. MSDS. Univ. Central de Venezuela.
- REUNIÓN DE CONSENSO EN PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS (III). ISLA DE COCHE, VENEZUELA. 2008. SOVETÓRAX.
- SUTHERLAND ER, Y CHERNIACK MR. MANAGEMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. *N ENGL J MED.* 2004; 350: 2689-2697.



# CÁNCER PULMONAR

Francisco López

## INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas en USA y es una de las primeras causas de muerte por cáncer en ambos sexos en el ámbito mundial con una incidencia de 1 a 2 millones de enfermos por año y una mortalidad de 1.1 millones. El 80% corresponde a fumadores por su exposición a factores cancerígenos (alquitrán, aminas aromáticas, nitrosaminas y polonio). En la etiopatogenia de los no fumadores se ha propuesto exposición al radón, arsénico, uranio, cromo, níquel, asbestos, humo de tabaco en el ambiente, polución del aire atmosférico (carboneras, procesadoras de aluminio), hidrocarburos aromáticos policíclicos, virus de papiloma humano (VPH) y susceptibilidad genética particular del individuo.

En la actualidad se acepta que la biología molecular del cáncer pulmonar corresponde a un número de lesiones moleculares, genéticas y epigenéticas necesarias para transformar el epitelio bronquial normal en cáncer pulmonar. Se conoce que la activación oncogénica puede producirse a través de varios mecanismos como activación del gen K-Ras; proteína a fin en la transducción de señales entre el factor de crecimiento y la membrana y mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor o EGFR), que es un receptor de la enzima *tirosinaquinasa* que activa las proteínas MYC y un factor de crecimiento del endotelio vascular. El conocimiento sobre este receptor ha permitido el desarrollo de terapias inhibitoras de la enzima *tirosinaquinasa*, alternativa primaria del tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada. De igual manera existe una expresión anormal de la *telomerasa* involucrada en la inmortalización de las células humanas y patogénesis del cáncer. Actualmente, entre los biomarcadores y oncogenes más estudiados figura el EGFR, relacionado con los procesos de proliferación, diferenciación, migración, adhesión, invasión y bloqueo de la apoptosis celular. La mutación de este gen se expresa en 80%

a 90% de los carcinomas del pulmón de células no pequeñas, frecuentemente adenocarcinoma, y en mujeres no fumadoras.

La genética molecular ha demostrado que hay una tendencia autosómica dominante familiar del carcinoma pulmonar en la que existe una activación de oncogenes dominantes e inactivación de oncogenes recesivos, supresores de tumores. Se ha observado una pérdida del brazo corto del cromosoma 3 en un 90% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas.

El cáncer pulmonar proviene del epitelio de las vías respiratorias (bronquios, bronquiolos y alvéolos); sin embargo, adelantos recientes sugieren que se origina de una célula madre (STEM CEL). Desde el punto de vista histopatológico, la OMS clasifica el cáncer pulmonar en cuatro tipos celulares: cáncer de células no pequeñas (epidermoide, adenocarcinoma y macrocelular) y de células pequeñas, que representan el 90% de todos los cánceres epiteliales del pulmón.

1. Cáncer de células no pequeñas (NSCLC *non-small cell lung cancer*)
  - a. Carcinoma epidermoide
  - b. Adenocarcinoma. Incluye los subtipos de carcinoma bronquioloalveolar, anillo de sello, mucinoso
  - c. Carcinoma de células grandes (macrocelular)
2. Cáncer de células pequeñas (SCLC *small cell lung cancer*).

Alrededor de un 80-90% de los pacientes con esta neoplasia, particularmente del tipo epidermoide y de células pequeñas, en el sexo masculino, tiene el antecedente de haber fumado cigarrillos con una incidencia 10 veces mayor en fumadores que en no fumadores, y un riesgo 20 veces mayor al fumar más de 20 cigarrillos diarios. En los no fumadores y en las mujeres fumadoras predomina el adenocarcinoma.

El NSCLC representa alrededor de un 90% del cáncer pulmonar. En el momento del diagnóstico es resecable en un alto porcentaje, origina metástasis a distancia en el 50% de los pacientes y es de crecimiento lento. Se trata frecuentemente con resección quirúrgica, combinada con radioterapia y quimioterapia, con una supervivencia a los 5 años para el estadio I de 60-80% y para II de 40-50%.

El SCLC representa cerca de un 10% de los cánceres pulmonares y más del 90% de los pacientes son longevos o fumadores crónicos. Es una enfermedad agresiva caracterizada por una alta tasa de crecimiento, diseminación prematura a ganglios

linfáticos y metástasis a distancia; son centrales e invaden temprano el mediastino. Son altamente sensibles a la quimioterapia y radioterapia. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los casos es irresecable y el 55% presenta metástasis a distancia (cerebro, hígado, médula ósea y suprarrenales). Dada la tendencia a dar metástasis tempranas, el tratamiento local es de poco beneficio. Alrededor del 12% cursa con síndromes paraneoplásicos endocrinos y neurológicos. La enfermedad avanzada sin tratamiento tiene una supervivencia de 3 meses. Se trata básicamente con quimioterapia, con una supervivencia a los 2 años para la enfermedad limitada < 40% y para la extensa el 5%; el promedio de supervivencia a los 5 años es del 15%. En estos pacientes se observa una mutación genética importante que incluye delección 3p (14-23) en la región que contiene el gen supresor del tumor FHIT y pérdida del supresor tumoral gen retinoblastoma RB1, y más frecuentemente, mutación en TP53.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 90% de los pacientes con carcinoma pulmonar es asintomático en el momento del diagnóstico y se descubre fortuitamente por una Rx de tórax. Lamentablemente, los síntomas constitucionales (pérdida de peso, anorexia y debilidad) son consecuencia de la invasión tumoral.

## SÍNTOMAS

1. Dolor torácico, que generalmente se asocia al compromiso de la pleura
2. Tos. Se debe a la invasión endobronquial del tumor o por neumonía obstructiva. Puede ser seca, pero si hay broncorrea hay que pensar en un carcinoma bronquioloalveolar. La hemoptisis puede ser el síntoma inicial en más del 50% de los casos, raramente es masiva y se debe a erosión de los vasos por invasión tumoral
3. Disnea. Se debe a cualquiera de las siguientes eventualidades: invasión tumoral, derrame pleural, atelectasia, paresia diafragmática con elevación del hemidiafragma (compresión del nervio frénico) o diseminación linfática del tumor (linfangitis carcinomatosa)
4. Fiebre. Puede ser consecuencia de la “neumonitis” o neumonía causada por la obstrucción bronquial
5. Estridor o disnea inspiratoria por compresión tumoral de la tráquea. Cuando el estridor o las sibilancias se localizan en un hemitórax se debe a la obstrucción unilateral de un bronquio principal

6. Disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente, que ocasiona parálisis de las cuerdas vocales
7. Disfagia por compresión del esófago
8. *Síndrome de Pancoast*. Se produce dolor del hombro, irradiado al borde cubital del antebrazo; se debe a la invasión de los nervios octavo cervical y dos primeros dorsales del plexo braquial por un tumor del vértice pulmonar; también es llamado tumor de la cisura o del surco superior. Se puede observar el síndrome de Bernard-Horner y la destrucción de la 1ª y 2ª costilla

### SIGNOS

1. Obstrucción bronquial, que puede causar neumonitis obstructiva, enfisema segmentario o atelectasia
2. Derrame pleural por invasión metastásica de la pleura (exudado hemorrágico) o por obstrucción del drenaje linfático del pulmón. Su presencia expresa enfermedad en estadio IIIB.
3. Metástasis ganglionares. Pueden ser intratorácicas (intrapulmonares, hiliares o mediastinales), supraclaviculares (N3) o a distancia: abdominales, axilares o inguinales (M1)
4. Síndrome de Bernard-Horner. Se debe al compromiso del ganglio estrellado de la cadena simpática y se caracteriza por miosis, ptosis y anhidrosis del lado comprometido
5. Síndrome de la vena cava superior: ingurgitación yugular, red venosa colateral del tórax y edema en esclavina debido a la compresión de la vena cava superior por invasión de estructuras dentro del mediastino.
6. Insuficiencia cardíaca, cianosis, arritmias y taponamiento cardíaco por invasión pericárdica.

### Manifestaciones de metástasis a distancia

1. Cerebro: déficit neurológico e hipertensión endocraneana
2. Huesos: dolor y fracturas patológicas, frecuentes en costillas y vértebras
3. Médula ósea: imagen leucoeritoblástica con citopenias
4. Hígado: hepatomegalia dolorosa con ictericia y alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas
5. Suprarrenales. El compromiso de estas glándulas está presente en un 10 al 20%, y se expresa por diferentes grados de insuficiencia adrenocortical.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

1. Osteoartropatía primaria hipertrófica con periostitis y dedos en palillo de tambor. Se produce dolor, hiperestesia e inflamación en los huesos afectados. Es más frecuente encontrarlo en el adenocarcinoma pulmonar
2. Síndromes de hipercoagulabilidad: tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau), CID, endocarditis trombótica no bacteriana (marántica), leucoeritroblastosis, trombocitosis o trombocitopenia
3. Dermatológicos: polimiositis, dermatomiositis, *acantosis nigricans*, esclerodermia, hiperqueratosis, hiperpigmentación, eritema *gyratum repens* e hipertrichosis lanuginosa
4. Neurológicos: neuropatía periférica y autonómica, polineuritis, polimiositis, encefalomiелitis paraneoplásica, degeneración cortical y/o degeneración subaguda del cerebelo, leucoencefalopatía multifocal progresiva y neuritis óptica (ceguera retiniana)
5. Síndrome miasténico de Eaton-Lambert, observado en el carcinoma de células pequeñas. Se caracteriza por debilidad proximal, compromiso de pares craneales bulbares que afecta la deglución y respiración
6. Síndrome nefrótico
7. Síndromes endocrinos
  - a. Hipercalcemia e hipofosfatemia debidas a la producción ectópica de una molécula parecida a la hormona paratiroidea, en particular por el carcinoma epidermoide
  - b. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por producción de una sustancia parecida a la hormona antidiurética, y que ocurre hasta en un 40% de los tumores de células pequeñas. Ocasiona hiponatremia
  - c. Síndrome de Cushing, particularmente en el carcinoma de células pequeñas, por producción de una sustancia similar a la ACTH
  - d. Otros: síndrome carcinoide, secreción de péptidos vasoactivos con diarrea, hipertiroidismo, hipercalcitonemia, secreción de hormona del crecimiento, hiperprolactinemia (ginecomastia), hiperglicemia, hiperuricemia y, aumento de las hormonas folículo estimulante y luteinizante.
  - e. Secreción del péptido auricular natriurético; cursa con hiponatremia, hipotensión y síncope.

International Association for the Study of Lung Cancer (séptima edición 2010) estadifica el carcinoma pulmonar de células no pequeñas en los siguientes grupos de acuerdo a la T, N y M (T: tumor primario; N: ganglios linfáticos hiliares o mediastinales y M: metástasis)

### **Tumor primario (T)**

**TX:** Lavado bronquial con células cancerosas (Rx de tórax normal)

**T1:** Tumor con diámetro de 2 cm circundado por pulmón o pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar

**T1a:** Tumor de 2 cm

**T1b:** Tumor > de 2 cm pero de 3 cm

**T2:** Tumor > de 3 cm pero de 7 cm con cualquiera de las siguientes características: compromete el bronquio principal 2 cm distal a la carina e invade la pleura visceral. Está asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón

**T2a:** Tumor mayor de 3 cm pero de 5 cm

**T2b:** Tumor > de 5 cm de 7cm

**T3:** Tumor > de 7 cm o que invade directamente las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del surco superior), nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal

Tumor < de 2 cm en sentido distal a la carina, pero sin comprometerla

Tumor que se acompaña de atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón

Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo

**T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, carina o cuerpo vertebral. Nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

### **Ganglios linfáticos (N)**

**N0:** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

**N1:** Metástasis en ganglios peribronquiales hiliares proximales, ipsilateral y ganglios linfáticos intrapulmonares

**N2:** Metástasis en ganglios del mediastino, ganglios subcarínicos o en ambos sitios ipsilateral

**N3:** Metástasis en ganglios del mediastino contralateral, hiliares, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

**Metástasis a distancia (M)****M0:** Ausencia de metástasis a distancia**M1:** Metástasis a distancia**M1a:** Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral

Tumor con nódulos pleurales o derrame maligno pleural o pericárdico

**M1b:** Metástasis a distancia**Clasificación por estadios****IA:** T1a-T1bN0M0**IB:** T2aN0M0**IIA:** T1a-T2aN1M0 o T2bN0M0**IIB:** T2bN1M0 o T3N0M0**IIIA:** T1a-T3N2M0 o T3N1M0 o T4N0-1M0**IIIB:** T4N2M0 o T1a-T4N3M0**IV:** Cualquier T cualquier N M1a o M1b**DIAGNÓSTICO**

Para establecer el estadio del cáncer pulmonar es necesario recurrir a ciertos procedimientos, en su mayoría invasivos. En algunas ocasiones, una Rx simple de tórax permite predecir el grado de invasión del tumor; sin embargo, la mayoría de las veces, la precisión del avance de la enfermedad se hace con técnicas bien definidas como la TC, RM y PET-CT. Los exámenes que permiten determinar el estadio de la enfermedad son, en orden de complejidad, citología del esputo y del líquido pleural, Rx, TC y, RM del tórax, broncoscopia con cepillado bronquial y/o biopsia del tumor, punción pulmonar con “aguja fina” (puede detectar la presencia de células tumorales hasta en un 90%), biopsia pleural (sobre todo si existe derrame pleural) o bien biopsia pulmonar con aguja gruesa (en lesiones periféricas fácilmente abordables), biopsia pulmonar por toracotomía mínima o menos invasiva, como toracoscopia asistida por video, mediastinoscopia y, finalmente, cirugía torácica mayor con resección quirúrgica de la lesión (particularmente nódulos solitarios). En pacientes con alto riesgo (fumadores de cigarrillo o expuestos a sustancias cancerígenas) es prudente hacer una citología del esputo o una Rx de tórax cada 6 meses.

**Para detectar metástasis**

Se usan los siguientes procedimientos: aspiración de médula ósea, TC cerebral, ultrasonido de hígado y suprarrenales, *survey* óseo mediante radiografía

convencional o gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -metilendifosfonato o galio 97. El ultrasonido permite evaluar la presencia de metástasis en el hígado, suprarrenales, ganglios linfáticos abdominales. La TC de estas regiones descubre metástasis con una sensibilidad hasta el 96%.

**Radiografía del tórax.** No existe un patrón radiológico definido para un determinado tipo histológico del cáncer pulmonar; sin embargo, los carcinomas de células pequeñas y epidermoides se presentan como masas centrales con crecimiento endobronquial “bulto hilar”, mientras que los restantes de células no pequeñas se ubican como nódulos periféricos con invasión pleural. El *nódulo pulmonar* se define como una lesión solitaria menor de 3 cm, sin atelectasia ni linfadenopatías, y una *masa pulmonar* mayor de 3 cm. Por su parte, el carcinoma bronquioloalveolar se observa en la periferia (poco común el agrandamiento hilar y la obstrucción bronquial) bajo múltiples modalidades: como una masa única (60%), infiltrado neumónico difuso o nodular con broncograma aéreo (simula clínicamente a las neumonías) o con pseudocavidades, como una lesión multinodular o reticular difusa, y finalmente como un infiltrado veloso o “vidrio esmerilado”. Por otra parte, la Rx de tórax permite determinar la existencia de atelectasia, invasión metastásica parahiliar, derrame pleural y elevación del diafragma. El carcinoma epidermoide tiende a formar “abscesos” por necrosis central.

**Imagenología (TC, RM, PET y gammagrafía ósea).** Son útiles porque la radiografía simple no aclara los ganglios hiliares, mediastinales o la invasión de la pared por el tumor; además, detectan siembras metastásicas del tórax, cerebro, hígado, suprarrenales y ganglios (torácicos y abdominales). La TC con medio de contraste ayuda a distinguir las estructuras vasculares de los ganglios mediastinales. La RM es superior a la TC para evaluar ciertas localizaciones del tumor (pared torácica, surco superior, plexo braquial, vasos subclavios y cuerpos vertebrales). La PET con el 18-fluoro-deoxiglucosa (FDG) mide el metabolismo de la glucosa, que está aumentado en las células tumorales y ganglios metastásicos, con una sensibilidad del 83 a 100% y especificidad del 80 a 100%, lo que permite distinguir los tumores benignos y malignos hasta de 1 cm. Las lesiones benignas son hipometabólicas. La gammagrafía ósea es útil para detectar metástasis en huesos.

**Ultrasonido endoscópico (bronquial o esofágico).** Está indicado en el caso de sospecha de adenopatías en mediastino.

**Citología.** Se deben recolectar esputos de la mañana por 3 días consecutivos con buen muestreo de células bronquiales y colorearlos con Papanicolaou; igualmente es de gran valor la citología del derrame pleural en 2 o 3 oportunidades; tiene una sensibilidad del 22% a 98%.

**Aspiración percutánea con aguja fina.** Se usa para citología y confirmación histológica; puede ser guiada por ecografía, fluoroscopia o TC. Su positividad excede el 95%.

**Toracoscopia.** La videotoracoscopia se usa para el diagnóstico, estadiaje y resección del cáncer pulmonar, actualmente se emplea para evaluar ganglios mediastinales.

**Biopsia de lesiones pulmonares y extrapulmonares.** Biopsia por punción Tru-Cut de tumor primario o metastásico. Es importante para determinar la existencia de metástasis en ganglios supraclaviculares, preescalénicos, piel, médula ósea e hígado. Se usan técnicas especiales, para determinar mucina, inmunohistoquímica y biología molecular (EGFR).

**Mediastinoscopia.** Es un procedimiento muy útil para determinar el estadio de la enfermedad, sobre todo en pacientes con función pulmonar deteriorada, edad avanzada y en tumores centrales con difícil posibilidad de resección. La mediastinoscopia ha disminuido la práctica de la toracotomía en un 10 a 40%; esta facilita la toma de muestras de los ganglios subcervicales, mediastinales, paratraqueales, perihiliares y subcarineales que con frecuencia están infiltrados. La ausencia de metástasis determinada con la mediastinoscopia permite orientar la cirugía en un 85-95%; los falsos negativos son del 5 al 15%.

**Pruebas de funcionalismo pulmonar y gases arteriales.** Son útiles para determinar el grado de reserva respiratoria y, por tanto, la oportunidad de llevar a cabo procedimientos invasivos con fines diagnósticos o curativos.

**Toracotomía.** Actualmente, en un 5% de individuos, el diagnóstico de cáncer pulmonar es solamente hecho por este método.

**Fibrobroncoscopia.** Es un método efectivo y seguro, sobre todo en lesiones no periféricas, y permite hacer la biopsia. Con esta técnica se evalúa el árbol bronquial y la segunda y tercera división segmentaria. El espécimen citológico e histológico se obtiene al visualizar la lesión; con la biopsia transbronquial el diagnóstico excede el 90%. Cuando la lesión no es visible se procede al lavado y cepillado bronquial del área sospechosa para el estudio citológico.

**Exámenes ordinarios:** hematología completa, creatinina, glicemia y pruebas de la función hepática (bilirrubina total y fraccionada, AST-GOT, ALT-GPT, LDH y fosfatasas alcalinas). Finalmente, los marcadores tumorales como el antígeno carcinoembriogénico (ACE), que es positivo en el 50% de los carcinomas pulmonares resecables, se negativiza con la resección quirúrgica y su persistencia o conversión a positivo indican actividad de la enfermedad. En los exámenes hematológicos se destacan anemias, reacción leucemoide, trombocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, aplasia medular de la serie roja, leucoeritroblastosis y CID.

## TRATAMIENTO

En líneas generales, las modalidades de tratamiento del cáncer pulmonar son cirugía, quimioterapia, radioterapia y anticuerpos monoclonales. La escogencia de la terapia depende del estadio de la neoplasia, el tipo histológico, las pruebas genéticas, las comorbilidades y las condiciones generales del paciente. Es importante la evaluación preoperatoria cardiovascular y la función pulmonar. El comportamiento biológico de los diferentes tipos de cáncer pulmonar permite establecer una conducta particular para cada variedad. El factor más determinante de la sobrevida es la detección precoz y el tratamiento inmediato. Cuando se detecta una neoplasia en estadio I o un nódulo solitario no diagnosticado, es conveniente no insistir en procedimientos invasivos e innecesarios para definir su estadio y se debe recurrir a la extirpación quirúrgica de inmediato, con biopsia extemporánea.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

### ENFERMEDAD LOCALIZADA RESECABLE (ESTADIOS TEMPRANOS (I, IIA Y IIIA))

Cuando la enfermedad es localizada en el pulmón y ganglios linfáticos regionales se hace cirugía o radioterapia. Para evitar recidivas, la labectomía y/o neumonectomía es la conducta de elección. La disección ganglionar completa es importante para precisar el estadio. La supervivencia a los 5 años para el estadio I es de 60-80%, y para el II, 40-50%.

**CIRUGÍA PRIMARIA.** Durante la cirugía se debe confirmar el estadio de la enfermedad, mediante la revisión del pulmón, hilio y ganglios linfáticos mediastinales. La resección quirúrgica está indicada en el estadio

I y II con enfermedad resecable, limitada a un hemitórax y no extendido a estructuras periféricas adyacentes (T3). En los estadios IIIA (T3 N1 que incluyen ganglios hiliares proximales el pronóstico, el diagnóstico es peor; sin embargo, eventualmente pueden ser resecaos por completo tras la radioterapia y la quimioterapia. Los estadios IIIB (N2, N3) no se consideran resecables. En estadio IV, la enfermedad es irresecable y tiene escasa sobrevida, se debe por tanto usar la quimioterapia más adecuada. En líneas generales, para la cirugía se deben tomar en cuenta los criterios de resecabilidad u operabilidad y de irresecabilidad.

#### ***Criterios de resecabilidad u operabilidad***

1. Estado general del paciente superior a 40 (escala de Karnofsky\*).
2. Ausencia de enfermedades graves asociadas
3. Capacidad vital superior a 45% del valor de referencia
4. VEF<sub>1</sub> preoperatorio mayor de > 1.5 L
5. PCO<sub>2</sub> inferior a 46 mm Hg
6. Estadios: hasta el IIIa (T4, N0-1, M0)

#### **Criterios de irresecabilidad**

1. Carcinoma extenso de células pequeñas
2. Disnea importante, con capacidad pulmonar reducida menor del 40% del esperado o un VEF<sub>1</sub> menor de 1.5 L (< del 25% del preestablecido); es dudoso cuando está entre el 25 y 45%. No debe existir hipoxemia (menor de 50 mmHg), hipercapnia o hipertensión pulmonar grave
3. Afectación de la tráquea y metástasis a los ganglios del mediastino; invasión al bronquio o pulmón contralateral o, a distancia
4. Derrame pleural maligno
5. Tumor a menos de 2 cm de la carina
6. Síndrome de la vena cava superior
7. Disfonía por parálisis del nervio laríngeo recurrente
8. Parálisis diafragmática por compresión del nervio frénico
9. Taponamiento cardíaco

---

\* *Escala de Karnofsky*. Evalúa el estado general para la aplicación de quimioterapia y va desde 20 a 100 (o sea, desde asintomático hasta un paciente totalmente encamado). Por ej., un paciente con más de 40 es sintomático y en cama más de 12 horas al día.

**RADIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.** Los criterios de inclusión para radioterapia dependen de la extensión de la enfermedad, el estado general del paciente, la función pulmonar y la escala de Karnofsky. No se usa en el postoperatorio de los estadios I y II. Solo está indicada cuando la cirugía no se puede hacer por comorbilidades, rechazo del paciente o estadios I y II no reseables; para estas situaciones y con fines curativos se usa la radioterapia externa asociada a la quimioterapia; combinación que ofrece una supervivencia a los 5 años de 13 a 39%. La radioterapia externa y quimioterapia preoperatoria se han usado para pacientes estadio III con el fin de reducir el volumen tumoral y hacerse operables.

La radioterapia postoperatoria se indica en los casos en que la biopsia de los ganglios mediastinales y márgenes del tumor son positivos. La radioterapia externa debe incluir las áreas de alto riesgo de enfermedad e irradiar al mínimo el volumen de tejido normal, como pared torácica, mediastino, pulmón, esófago, pericardio parietal, médula espinal y nervio frénico. Se deben irradiar el tumor primario, idealmente su tamaño debe ser de 3 cm (no se recomienda en mayores de 8 cm), el área de drenaje linfático (fosa supraclavicular e infraclavicular ipsilateral y el mediastino). El borde inferior del campo mediastinal se debe extender a 5-6 cm por debajo de la carina, con un margen de 2 cm alrededor del tumor primario y 1 cm alrededor de los ganglios. La dosis inicial es de 180 a 200 cGy diarios hasta un total de 4.400 a 4.600 cGy con técnica anteroposterior y posteroanterior; seguidamente se reduce el campo y se excluye la médula espinal hasta alcanzar la dosis total de 6.000 a 6.500 (1 Gy = 100 rads; 1 cGy o centigray = 1 rad). A continuación se describen varias técnicas de radioterapia, cuyo objetivo es mejorar los resultados y, obviamente, tienden a reemplazar a la radioterapia externa convencional.

1. Radioterapia conformal tridimensional (3D-CRT). Actualmente es la primera opción de radioterapia en el mundo. Se requiere un acelerador de alta energía con simulador incorporado de rayos X, un tomógrafo simulador para definir el volumen tumoral y el compromiso regional, los cuales son dibujados y trasladados a un sistema de planimetría tridimensional.
2. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Consiste en practicar un campo de tratamiento con cambios dinámicos durante el procedimiento, hecho que aporta más radioterapia al tumor y menos al tejido normal.

3. Radioterapia guiada por imagen. El movimiento del tumor y pulmón durante la irradiación reduce la dosis sobre el volumen del tumor, hecho que disminuye el éxito de la radioterapia. El valor de esta técnica consiste en mantener la radioterapia sobre el tumor al ser monitoreado constantemente durante el procedimiento.
4. Radioterapia estereotáctica. Es una técnica que aplica una dosis alta de radiación sobre una lesión pequeña y bien circunscrita, con mínima dosis sobre estructuras adyacentes.
5. Braquiterapia intersticial intraoperatoria. Se implantan dispositivos de emisiones radioactivas dentro del tumor, lo que obviamente ofrece ventajas sobre la irradiación externa. Ha sido aplicada en tratamientos curativos y paliativos del NSCLC.
6. Braquiterapia intraluminal (endobronquial) mediante fibrobroncoscopia. Consiste en introducir directamente en el tumor, a través de la vía aérea, iridio 192 (192 Ir), que es de alta radioactividad. Es usada para tratamientos paliativos de tumores obstructivos recurrentes causantes de tos, disnea o hemoptisis.
7. Radioterapia con neutrones. La dinámica del neutrón difiere de la energía ofrecida por el fotón convencional y aporta ventajas en la transferencia de energía de transmisión lineal, por lo que mejoran los resultados de la terapia del NSCLC.
8. Radioterapia intraoperatoria. Modifica el uso del acelerador y ubica un cono con emisión de electrones en la zona tumoral, en donde libera una dosis única de 1.000 a 2.000 cGy. Actualmente se siguen estudios para definir su utilidad.

**QUIMIOTERAPIA.** El uso temprano de la quimioterapia disminuye el volumen tumoral, previene las metástasis y precisa más fácilmente la cirugía y radioterapia.

**Quimioterapia complementaria.** Para evitar recidivas y metástasis a distancia se debe indicar en el postoperatorio de los estadios II y III (no en IB; aunque se debe considerar cuando el tamaño es  $\geq 4$  cm). Se inicia 6 a 8 semanas después de la cirugía. Actualmente se está usando la terapia biológica con anticuerpos monoclonales como bevacizumab, cetuximab, cefitinib, erlotinib,

gefitinib, afatinib, crizotinib. A continuación se describen los esquemas de quimioterapia más utilizados.

1. Vinorelbina, 25 mg m<sup>2</sup> semanal por tres semanas, más cisplatino, 25 mg m<sup>2</sup> SC, días 1, 2 y 3 cada 29 días por 6 ciclos.
2. Gemcitabina, 1.250 mg m<sup>2</sup> SC días 1 y 8, más cisplatino, 75 mg m<sup>2</sup> SC día 1 cada 22 días por 6 ciclos.
3. Gemcitabina y cisplatino asociados a bevacizumab, 7.5 mg Kg día 1.
4. Vinorelbina y cisplatino más cetuximab, 250 mg m<sup>2</sup> SC día 1.
5. Docetaxel, 75 mg m<sup>2</sup> SC día 1 más cisplatino, 75 mg m<sup>2</sup> SC día 1.
6. Carboplatino AUC 6 más paclitaxel, 225 mg m<sup>2</sup> SC día 1 y bevacizumab, 15 mg kg día 1.
7. Pemetrexed, 500 mg m<sup>2</sup> SC día 1 cada 21 días.

En la actualidad son necesarias las pruebas genéticas para identificar los marcadores moleculares para la monoterapia con anticuerpos monoclonales. Si el gen ALK (por el *break apart fish test*) es positivo, el tratamiento de elección es el crizotinib 250 mg VO BID. En los pacientes con mutación EGFR y tipo histológico no epidermoide se emplea el erlotinib (inhibidor de *tirosin quinasa*), 150 mg VO día, o gefitinib, 250 mg VO OD. En caso de no existir estos datos, sean negativos o no se hayan hecho, se usa la poliquimioterapia asociada a los anticuerpos monoclonales, ya descrita.

**Radioterapia radical paliativa de emergencia.** Las radiaciones están indicadas en los siguientes casos.

1. Complicaciones del cáncer pulmonar como obstrucción bronquial con neumonitis o atelectasia, obstrucción de las vías respiratorias superiores o de la vena cava superior, tumor de Pancoast, hemoptisis masiva y taponamiento cardíaco (posterior a la pericardiocentesis). Se usan 3.000 a 4.000 cGy sobre el tumor por 2 a 4 semanas.
2. Metástasis óseas dolorosas
3. Metástasis cerebrales o intrarraquídeas. Se debe asociar a la dexametasona, 8 a 16 mg EV cada 6 horas, con reducciones progresivas hasta alcanzar una dosis mínima de mantenimiento.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉLULAS PEQUEÑAS (SCLC)

El tratamiento del SCLC no justifica la cirugía dada su diseminación precoz; los mejores resultados se obtienen con quimioterapia combinada con radioterapia porque la quimioterapia sola tiene una recurrencia hasta del 33%. Existen diferentes esquemas que intentan prolongar la vida, sobre todo cuando la enfermedad es limitada, como (doxorrubicina, ciclofosfamida y vincristina), (doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, cisplatino y etopóxido) o (cisplatino más etopóxido). Lamentablemente, solo un 10% de los pacientes sobreviven más de 2 años después de la quimioterapia.

Debido a la naturaleza sistémica del SCLC, el uso de radioterapia en la zona tumoral no aporta beneficio porque, inclusive con enfermedad limitada, esta se transforma en sistémica a corto plazo, así pues, la combinación con la quimioterapia mejora los resultados. Las dosis usadas son 180 a 200 cGy diarios hasta un total de 3.000 a 5.000 cGy.

*Radiación profiláctica del cráneo.* Las metástasis cerebrales se detectan en un 10% en el momento del diagnóstico del SCLC; en ausencia de radioterapia profiláctica, las metástasis cerebrales ocurren hasta en un 80% a los dos años de manera que se usa para evitar las metástasis cerebrales, particularmente en la enfermedad limitada. La dosis es de 200 cGy diarios para una total de 2.500 a 4.000 cGy. Con esta dosis se reduce la frecuencia de metástasis cerebrales de un 24 a 6%.

## MEDIDAS PALIATIVAS

**Pleurodesis con sustancias esclerosantes.** Se usa en caso de derrame pleural recidivante. Para que tenga éxito se requieren ciertas condiciones: que exista un drenaje diario del derrame menor de 100 ml, que haya una reexpansión pulmonar total y que se haga un vaciamiento completo del derrame, previo a la instilación de la sustancia esclerosante. Primero se debe instilar xilocaína al 1%, 25 ml en la cavidad pleural, luego, se introduce una mezcla la tetraciclina, 1 g o (10 a 15 mg/Kg) con 100 ml de solución salina; se pinza la sonda y se dan movimientos laterales al paciente para difundir la sustancia esclerosante. Después de 24 a 48 horas, cuando disminuye la eliminación del líquido pleural a menos de 10 ml/hora, se retira la sonda.

## REFERENCIAS

- AZZOLI GG ET AL: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6251.
- FRUH, M, ET AL. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6):vi99-vi105
- GONZÁLEZ A ET AL. Cáncer de Pulmón. Capítulo 26. Radioterapia Oncológica-enfoque Multidisciplinario, 2ª ed, Dr. Nelson Urdaneta 2009.
- HERBST RS ET AL: Lung cancer. *New Engl J Med*. 2008; 359: 1367
- HERDRICH K, WEINBERGER H. SELECTED SCHEDULES, part II. Solid Tumors 17<sup>th</sup> edition September 2013
- JACKMAN DM, JOHNSON BE: Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366:1385
- JASSEM J, DZIADZIUSZKO R. The Lancet Oncology. Published online. 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70352-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70352-8)
- MILROY R: New American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines: An important addition to the lung cancer guidelines armamentarium. *Chest*. 2007; 132: 744.
- PICHELBAUER-OGUERO E. Carcinoma de Pulmón, diagnóstico y patología molecular. *Pulmón* 2011 (año 2); N° 4.
- VANSTEENKISTE J, ET AL. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice
- GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, Treatment and Follow-Up. *Annales of Oncology*. 2013; 24 (Supplement 6):vi89-vi98.
- WILLIAM N. WILLIAM JR. ET AL. Capítulo II. Pulmón. Células no pequeñas. In: Buzaid Antonio Carlos, Cotait Maluf, Fernando, editores. MOC. Manual de Oncología Clínica de Brasil. Tumores sólidos. Brasil; Dendrix; 2013. p 83-106.

## DERRAME PLEURAL

*Diorelis Mujica Salazar  
Liliana Suárez B.*

### INTRODUCCIÓN

El derrame pleural se define como acumulación anormal de líquido de cualquier naturaleza en el espacio pleural y puede ser una manifestación tanto de enfermedades sistémicas como intratorácicas. Un 45% se debe a enfermedades malignas que invaden la pleura, particularmente del pulmón, mamas, ovarios, páncreas, riñones, tiroides y linfomas.

En individuos sanos existe en el espacio pleural aproximadamente 25 ml de líquido, el cual actúa como una película entre las superficies visceral y parietal. El volumen y composición del líquido pleural se mantiene constante mediante un equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica por un lado, y por el otro, la relación entre la permeabilidad de los capilares pleurales y los vasos linfáticos. El intercambio de líquido y proteínas en el espacio pleural ocurre en su totalidad a través de la pleura parietal, debido a que su lecho capilar tiene mayor presión hidrostática que el espacio pleural y los capilares de la pleura visceral, por tanto, en condiciones normales, el líquido pleural es continuamente filtrado de la superficie de la pleura parietal al espacio pleural: el 80% se reabsorbe por los capilares de la pleura visceral y el otro 20% por los canales linfáticos situados por debajo de estas serosas. En condiciones normales se producen y reabsorben diariamente 100 a 200 ml de líquido pleural (0,1 a 0,2 ml por Kg/hora), cuyo contenido en proteínas es menor de 1,5 g/dl, con patrón electroforético muy similar al plasma.

El derrame pleural ocasiona alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la capacidad pulmonar total, residual funcional y vital forzada. Puede producir hipoxemia, aumento de la diferencia alveolo/arterial de oxígeno, desequilibrio de la relación ventilación/perfusión y alteración del funcionamiento de los músculos respiratorios por descenso del diafragma.

En los derrames masivos se afecta la función cardiaca al disminuir el gasto cardiaco. Una amplia variedad de circunstancias puede alterar el intercambio del líquido pleural y generar derrames pleurales, que según su naturaleza bioquímica pueden ser clasificados según los criterios de Light, en dos tipos: trasudados y exudados.

El *trasudado* consiste en un ultrafiltrado del plasma, debido particularmente a tres factores:

1. Aumento de la presión hidrostática pulmonar, como ocurre en la insuficiencia cardíaca izquierda
2. Disminución de la presión coloido-osmótica del plasma (hipoalbuminemia) propia de los estados edematosos (síndrome nefrótico o cirrosis)
3. Paso del líquido ascítico a través del diafragma por defecto de este o por linfáticos transdiafragmáticos.

Casi todos los pacientes con un nivel de albúmina sérica 1,2 g/dl por encima del límite superior de la albúmina presente en el líquido pleural, tiene un derrame pleural tipo trasudado.

En el *exudado* está afectada la pleura y existe un aumento de la permeabilidad de los vasos pleurales (infección o TBC) o una obstrucción de los vasos linfáticos pleurales y/o pulmonares, como ocurre en las metástasis pleurales o en la obstrucción linfática tumoral del mediastino. En este último caso se incluye el quilotórax, que es debido a la obstrucción del conducto torácico por un tumor o por ruptura traumática. Orienta la existencia de un exudado si uno o más de los siguientes criterios de Light está presente.

1. Cociente pleura/suero de proteína superior a 0,5
2. Cociente pleura/suero de LDH superior a 0,6
3. LDH pleural superior a 2/3 del máximo valor sérico admitido como normal (200 U/L)

**CAUSAS DE DERRAMES PLEURALES.** Las causas más frecuentes de los derrames pleurales (exudados y trasudados) se resumen a continuación.

**EXUDADOS.** Las causas más frecuentes son las neoplasias, infecciones y misceláneas.

**Neoplasias.** Pueden ser primarias de la pleura, como los mesoteliomas o metástasis pleurales provenientes de neoplasia del pulmón, mama, ovario, páncreas, linfomas, leucemias, tracto genitourinario y digestivo o de tumores primarios de origen desconocido. Más del 40% de los *derrames pleurales son malignos* y tienen varias explicaciones: compromiso pleural directo por infiltración tumoral con citología del líquido positiva; obstrucción linfática o venosa; neumonitis por la obstrucción bronquial que produce el tumor y, finalmente, por la hipoproteinemia. El cáncer broncogénico es la neoplasia maligna que más produce derrame pleural unilateral. Por su parte, los carcinomas metastásicos afectan bilateralmente la pleura y el más frecuente es el carcinoma de mama, seguido por los carcinomas de ovario, riñón, estómago y páncreas. Los linfomas y leucemias, luego del cáncer broncogénico y de la metástasis del cáncer de mama, siguen en orden de frecuencia como productores de derrame pleural. El síndrome de Meigs, clásicamente descrito como un tumor benigno del ovario, cursa con ascitis y derrame pleural del lado derecho, se debe al paso de líquido peritoneal al espacio pleural por los canales linfáticos del diafragma. La sobrevida de pacientes con derrame pleural maligno, por lo general, es de 6 a 12 meses.

**Infecciones:** derrames paraneumónicos por bacterias, empiemas, absceso hepático drenado a cavidad pleural, absceso subfrénico, tuberculosis pleural, micosis profundas y virus.

**Misceláneas:** infarto pulmonar, pancreatitis aguda, pleuritis urémica, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), medicamentos (hidralazina, procainamida y nitrofurantoína), linfangioleiomiomatosis y derrames postcirugía abdominal alta.

**TRASUDADOS.** Las causas más frecuentes son insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, cirrosis hepática, enfermedades renales (insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico), hipoalbuminemia por desnutrición o enteropatía perdedora de proteínas, mixedema, sarcoidosis y tromboembolia pulmonar.

**Derrame pleural de origen cardíaco.** Es el trasudado más frecuente, ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca, habitualmente es bilateral y predomina en el lado derecho. Su etiopatogenia se debe a la falla cardíaca izquierda, por lo que se acompaña de cardiomegalia y sintomatología propia de la enfermedad. Desaparece con el tratamiento específico y diuréticos, razón por la cual no

requiere toracocentesis. En pacientes con IC y derrame pleural unilateral que no responden al tratamiento médico a la semana debe practicárseles una toracentesis. El aumento del péptido natriurético en el líquido pleural de estos pacientes es de gran ayuda diagnóstica. La evolución crónica puede deberse al engrosamiento difuso de la pleura, el cual dificulta la reabsorción del líquido pleural; cuando esto ocurre suele elevarse ligeramente la tasa de proteínas por encima del límite entre exudado y trasudado (3 g/dl). La asociación de una LDH elevada obliga a otros procedimientos diagnósticos.

**Tromboembolismo pulmonar.** El 50% de estos pacientes pueden presentar un derrame pleural pequeño; sin embargo, predomina la clínica de tromboembolia. El mecanismo de producción es el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y generalmente es secundario a un infarto pulmonar, por lo que suele ser de aspecto serohemático con características bioquímicas de exudado, aunque pueden presentarse como trasudado. Su evolución es autolimitada, mejora al tratar la enfermedad y no requiere toracocentesis.

**Derrame pleural de origen hepático o “hidrotórax hepático”.** Ocurre en el 10% de los pacientes con cirrosis hepática que cursa con ascitis, generalmente es derecho y se debe al paso de líquido peritoneal al espacio pleural por los canales linfáticos del diafragma. La característica bioquímica es la de un trasudado, pero en pacientes con trastornos de la coagulación puede observarse de aspecto serohemático. Cuando compromete la respiración se debe evacuar tomándose en cuenta los riesgos inherentes al trastorno de la coagulación que puedan tener estos pacientes, la posibilidad de producir hipovolemia y la rápida recidiva a expensa de la ascitis, por lo que es importante su tratamiento estricto.

**Derrame pleural de origen pancreático.** Suele presentarse del lado izquierdo, se asocian a pancreatitis aguda y en ocasiones se debe a las formaciones de fístulas pancreato-pleurales, pancreato-mediastino-pleurales o comunicación transdiafragmática por vía linfática. Su aspecto suele ser serofibrinoso en caso de pancreatitis subaguda o crónica y hemorrágico en caso de pancreatitis aguda. La amilasa elevada en el líquido pleural no es patognomónica de este tipo de derrame, ya que se puede encontrar también en pleuritis neoplásicas y rotura esofágica (en esta última se eleva la amilasa salival y no la pancreática). El tratamiento inicial es el de la pancreatitis subyacente, pero si el derrame es hemorrágico se debe aplicar un tubo de drenaje para preservar el tejido pulmonar de la injuria inducida por las enzimas proteolíticas que suele contener el líquido.

***Derrame pleural de origen renal.*** La etiopatogenia depende de la patología que los produce. En el síndrome nefrótico se debe al descenso de la presión oncótica por la hipoalbuminemia y suele ser bilateral. En la diálisis peritoneal se debe a la formación de fístulas transdiafragmáticas de características bioquímicas similar al del líquido de diálisis. En la obstrucción del sistema nefroexcretor con hidronefrosis se debe al paso de líquido a través de las vías linfáticas o por formación de fístulas transdiafragmáticas; el líquido se caracteriza por ser un trasudado y oler a orina, y la relación entre creatinina pleural y plasmática es superior a 1. En la uremia crónica se debe a los trastornos microvasculares y de la coagulación que acompaña a la insuficiencia renal; suele ser unilateral, serohemático o francamente hemorrágico, de tipo exudado con alto contenido de creatinina, pero a diferencia del urinotórax la relación de creatinina pleura/plasma, es inferior a 1. El tratamiento depende de su etiopatogenia.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más común del derrame pleural es la disnea, cuya intensidad depende de la magnitud del derrame, la velocidad de instalación y la existencia de una enfermedad pulmonar subyacente. Se debe a un deterioro de la relación ventilación/perfusión con el consiguiente defecto del intercambio gaseoso. Otras manifestaciones son tos seca y puntada de dolor en un costado, llamado “pleurítico”, que aumenta con la inspiración. Síntomas como fiebre, esputo purulento e infiltrados pulmonares sugieren un empiema o un derrame por neumonía. Un curso subagudo o crónico, pérdida de peso, febrícula, palidez, debilidad y hemoptisis concomitante debe hacer sospechar al clínico de la posible existencia de un tumor subyacente o una TBPC. Los hallazgos físicos incluyen disminución de la expansibilidad respiratoria del hemitórax afectado y de las vibraciones vocales a la palpación. Mediante la percusión torácica se identifica una curva de matidez parabólica de concavidad hacia arriba, descrita clínicamente como “curva de Damoiseau”. A la auscultación se percibe disminución o ausencia del murmullo vesicular y puede haber frote pleural habitualmente en derrames pequeños, de curso agudo y que se acompañan de inflamación de la pleura. Es frecuente auscultar egofonía, broncofonía y un soplo pleural por encima del derrame debido a la atelectasia compresiva que se origina. Si el derrame es masivo puede haber signos de desplazamiento del mediastino al lado contralateral (desviación de la tráquea o del ápex). Cuando se trata de un derrame maligno es necesaria la búsqueda de un tumor primario en los sitios más frecuentes mencionados.

## DIAGNÓSTICO

En un paciente con manifestaciones clínicas de derrame pleural, la *anamnesis* exhaustiva sugiere la posible etiología. La solicitud de exámenes debería jerarquizarse según la sospecha diagnóstica. La identificación de un trasudado no amerita generalmente exámenes adicionales, a no ser que se sospeche una patología tumoral asociada o que no se pueda definir su naturaleza. El diagnóstico etiológico de un derrame pleural es fundamental para establecer el tratamiento. Se recomiendan los siguientes exámenes:

**Radiografía del tórax.** Confirma la sospecha clínica del derrame, su magnitud y si es libre o localizado. Los derrames pleurales suelen presentarse como unas opacidades densas y homogéneas. Con una proyección posteroanterior (PA) y lateral se determinan los derrames libres, pero si tiene una localización subpulmonar o se encuentra en pequeñas cantidades (300 ml) se recomienda una proyección en decúbito lateral sobre el lado enfermo, con rayos horizontales. Sin embargo, cuando el paciente no se puede mover, la placa en decúbito dorsal puede mostrar los siguientes signos de derrame: imagen de “vidrio esmerilado”, visualización de los vasos pulmonares a través de la densidad del derrame y ausencia del broncograma aéreo que es propio de la condensación pulmonar por neumonía. Existen cuatro localizaciones anatómicas de un derrame: libre, interlobar, encapsulado y subpulmonar.

**Derrame pleural libre.** Es el más frecuente; ocupa la base del hemitórax, tiene la misma densidad de la silueta cardíaca y se identifica una curva de concavidad hacia arriba, descrita clínicamente como “curva de Damoiseau”. Para evidenciar un derrame libre en la radiografía del tórax se requieren al menos 500 ml de líquido pleural. Cuando el *derrame es masivo* puede desplazar el mediastino hacia el lado contrario; de no ocurrir así hay que pensar en patologías del lado enfermo como obstrucción bronquial con atelectasia pulmonar, fijación del mediastino por infiltración tumoral de los ganglios linfáticos, atrapamiento del pulmón por mesoteliomas y condensación (neumonías más derrame).

**Derrame interlobar.** Puede localizarse en la *cisura mayor*, observándose mejor en la radiografía lateral como una imagen que pasa por el borde superior de la silueta cardíaca, desde la cuarta vértebra dorsal hacia la parte anterior de la sexta o séptima costilla. La localización del líquido en la *cisura menor* u horizontal del pulmón derecho produce una imagen circunscrita de bordes bien definidos en el campo medio del hemitórax derecho, y en la radiografía lateral

se observa una sombra que pasa horizontalmente por la parte superior de la silueta cardíaca e intersecta la cisura mayor. El derrame de la cisura menor es común en la insuficiencia cardíaca y puede simular la opacidad producida por un tumor, pero que desaparece con el tratamiento médico de la IC, por cuya razón se le denomina “tumor fantasma o evanescente”.

**Derrame encapsulado.** Producen sombras “caprichosas” en cualquier parte del hemitórax, no siguen cisuras o espacios pleurales, frecuentemente ocupan las porciones declives y son comunes en procesos infecciosos como los empiemas. Generalmente se presentan como opacidades convexas hacia el parénquima pulmonar y que no se movilizan con las proyecciones en decúbito lateral.

**Derrame subpulmonar.** Se localiza entre la base del pulmón y el diafragma, frecuentemente es libre; se observa como una elevación del hemidiafragma en la radiografía del tórax; en la posición de decúbito lateral, el líquido se desplaza hacia la parrilla costal. También se puede detectar por ultrasonido, lo que a su vez, sirve para guiar procedimientos como la toracocentesis. La presencia de aire en la cavidad pleural modifica la presión intrapleural y el líquido dibuja una línea recta o nivel, por lo que se llama “nivel hidroaéreo”.

**Tomografía computarizada.** Permite definir con precisión la magnitud del derrame, diferenciar otras lesiones que simulan derrames, la existencia de patologías pleuropulmonares subyacentes (neoplasias o insuficiencia cardíaca) y distinguir un absceso pulmonar periférico de un empiema tabicado.

**Toracocentesis.** Se utiliza con fines terapéuticos y/o diagnósticos; a veces es difícil obtener el líquido, por lo que es recomendable guiarse con la fluoroscopia o el ultrasonido.

El aspecto del líquido es importante para orientar la etiología y las características del citoquímico. Un líquido turbio sugiere aumento de proteínas, leucocitos o lípidos. La presencia de pus con olor fétido es característica del *empiema* por anaerobios. El aspecto hemorrágico puede deberse a la presencia de sangre por traumatismo durante la toracocentesis, pero también puede ser ocasionado por infarto pulmonar, TBC o neoplasias. Si el hematocrito del derrame pleural excede a la mitad del hematocrito que se hizo simultáneamente en sangre periférica, el paciente tiene un hemotórax.

Para definir la naturaleza del derrame es sumamente importante practicar el estudio citoquímico del líquido y una muestra simultánea de plasma para

determinar proteínas y LDH. Las diferencias más sobresalientes entre un exudado y un trasudado, son las siguientes (Tabla 104):

TABLA 104. DIFERENCIAS ENTRE UN EXUDADO Y UN TRASUDADO

	<b>Exudado</b>	<b>Transudado</b>
Densidad	> de 1.016	< de 1.016
Proteínas g%	> de 3	< de 3
Relación proteína pleura/ suero	> de 0,5	< de 0,5
LDH UI	> de 200	< de 200
Relación LDH pleura/ suero	> de 0,6	< de 0,6
Polimorfonucleares mm <sup>3</sup>	> de 10.000	< de 10.000
Eritrocitos mm <sup>3</sup>	< de 50	>de 60.000
Glucosa mg%	< de 73	> de 74
Amilasa U Somogy /dl	Aumentada en pancreatitis y ruptura del esófago	
Fibronectina mg/l	> de 200	< de 80
Colesterol mg%	> de 45	< de 45

Las células del líquido pleural pueden estar aumentadas a expensas de los polimorfonucleares, los linfocitos o los eritrocitos. Si los PMN están por encima de 10.000 mm<sup>3</sup>, eso orienta a un exudado, y más de 25.000 mm<sup>3</sup> a un empiema. Un predominio de linfocitos > del 50% sobre los PMN hace sospechar de neoplasias, tuberculosis, linfomas o artritis reumatoide. Linfocitos menos de 1.000 por mm<sup>3</sup> orientan a una neoplasia, de 1.000 a 5.000 mm<sup>3</sup> a una TBC, y linfocitos de características malignas, a linfomas. La presencia de eosinófilos sugiere enfermedad benigna (reacción a fármacos, asbestosis, enfermedad parasitaria, sarcoidosis, enfermedad autoinmune o micosis). Los eritrocitos,

entre 5.000 y 100.000 por mm<sup>3</sup>, sugieren neoplasias, TBC o infarto pulmonar. Es importante destacar que un derrame serohemático, aunque sugiere neoplasias o TBC, puede presentarse en cualquier enfermedad.

Una glucosa en el líquido pleural entre 40 y 50 mg% (VN= 80 a 100 mg%) es sugestiva de neoplasias, infecciones o TBC, y cuando es menor de 30 sugiere artritis reumatoide. La tuberculosis pleural produce un exudado generalmente a predominio de linfocitos, glucosa < de 30 mg/dl, pH < de 7.25; por lo general es citrino, aunque puede ser sanguinolento y tener pocos bacilos (paucibacilar).

El pH del líquido pleural (semejante al sanguíneo) depende de su contenido en CO<sub>2</sub> y lactato; es proporcional a la reacción inflamatoria y a la actividad celular. Un pH < de 7.30 sugiere infección (bacterias o BK), neoplasias y enfermedad autoinmune; sin embargo, un pH > de 7.50 puede deberse a una infección por *Proteus mirabilis*, y un pH < de 7.20 es diagnóstico de empiema y uno de los criterios para drenaje con tubo permanente. Cuanto más bajo es el pH del líquido en una neoplasia maligna, el pronóstico es peor y reduce la posibilidad de una pleurodesis química efectiva. Para determinar el pH del líquido pleural se recomienda tomar la muestra con heparina (1.000 U/ml) y examinarlo inmediatamente.

La fibronectina es una glicoproteína producida por macrófagos, fibroblastos, hepatocitos y células neoplásicas. Puede aumentar en las neoplasias y la TBC.

Un derrame pleural lechoso puede ser quiloso o quiliforme; el *quiloso* implica una obstrucción anatómica del conducto torácico por neoplasias infiltrativas, linfomas o traumatismos. Cuando la lesión compromete el conducto torácico por debajo de la 5<sup>a</sup> vértebra dorsal, el derrame es derecho, y cuando está por encima es izquierdo. Tiene un contenido total de grasas (hasta 4 g/dl) a expensas de triglicéridos (> de 110 mg/dl) y colesterol (< de 200 mg/dl); además, posee quilomicrones y glóbulos de grasa que se demuestran con la coloración de Sudan III. El derrame *quiliforme* (pseudoquilotórax) se puede ver en procesos crónicos de diferentes etiologías con engrosamiento pleural; tiene un contenido de colesterol de hasta 5 g/dl, triglicéridos < de 50 mg/dl, no se demuestran glóbulos de grasa y pueden observarse cristales de colesterol.

**Citología y coloración con Papanicolaou del líquido.** Es útil para el diagnóstico de las neoplasias; cuando se hace en 3 ocasiones, la posibilidad diagnóstica aumenta hasta un 70%; y si se practica biopsia pleural con aguja, a un 90%.

**Estudios microbiológicos.** Se hacen cuando hay sospecha de una infección. Se deben investigar gérmenes aeróbicos y anaeróbicos, BK y hongos.

**Biopsia pleural.** Se emplea cuando los procedimientos anteriores no han permitido aclarar la enfermedad; es útil para el diagnóstico tanto de TBC y micosis pleural como de neoplasias. Se usan las agujas de Cope y Abrams. A veces es necesario recurrir a la biopsia a cielo abierto mediante una toracotomía mínima. Debe hacerse estudio histopatológico y cultivo del tejido obtenido en la biopsia pleural para investigar la presencia de bacterias, hongos y mycobacterias.

**Toracoscopia o pleuroscopia.** Consiste en observar las pleuras (visceral y parietal) con un toracoscopio o cualquier instrumento de fibra óptica. La toma de biopsias ayuda al diagnóstico cuando no se ha determinado la naturaleza del derrame.

**Pruebas específicas.** La tuberculosis pleural puede mostrar niveles elevados de adenosindesaminasa (ADA) por encima de 40 U/L, interferón gamma > 140 pg/ml y positividad de la reacción en cadena de la polimerasa. Una relación líquido pleural/suero de colinesterasa menor de 0.42 orienta a malignidad, y si es mayor de 0.45, a tuberculosis. En neoplasias malignas se observan niveles elevados de LDH, del antígeno carcinoembriogénico (ACE > de 10 ng/ml), de la fosfatasa alcalina y el polipéptido tisular. Las pruebas serológicas se emplean para diferenciar histoplasmosis, paracoccidiodomicosis o coccidiodomicosis. Las pruebas cutáneas (PPD, histoplasmina, coccidiodina) son coadyuvantes del diagnóstico de TBC y hongos; estas pueden indicar infección o contacto con el germen y no necesariamente actividad de enfermedad. El compromiso pleural de pacientes con lupus eritematoso sistémico es del 75% en algún momento de la enfermedad; el líquido suele ser un exudado, en ocasiones sanguinolento, con celularidad a predominio de polimorfonucleares, AAN positivos y complemento (C3 y C4) disminuidos. En la artritis reumatoide, el factor reumatoide está positivo a diluciones altas y la glucosa muy baja.

## TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica un derrame pleural, el tratamiento se basa en controlar la enfermedad subyacente. Los otros procedimientos terapéuticos en un derrame pleural son toracocentesis, la pleurodesis y, recientemente, el uso de la estreptoquinasa intrapleural.

**TORACOCENTESIS.** En muchos pacientes es necesaria una toracocentesis para aliviar la disnea. No se debe extraer más de un litro por punción para evitar una desviación mediastinal aguda, hipoxia, síncope vasovagal, *shock*, edema pulmonar agudo unilateral y dolor torácico opresivo severo. Sin embargo, cuando el derrame es masivo, recurrente y acompañado de disnea, se pueden extraer hasta 3 a 4 litros, preferiblemente en varios tiempos y en forma lenta. Para practicar la toracocentesis es mejor con el paciente sentado en una silla, cabeza y brazos descansando sobre una mesa o la misma silla. Previamente se toman las medidas de asepsia y antisepsia y luego se aplica lidocaína al 1%. Se inserta una aguja o catéter N° 17 o 18 en el sexto o séptimo espacio intercostal (por debajo del límite superior de la percusión mate), en la línea axilar media y luego se conecta a una llave de 3 vías y se extrae lentamente por gravedad o una jeringa. Cuando el derrame pleural es masivo y recidivante se puede drenar en uno o varios días por gravedad mediante un tubo N° 18 insertado en el octavo o noveno espacio intercostal, línea axilar posterior o también 5 a 10 cm de la columna vertebral en el mismo espacio. La presencia de sangre, pus o derrame con un pH entre 7.21 y 7.29, LDH mayor de 1.000 UI/L y una glucosa menor de 40 mg/dl, producen engrosamiento pleural rápido que dificulta la reexpansión pulmonar, por cuya razón se impone un drenaje torácico permanente con un sello de agua o un sistema de succión continua de tres frascos. Muchos de estos pacientes ameritan una pleurectomía para favorecer la expansión del pulmón. Las complicaciones más frecuentes de la toracocentesis son neumotórax, sangrados e infecciones. Las contraindicaciones de la toracocentesis son historia de sangrado y trombocitopenia por debajo de 50.0000 mm<sup>3</sup>.

**PLEURODESIS.** Se usa para provocar la adhesión entre la pleura visceral y parietal de manera que el líquido no se pueda reaccumular. Se emplean sustancias con pH bajo como tetraciclinas, talco y bleomicina, o cáusticas como el hidróxido de sodio, y como complicaciones comunes, dolor torácico y fiebre. Se siguen los siguientes pasos:

1. Se aplica un tubo pleural N° 18 para vaciar el derrame y permitir el drenaje durante dos días. Para que la pleurodesis sea efectiva debe existir un drenaje menor de 100 ml diarios.
2. Se toma una Rx del tórax en posición de pie para confirmar la ausencia total del derrame y la reexpansión pulmonar total.
3. Se administran las sustancias a través de la sonda. Primero, lidocaína al 1%, 15 a 30 ml para evitar dolor; se voltea el paciente y a los 5 minutos se le

administra la *terramicina* a la dosis de 15 a 20 mg/Kg (máximo 1.5 g), en 50 ml de solución fisiológica; finalmente, 25 ml de solución fisiológica para lavar el tubo y luego se cierra el sistema por 24 horas. El *talco* se administra a la dosis de 2 a 5 g para neumotórax a repetición, y 5 a 10 g diluidos en solución fisiológica para derrames malignos. La *bleomicina*, 60 U en 50 ml de solución glucosada al 5%.

4. Se instruye al paciente para que una vez inyectada la sustancia cambie de posición cada 3 a 5 minutos para que el líquido se disemine por todo el espacio pleural.
5. Al término de 24 horas, si la radiografía muestra reexpansión total del pulmón y ausencia de derrame, se retira la sonda.
6. El procedimiento puede ser repetido a los días o semanas si es necesario.

**ESTREPTOQUINASA INTRAPLEURAL** Se emplea para el empiema tabicado. Se puede usar a la dosis de 250.000 U en 100 ml de solución salina; una vez instilada se cierra el tubo por 4 horas y luego se reinicia el drenaje. Se puede repetir diariamente por 10 a 14 días, si es necesario.

## REFERENCIAS

- GONZÁLEZ A, GARCÍA-RODRIGUEZ J, LOBO O. Tuberculosis. 2ª Ed. Caracas. Disinlimed CA. 2002.
- GU P, HUANG G, CHEN Y, ZHU C, YUAN J, SHENG S. Diagnostic utility of pleural fluid carcinoembryonic antigen and CYFTA 21-1 in patients with pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2007; 21 (6): 398-405
- JING J, HUAN-ZHONG S, QIU-LI L ET AL. Diagnostic value of interferon in Tuberculous pleuresy. *Chest* 2007; 131 :1133-1141.
- LEVY ME Y PATRULLE AM. Aparato respiratorio. Derrame pleural. *Semiología Médica. Panamericana.* 2005, 592-597.
- LIGHT R. UPDATE: Management of the difficult to diagnose pleural effusion. *Clin Pulm Med.* 2003; 10:39-46.
- LIGHT R. Pleural effusion. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1971-77.

- 
- MORRISON P, DUPRAT D. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Braz Pneumol*. 2008; 34: 217-24.
- PÉREZ E, RODRÍGUEZ F, ROMERO S, ET AL. Diagnosis and treatment of pleural effusion. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 349-72.
- PORCEL J, LIGHT R. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. *Am Fam Physician*. 2006; 73:1 211-20.
- PORCEL JM ET AL. Pleural fluids tests to identify complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16: 357.
- VILLENA V, LOPEZ-ENCUENTRA A, GARCIA-LUJAN R, ECHAVE-SUSTAETA J, MARTINEZ J. Clinical Implications of Appearance of Pleural Fluid at Thoracentesis. *Chest*. 2004; 125: 156-159. Villena V, Ferrer J, Pabl



## NEUMONÍAS

Carmen J. Delgado M.

Alida M. Navas C.

### INTRODUCCIÓN

El término *neumonía* se refiere a la infección del parénquima pulmonar causada por bacterias, virus, hongos o parásitos. En su patogenia se describen los siguientes mecanismos:

1. *Aspiración de secreciones orofaríngeas.* Las bacterias de las vías respiratorias superiores alcanzan las vías inferiores a través de microaspiraciones.
2. *Inhalación de microorganismos.* Las partículas menores de 5  $\mu$  llegan fácilmente a los alvéolos y pueden transportar inóculos bacterianos hasta de 100 microorganismos. La mayoría de las bacterias miden 1  $\mu$ , mientras que *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella* son 5 a 100 veces menor.
3. *Diseminación hematológica.* Por episodios de bacteriemia que ocurren por focos infecciosos a distancia (región genitourinaria, tegumentos). Producen infiltrados pulmonares, generalmente multifocales, con tendencia a la formación de cavernas y derrame pleural; se localiza generalmente en zonas periféricas y declives.
4. *Inoculación directa.* Se debe a traumatismos torácicos y cirugía del tórax.
5. *Extensión directa.* Como ocurre con infecciones del área mediastínica o subfrénica. Por ej., se observan en neumonías del lóbulo inferior derecho en pacientes con abscesos hepáticos o subfrénicos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las neumonías, clásicamente se presentan con fiebre, escalofríos, tos y disnea, pudiendo ser acompañados de hemoptisis y dolor pleurítico. En las neumonías bacterianas, el comienzo es súbito, y en las “atípicas”, por lo general, insidioso y precedido de febrícula, coriza, mialgias y malestar general. Es de hacer notar

que las neumonías bacterianas por aspiración se presentan con expectoración abundante y purulenta, mientras que las no bacterianas (*Mycoplasma*, virus, hongos) y las observadas por invasión hematógena, cursan con poca tos y expectoración escasa, mucosa y a veces blanquecina. Mención especial merecen las neumonías en los pacientes mayores de 65 años e inmunosuprimidos, que tienen un comienzo insidioso, solapado, y cursan con manifestaciones clínicas inespecíficas: letargia, confusión, obnubilación, anorexia, febrícula y taquipnea. Este grupo de pacientes, además, puede tener neumonía sin las manifestaciones clásicas de tos, infiltrados pulmonares o alteraciones en los exámenes de laboratorio. El diagnóstico depende de la acuciosidad del clínico.

Los hallazgos físicos de una neumonía corresponden a un síndrome de condensación pulmonar: disminución de la expansión respiratoria, aumento de las vibraciones vocales, soplo tubárico, pectoriloquia y crepitantes finos.

## DIAGNÓSTICO

Existen criterios epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y radiológicos que orientan la causa de la neumonía, sin embargo se hace necesario el diagnóstico etiológico con el Gram del esputo, los cultivos (esputo, sangre y líquido pleural) y la determinación de anticuerpos séricos.

**Exámenes de laboratorio.** Las neumonías bacterianas presentan leucocitosis importante con neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda (VSG y proteína C-reactiva), mientras que en las neumonías atípicas, en ancianos e inmunosuprimidos, el recuento y la fórmula blanca son normales e incluso bajos. Una proteína C-reactiva elevada es predictiva de severidad, sin embargo, no necesariamente hay diferencia entre proceso viral o bacteriano.

**Estudios bacteriológicos.** El esputo tiene valor cuando se ven más de 25 leucocitos polimorfonucleares y menos de 10 células del epitelio bucal por campo; de lo contrario, se deduce que es saliva. Cuando el esputo es difícil de obtener, se puede inducir a través de la nebulización con solución salina hipertónica. Otras alternativas son la obtención de muestra por broncoscopia, cepillado bronquial (con cepillo protegido) y biopsia pulmonar (transtraqueal o transtorácica). En casos de derrame pleural se debe hacer una toracentesis, que informa las características bioquímicas del líquido pleural y el cultivo permitiendo definir si es un empiema. En pacientes intubados, la tinción de Gram y los cultivos de secreción traqueal son útiles, particularmente si son negativos. Cuando son positivos, la interpretación

es más difícil debido a la frecuente contaminación del tubo endotraqueal por las vías respiratorias superiores. Los hemocultivos se correlacionan con el agente causal, pero desafortunadamente son de baja sensibilidad. Existen otros análisis de secreciones bronquiales, muy poco utilizados, como la investigación de fibras de elastina (observadas en preparaciones de hidróxido de potasio), patognomónicas de la neumonía necrotizante.

**Estudios radiológicos.** En la *neumonía bacteriana* se observa una imagen de condensación segmentaria o lobar con broncograma aéreo, y si es necrotizante, tendencia a la cavitación. En la *bronconeumonía* aparecen infiltrados diseminados sin límite segmentario definido, con engrosamiento peribroncovascular y un patrón alveolar heterogéneo. Las *neumonías atípicas* presentan opacidades reticulares y nodulares con una distribución típica de “patrón intersticial”. Hay que tener en cuenta que la radiografía puede ser normal en pacientes deshidratados, ancianos, neutropénicos o en al principio de la infección. Las neumonías bacterianas pueden producir gran necrosis (particularmente *S. aureus* y *K. pneumoniae*), formación de abscesos, atelectasias, derrame pleural estéril, empiema, fístulas broncopleurales, fibrosis, bronquiectasias, sepsis y, raras veces, focos de infección a distancia como meningitis, endocarditis, pericarditis y osteomielitis.

## NEUMONÍAS SEGÚN EL AGENTE CAUSAL

**Neumonía por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo).** Es el agente más frecuente (40%-60%) de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), tanto en el adulto sano como en el inmunocomprometido. La inflamación en los alvéolos se disemina localmente a través de los poros de Cohn y origina una consolidación lobar. Se describe como la neumonía clásica o “típica”, de comienzo abrupto, puntada de costado, fiebre precedida de escalofríos y tos con expectoración hemoptoica o herrumbrosa. Puede cursar con un derrame paraneumónico estéril de evolución benigna y a veces se complica con empiema y el SDRA.

La radiografía suele revelar un proceso de condensación lobar y un derrame ipsilateral, pero también puede presentarse como bronconeumonía. Las neumonías por otros estreptococos como *Streptococcus hemolítico* del grupo A, se complica con empiemas que progresan rápidamente, tienden a tabicarse y conducen a paquipleuritis, que ameritan tratamiento quirúrgico (decorticación pleural); por cuya razón, estos derrames se deben drenar rápidamente. La

condensación lobar puede durar hasta 10 semanas en desaparecer, a pesar de la mejoría clínica del paciente. Las neumonías por *Streptococcus pyogenes* son muy agresivas y ocurren por lo general después de epidemias de influenza o sarampión, así como en ciertos grupos (cuarteles e internados).

La profilaxis con la vacuna antineumocócica polivalente está ampliamente justificada en ancianos, pacientes con infecciones neumocócicas a repetición, con enfermedades crónicas (EPOC, cirrosis hepática, diabetes mellitus y alcoholismo), asplénicos, inmunosuprimidos y con enfermedades hematológicas (leucemias, linfomas y drepanocitosis). El tratamiento es a base de penicilina G o ampicilina, siempre y cuando la epidemiología de la zona de procedencia no sea de altos niveles de resistencia. De lo contrario se recomiendan cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima), que también son útiles en pacientes de alto riesgo.

**Neumonía por *Klebsiella pneumoniae* (Bacilo de Friedländer).** Es la neumonía por gramnegativo más frecuente en la comunidad y ataca pacientes debilitados, especialmente alcohólicos. Tiene predilección por los lóbulos superiores, en donde forma consolidados homogéneos lobares o distribuidos en forma de parches, con frecuente formación de abscesos y cavernas, y la Rx puede revelar el signo de la “cisura pulmonar abombada” por líquido intercisural. Cursa con un esputo pegajoso, gelatinoso y sanguinolento. La bacteriemia ocurre en el 25% de los casos y un 50% se complica con SDRA y tendencia al *shock*. En ocasiones, el paciente puede recuperarse de la fase aguda y entrar en una fase crónica, caracterizada por cavitación y lesiones cicatriciales que remedan la tuberculosis.

**Neumonía por *Haemophilus influenzae*.** Representa el 10-15% de las NAC y afecta a pacientes debilitados en especial con EPOC, alcoholismo e infecciones virales recientes. En un 50% se acompaña de derrame pleural.

**Neumonía por *Staphylococcus aureus*.** Puede comprometer el pulmón por microaspiración traqueo bronquial o diseminación hematógena de focos infecciosos a distancia (cutáneos, catéteres endovenosos, cabeza y cuello y genitales). Afecta a cualquier edad, a personas sanas o debilitadas y dentro o fuera del hospital. Es frecuente la complicación con abscesos, neumatoceles y empiemas.

**Neumonías por gérmenes anaeróbicos.** Los más frecuentes en la práctica diaria son *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y *Bacteroides (fragilis)* y

*melaninogenicus*), gérmenes que forman parte de la flora normal de la boca y nasofaringe, por lo que la mayoría de estas neumonías son consecuencia de aspiración del contenido orofaríngeo en pacientes en estado de coma, convulsiones, procesos periodontales y padecimientos infecciosos a distancia (pelviperitonitis o infecciones de la cabeza y el cuello). También pueden ocurrir en infartos pulmonares, obstrucciones bronquiales por cuerpos extraños, tumores y bronquiectasias. Estas infecciones son generalmente mixtas, es decir, están asociadas con gérmenes aerobios que suelen ser gramnegativos.

El curso de estas neumonías se divide en varias fases: neumonitis, neumonía necrotizante, abscedación y empiema. En la neumonitis es notable la expectoración purulenta abundante y fétida. Pasados 7 a 16 días se desarrolla la necrosis, de evolución subaguda y con múltiples microabscesos (< 1 cm) que pueden unirse. Esta fase es indolente y remeda la tuberculosis o el cáncer; los pacientes suelen acudir tras varias semanas de síntomas e incluso pueden presentar dedos en palillo de tambor y la radiografía mostrar cavidades con paredes engrosadas. Cuando la patogenia es por aspiración, los segmentos más comprometidos son los posteriores de los lóbulos superiores, lóbulo medio o segmentos apicales de los inferiores, con preferencia del pulmón derecho. El tratamiento de las infecciones pulmonares por anaerobios consiste en penicilina cristalina, 10 a 24 millones en 24 horas, dividida cada cuatro horas por 10 a 14 días, y para el absceso pulmonar, por 6 a 12 semanas. La penicilina se puede indicar sola o asociada con clindamicina o metronidazol, particularmente en presencia de bacterias productoras de *betalactamasas*.

**Neumonías por otros gérmenes gramnegativos.** Generalmente son intrahospitalarias; los patógenos más frecuentes son *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* y *Providencia*. Están relacionadas con procedimientos o manipulaciones que rompen las barreras de defensa, como intubación endotraqueal, ventilación mecánica, cateterismo vesical, cistoscopia, etc., sobre todo en pacientes con enfermedades sistémicas subyacentes,

**Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*.** Se presentan en niños e individuos jóvenes y el contagio ocurre de persona a persona (por gotitas de saliva). Es la causa más frecuente de las neumonías atípicas y responsable del 20 a 35% de las NAC. La enfermedad comienza en forma insidiosa y de manera atípica (malestar general, febrícula, cefalea, fotofobia, dolor de garganta). Es común la tos irritativa y los signos de consolidación son poco usuales. Frecuentemente se presentan con un infiltrado intersticial de distribución

peribronquial o imágenes bronconeumónicas que contrastan con las escasas manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones extrapulmonares son infrecuentes, por ej., hemolisis por crioaglutininas, que pueden dar origen al fenómeno de Raynaud, gangrena periférica y CID. Se describe también esplenomegalia, miringitis bulosa, neuritis óptica, meningoencefalitis, nefritis intersticial y glomerulonefritis. Generalmente no hay leucocitosis ni desviación a la izquierda, pero puede haber trombocitopenia. El diagnóstico bacteriológico es de difícil demostración, de tal manera que solo es posible mediante determinación de anticuerpos IgM específicos, inicial y convaleciente (incremento 4 veces), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la determinación de crioaglutininas, que aparecen en el 50% de los pacientes. Es importante recordar que esta enfermedad presenta positividad del factor reumatoide y el VDRL. El tratamiento es a base de macrólidos por 10 a 14 días. Otras alternativas son doxiciclina o fluoroquinolonas respiratorias (levofloxacina o moxifloxacina).

**Neumonía por *Chlamydomphila pneumoniae*.** Es la segunda causa de neumonía atípica de las NAC. El diagnóstico microbiológico es difícil debido a la necesidad de medios de cultivos especiales, pero puede hacerse con la determinación en suero de anticuerpos IgM e IgG contra *C. pneumoniae*, a través de la prueba de microinmunofluorescencia. La demostración de un aumento de por lo menos cuatro veces, de los títulos de anticuerpos séricos contra la *Chlamydomphila pneumoniae* confirma el diagnóstico. El tratamiento es similar a la neumonía por *Mycoplasma*.

**Neumonía por *Chlamydia psittaci*.** Es una enfermedad aviaria que se transmite al hombre a través del estiércol de palomas, pollos, pavos, patos y loros, de los cuales, los dos últimos son los más frecuentes. Se le denomina psitacosis aunque se prefiere ornitosis porque la fuente del microorganismo no es exclusiva de los loros (*Psittacus*). Después de su introducción en las vías aéreas superiores se disemina a través de la sangre, particularmente al sistema mononuclear fagocítico. Tiene un período de incubación de 7 a 14 días. La transmisión interhumana es infrecuente pero se recomienda el aislamiento respiratorio. La infección es de inicio brusco con un síndrome neumónico asociado a un cuadro pseudogripal: febrícula, cefalea severa, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, anorexia, epistaxis y pérdida de peso. Al examen físico se encuentra bradicardia relativa y esplenomegalia en la mayoría de los casos.

El recuento y la fórmula blanca son normales. La Rx de tórax puede revelar una consolidación homogénea o en parches, que pueden ser de distribución segmentaria, lobar o multilobar; hasta opacidades nodulares o de tipo intersticial; es frecuente el derrame pleural. El tratamiento de elección son las tetraciclinas (doxiciclina) por 2 a 3 semanas. Como alternativa, los macrólidos en niños menores de 9 años y en embarazadas.

**Neumonía por *Coxiella burnetti*.** Es una rickettsia responsable de la Fiebre Q, microorganismo que se encuentra en la leche, carnes, excrementos, orina o placenta de los animales infectados o sus reservorios. Afecta el ganado bovino, caprino y ovino, así como también los roedores, por tanto, es una enfermedad asociada a trabajadores en contacto con estos animales y el vector natural es una garrapata. Se produce un cuadro pseudogripal con fiebre alta, cefalea, mialgias, tos no productiva y signos de neumonía. Puede cursar con miocarditis, pericarditis y endocarditis, particularmente de la válvula aórtica, y esta última puede dejar como secuela en el 11% de los pacientes, que puede detectarse meses o años después de la infección inicial. El recuento y fórmula blanca son normales y la Rx del tórax revela una condensación segmentaria que predomina en los lóbulos inferiores. La neumonía es generalmente autolimitada, con una mortalidad menor del 1%. El diagnóstico de certeza se logra mediante el aumento de los títulos de anticuerpos séricos contra la *C. burnetti*. El tratamiento de elección es la doxiciclina por 14 días y como alternativa el cloranfenicol a las dosis habituales.

**Neumonía por *Legionella pneumophila*.** Es una neumonía atípica de comienzo brusco y alta mortalidad producida por una bacteria intracelular con débil tinción a la coloración de Gram, por tanto, no se logra identificar con esta técnica ni se desarrolla en los medios de cultivos habituales. Suele hallarse en el suelo y en los ambientes de aire acondicionado. La enfermedad tiende a ocurrir en epidemias o grupos de concentración humana como convenciones en lugares cerrados. A pesar de que su prevalencia en Venezuela es casi nula, se debe considerar en pacientes con viajes recientes a Europa y EUA o con exposición a las aguas de *spas*, trabajos de plomería doméstica y pacientes con neoplasias.

Las manifestaciones clínicas semejan un cuadro de influenza: comienzo agudo, fiebre alta, mialgias, cefalea, escalofríos, tos con expectoración purulenta, a veces hemoptoica y dolor pleurítico. En el 20% a 40% se presentan síntomas gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal). Cursa con taquicardia, taquipnea, estertores crepitantes y generalmente no hay signos de condensación pulmonar.

Se complica frecuentemente con el SDRA, *shock* e insuficiencia renal aguda. Su mayor severidad la distingue de otras neumonías atípicas. Los exámenes de laboratorio son inespecíficos: leucocitosis importante, por lo general mayor de 25.000 mm<sup>3</sup>; aumento de la VSG, proteinuria, hipoxemia, hiponatremia < 130 mEq/L y, un 50% de los pacientes presenta elevación de las enzimas: AST, ALT, CPK, especialmente la LDH; esta última puede exceder las 700 U/ml. El diagnóstico de certeza se logra al demostrar un aumento en los títulos de anticuerpos séricos contra *L. pneumophila*; su determinación en la orina también es fiable y se mantienen positivos semanas después de la infección; generalmente no están disponibles en nuestro medio. También se identifica *Legionella* mediante inmunofluorescencia indirecta del esputo o del tejido pulmonar, aunque este método tiene baja sensibilidad (< 75%). La Rx del tórax revela infiltrados pulmonares redondeados y poco precisos en ambos campos pulmonares, que pueden progresar a la condensación y a veces al derrame pleural. El tratamiento de elección son las fluoroquinolonas respiratorias por 2 a 3 semanas o los nuevos macrólidos (5 a 10 días); como alternativa, la doxiciclina.

**Neumonías virales.** Son producidas por cualquier virus y varían desde una infección leve hasta una neumonía severa complicada con el SDRA de curso fatal. Son frecuentes en las edades extremas de la vida. Los virus pueden ser la causa directa de la infección pulmonar o complicarse con una infección bacteriana sobreagregada. Los más involucrados son adenovirus, sincicial respiratorio, coronavirus, virus de la varicela, sarampión e influenza. Es necesaria una historia clínica exhaustiva, ya que muchas veces no se identifica el agente causal con los estudios microbiológicos. Además, la Rx de tórax es inespecífica y el estudio serológico requiere varias semanas para arrojar el resultado.

Es importante resaltar que las neumonías virales están precedidas por manifestaciones sistémicas que predominan sobre los síntomas respiratorios; la influenza cursa una semana antes con coriza, febrícula y mialgias. En el sarampión y varicela, la neumonía se desarrolla generalmente 2 a 3 días después de la erupción cutánea, y junto a la infección por coronavirus predisponen con frecuencia al SDRA. El tratamiento consiste en medidas generales y uso de medicamentos antivirales (ver enfermedades virales).

## TRATAMIENTO

La terapia antimicrobiana es al principio generalmente “empírica”, dirigida a gérmenes según *múltiples factores: edad, severidad del cuadro clínico, condición*

*del paciente (immunocompetente o inmunosuprimido), enfermedades asociadas y sitio de aparición (comunidad u hospital).* De acuerdo con estas variables se han basado varias clasificaciones, comúnmente utilizadas para tomar decisiones terapéuticas

Según el sitio donde se origina la neumonía, esta se divide en adquirida en la comunidad (NAC) y nosocomial o intrahospitalaria (NN), que incluye hogares de cuidados, cárceles, albergues, ancianatos, centros de diálisis u otros nosocomios. Según la condición del huésped se agrupa en neumonía del paciente inmunosuprimido e inmunocompetente. Esta clasificación permite la presunción empírica del agente causal y su probable patrón de resistencia antimicrobiana. Según su evolución puede ser de *lenta resolución* cuando se obtiene normalización menor del 50% en las imágenes radiológicas a las 4 semanas del tratamiento y el paciente ha logrado mejoría sintomática. En la *neumonía crónica* no se logra la mejoría sintomática ni radiológica en ese lapso.

**NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.** Se inicia en ambientes extrahospitalarios o en las primeras 48 horas del ingreso a un hospital, la mayoría de los casos con factores predisponentes. En personas previamente sanas se debe generalmente a *S. pneumoniae* (neumococo), patógeno más frecuente, solo o en coinfección con *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Los factores predisponentes más frecuentes son SIDA, ancianidad, desnutrición, enfermedades virales, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedades reumáticas, alcoholismo, cirrosis hepática y enfermedades pulmonares crónicas (EPOC, bronquiectasias y fibrotórax por tuberculosis). En estos casos, las neumonías son severas y rápidamente progresivas y los gérmenes implicados son *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* y gérmenes anaeróbicos. De igual manera pueden causar infección los virus (influenza, parainfluenza y sincicial respiratorio) y los hongos (*Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*).

Se debe intentar siempre la identificación del agente etiológico y su patrón de resistencia, mediante cultivo y antibiograma de esputo y de sangre, antes de iniciar los antibióticos. En nuestro medio hay que descartar una TBC mediante la coloración de Ziehl-Neelsen del esputo. En los casos con derrame pleural (> 10 mm en proyección decúbito lateral) se deberá practicar toracentesis para investigar BK, análisis citológico y cultivo para aerobios y anaerobios. Para decidir la conducta a tomar se recomienda identificar la severidad de la NAC con base en factores de riesgo, criterios de gravedad, hallazgos de laboratorio y radiológicos.

**FACTORES DE RIESGO**

1. Edad: 65 años o más
2. Procedencia: residencia en hogares de cuidado o ancianos
3. Comorbilidades: enfermedad cardíaca, pulmonar, renal o hepática crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, malignidad y asplenia
4. Condición social: capacidad para el cumplimiento de la terapia ambulatoria

**CRITERIOS DE GRAVEDAD.** Desde el punto de vista puramente clínico se recomienda utilizar la *Escala de severidad CRB-65: Confusión, Respiratory rate, Blood Pressure low, 65 años de edad; en el cual se elimina la U (uremia) del CURB-65*, incluida en los exámenes paraclínicos. Una vez obtenida sirve para complementar el criterio de severidad y, subsecuentemente, la decisión de tratamiento ambulatorio o intrahospitalario. En la tabla 105 aparecen los parámetros clínicos, los criterios de laboratorio y los radiológicos.

TABLA 105. CRITERIOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS Y DE LABORATORIO DE LAS NEUMONÍAS

<b>Clínicos</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Radiológicos</b>
Confusión, alteración del estado mental, desorientación	Leucocitos < 4.000 o > 30.000	Afectación multilobar
Respiratoria, frecuencia > 30 pm	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg, pH < 7,35	Derrame pleural
TAS < 90 y/o TAD < 60 mm Hg	Hto < 30% o Hb < 9 g/dl	Absceso pulmonar
Temperatura: < 35°C o > 40°C	Creatinina sérica > 1,5 mg/dl	
Frecuencia cardíaca > 125 pm	BUN > 30 mg/dl**	
Afección extrapulmonar: artritis séptica o meningitis	Glucosa > 250 mg/dl	
	Albúmina sérica < 3 g /dl	
	Na sérico < 130 mEq/L	

**Tratamiento ambulatorio**

1. Grupo I: < 65 años sin factores de riesgo ni comorbilidad

2. Grupo II: > 65 años con o sin factores de riesgo, con o sin comorbilidad, sin criterios de gravedad
3. CURB-65: 0 – 1

#### **Tratamiento intrahospitalario**

1. CURB-65: 2
2. CURB-65: 3 o más: se debe ingresar a UCI

Es necesario enfatizar en que ninguna escala reemplaza el juicio del clínico experto; todas ellas son guías de acción, por lo que deben considerarse también factores como posibilidad de cumplimiento de la terapia ambulatoria, apoyo familiar, accesibilidad a centros asistenciales.

Una vez clasificada la neumonía según su gravedad, se debe establecer el presunto agente causal tomando en cuenta la presencia de comorbilidades, procedencia y hábitos. Asimismo se buscan factores de riesgo para *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y macrólidos.

#### **SOSPECHA DEL MICROORGANISMO SEGÚN COMORBILIDAD**

**Alcoholismo:** *S. pneumoniae* (incluye los resistentes a la penicilina), *Klebsiella pneumoniae* y anaerobios.

**EPOC:** *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*

**Enfermedad periodontal y convulsiones:** anaerobios

**Estancia en hogares de cuidado:** *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Chlamidophila pneumoniae*, bacilos gramnegativos y anaerobios.

**Infección activa por influenza:** *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y *S. pyogenes*.

**Daño estructural pulmonar (EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística):** *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *S. aureus*.

#### **Criterios de sospecha de neumococos resistentes**

1. Uso de betalactámicos y macrólidos en los últimos tres meses
2. Asistencia a guarderías

3. Otitis media recurrente o, colonización reciente en oído medio y senos paranasales
4. Hospitalización reciente
5. Alta prevalencia de neumococo resistente en la localidad
5. Edad > 65 años
7. Historia de abuso de alcohol
8. Terapia inmunosupresora

Según esta estratificación se escoge el antibiótico y se toman las medidas generales de soporte como hidratación de acuerdo con requerimientos, dieta hiperproteica, oxígeno húmedo a 3 o 4 L/min, fisioterapia respiratoria, drenaje postural y control periódico de los gases arteriales cuando sea necesario. En general, el tratamiento antimicrobiano se mantiene por 10 a 14 días en neumonías no complicadas; sin embargo, la evolución clínica determinará el tiempo necesario.

## TRATAMIENTO DE LAS NEUMONÍAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

### 1. Grupo I o CURB-65: 0

- a. **Previamente sano, con bajo riesgo de neumococo resistente a penicilina.** Monoterapia con azitromicina, claritromicina o doxiciclina
- b. **Comorbilidad y/o alto riesgo de neumococo resistente a penicilina.** Monoterapia con levofloxacina o moxifloxacina, o combinación de alguno de los siguientes: amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima o cefuroxima\* **MÁS** uno de los siguientes: azitromicina, claritromicina o doxiciclina\*\*

### 2. Grupo II o CURB-65: 1 por edad

**Edad de 65 años con o sin factores de riesgo, con o sin comorbilidad, sin criterios de gravedad.** Monoterapia con levofloxacina o moxifloxacina o la

---

\* Neumococo CIM < 4 µg/ml; si el neumococo es altamente resistente (CIM > 4 µg/ml) hay que evitar betalactámicos y administrar fluoroquinolonas, vancomicina o linezolid.

\*\* Sobre todo en regiones con neumococo resistente a macrólidos (CIM > 16 µg/ml).

combinación de alguno de los siguientes: amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima o cefuroxima **MÁS** uno de los estos, azitromicina o claritromicina.

### 3. Grupo III o CURB-65: 2

**Con criterios de hospitalización sin ingreso a UCI.** Monoterapia con levofloxacina o moxifloxacina o combinación con alguna de las siguientes: amoxicilina/clavulánico, ampicilina/sulbactam, ceftriaxona, cefotaxima, cefuroxima **MÁS** claritromicina. También se puede usar ertapenem más claritromicina.

### 4. Grupo IV o CURB-65: 3 o más.

**Con criterios de gravedad para ingreso a UCI.** Este grupo se subclasifica según la probabilidad de infección por *P. aeruginosa*. Se usa la combinación de cualquiera de las siguientes: amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima o ertapenem **MÁS** cualquiera de las siguientes: levofloxacina, moxifloxacina o claritromicina. También se puede usar la combinación de levofloxacina o moxifloxacina más aztreonam (en alergia a penicilina).

**Con criterios de gravedad para ingreso a UCI, con riesgo de *P. aeruginosa*.** La combinación con cualquiera de los siguientes: cefepima, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem **MÁS** ciprofloxacina o levofloxacina. También otra combinación con cualquiera de los siguientes: cefepima, piperacilina/tzobactam, imipenem o meropenem **MÁS** levofloxacina, moxifloxacina o claritromicina, **MÁS** amikacina. En la NAC por *S. aureus-meticilino resistente*, se asocia vancomicina o linezolid.

**Neumonías por aspiración.** Se usa cualquiera de las siguientes alternativas: combinación de clindamicina **MÁS** cualquiera de las siguientes: levofloxacina, ciprofloxacina, cefotaxima o ceftriaxona. Se puede usar monoterapia con cualquiera de los siguientes: moxifloxacina, amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, piperazilina/tazobactam, imipenem, meropenem, ertapenem o ceftriaxona.

### Duración del tratamiento

1. *Pneumococo* y *H. influenzae*: 7 a 10 días
2. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y anaeróbios: 2 a 3 semanas
3. *Chlamydophila* y *Mycoplasma pneumoniae*: 14 días

4. *Legionella pneumophila*: 14 a 21 días
5. Presencia de empiema: 21 a 42 días

**NEUMONÍA NOSOCOMIAL.** Las NN aparecen en el paciente después de 2 días de su ingreso al hospital o dentro de los primeros siete días de haber egresado. Es la segunda causa de infección hospitalaria con una mortalidad atribuible del 33% a 50%. Se clasifican en *tempranas* (antes del 5º día), *tardías* (a partir del 5º día) y *asociadas a ventilación mecánica*. En las tempranas, los gérmenes más frecuentes son los de la comunidad (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus meticilino-sensibles*), y en las tardías los de la flora hospitalaria. En pacientes con *ventilación mecánica*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter spp* y *Staphylococcus* multirresistentes en 30% a 50%, y en los restantes casos *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. Los hongos no suelen ocasionar NN en pacientes inmunocompetentes.

Existen factores de riesgo para la adquisición de NN, que se han agrupado en inherentes al huésped (severidad de la enfermedad de base, EPOC, hipoalbuminemia, hiperglicemia) y los procedimientos usados (antiácidos, sedantes, sonda nasogástrica, venoclisis, transfusiones y otros), así como también existen escalas como la CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*), que se basa en asignar un puntaje a variables seleccionadas (temperatura, leucocitos, secreción traqueal, radiografía pulmonar y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). Además, todo un sinnúmero de otras mediciones que sirven de sustento para la toma objetiva de decisiones. Sin embargo, el propósito es presentar un enfoque simple y de fácil recordatorio para cualquier médico. El nivel de procalcitonina > de 10 ng/ml (VN= < 0.5 ng/ml) orienta a una neumonía con sepsis severa.

#### TRATAMIENTO DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES

**NN temprana sin factores de riesgo para gérmenes multirresistentes.** Administrar cualquiera de los fármacos siguientes: ceftriaxona, cefotaxima, ampicilina/sulbactam, moxifloxacina o levofloxacina; en caso de alergia a penicilina: clindamicina, aztreonam o ertapenem.

**NN tardía o presencia de factores de riesgo para gérmenes multirresistentes.** Se recomiendan las siguientes combinaciones: cefepima o ceftazidima, o imipenem o meropenem o piperazilina/tazobactam MÁS cualquiera de los siguientes: ciprofloxacina, levofloxacina, amikacina, gentamicina o tobramicina (5 días) MÁS vancomicina o linezolid.

*Acinetobacter* multirresistente a carbapenémicos y ampicilina/sulbactan, la colistina puede ser una alternativa. Contra el grupo **SPACE** (*Serratia*, *Pseudomona*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* y *Enterobacter*), la terapia amerita más de un antimicrobiano. En resumen, SOVETORAX recomienda el siguiente algoritmo:

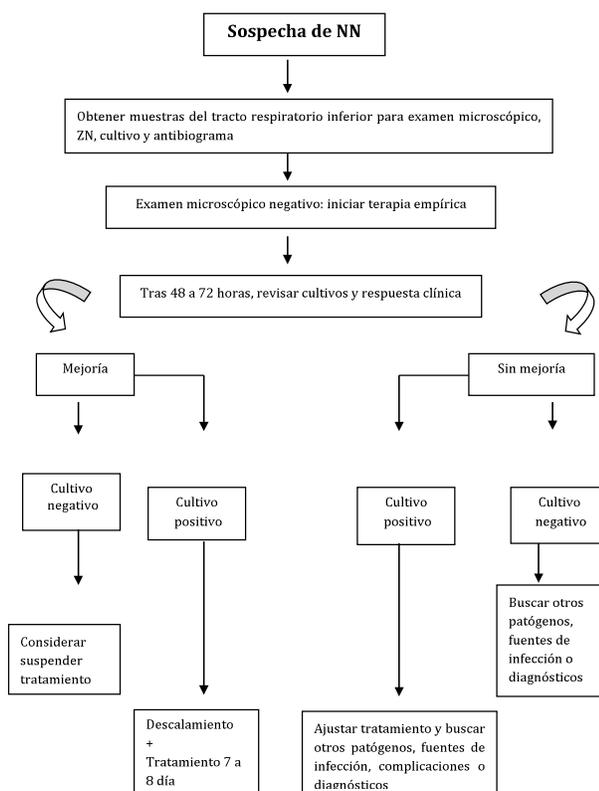


FIGURA 25. RECOMENDACIONES PARA NEUMONÍAS NOSOCOMIALES (SOVETORAX)

## REFERENCIAS

BLOOS F, MARSHALL JC, DELLINGER RP, ET AL. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring

- mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2011; 15(2):R88.
- BOLETÍN DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DEL TÓRAX (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre neumonía adquirida en la comunidad. Argentina. 2003. p 8.
- CILLÓNIZ C, EWIG S, POLVERINO E, MARCOS MA, ESQUINAS C, GABARRÚS A, ET AL. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011; 66(4): 340-6.
- CUNHA BA. Antimicrobial therapy. *Med Clin N Am*. 2006; 90: 1189-1289.
- KANG YA, KWON SY, YOON HI, LEE JH, LEE CT. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med*. 2009; 24(4): 337-42.
- MANDELL LA, WUNDERINK RG, ANZUELO A, BARTLETT JG, CAMPBELL D ET AL. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infect Dis*. 2007; 44:S27-72
- MARTIN P, RAMOS G, SANCHOS J. Infecciones Respiratorias en Medicina Respiratoria 2ª Edición SEPAR 2006, Sección VII, Pág: 817-949.
- NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC). Consenso Sociedad Venezolana de Infectología. [http:// www. svinfectol](http://www.svinfectol). 2003
- NORMATIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 272-89.
- PAUTAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUMONÍAS, EPOC y Tuberculosis, Revisión Octubre 2005 SOVETORAX.
- PELEG AY, HOOPER DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010; 362(19):1804-13.
- PENN R, BETTS R. Infecciones Respiratorias Bajas. Enfermedades Infecciosas, Madrid, España, Editorial Marbán, 2005, pp 318-401.
- VAN DER POLL T, OPAL SM: Pathogenesis, treatment and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009; 374: 1543.

10  
CARDIOLOGÍA

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

*Carlos Oberto M.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad cardiovascular más frecuente y constituye el factor de riesgo más importante de padecer aterosclerosis, enfermedad coronaria y cerebrovascular. En el mundo, la HTA ocasiona 7.6 millones de fallecimientos. En un estudio en 20 ciudades importantes de Venezuela que incluyó 14.519 personas, se encontró una prevalencia de HTA de 34,7%, y en Maracaibo (Venezuela), sobre 7.294 personas fue de 36,7%. En Venezuela las enfermedades cardiovasculares han ocupado el primer lugar entre las causas de muerte (21%) y la hipertensión arterial aporta 1 de cada 10 muertes en individuos de 40 a 70 años. Cada incremento de 20 y 10 mmHg de la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente, por encima de 115/75 mmHg, duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Alrededor de un 50% de los pacientes hipertensos desconoce su enfermedad y en la mayoría de ellos se detecta fortuitamente. Lamentablemente, el porcentaje de personas hipertensas que sigue un control adecuado oscila entre 25-30%. La HTA está asociada a herencia, etnia, ingesta crónica y excesiva de sodio, estrés y obesidad. Los factores que agravan el pronóstico de la enfermedad son el género masculino, la población negra, la magnitud de las cifras tensionales, la presión del pulso (presión sistólica menos la diastólica), un comienzo precoz, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo e ingesta excesiva de sal y alcohol.

La HTA, por lo general es asintomática y la mayoría de los pacientes no presenta inicialmente anormalidades al examen físico ni en los exámenes de laboratorio. Las quejas comunes incluyen cefalea, mareos, decaimiento,

nerviosismo, palpitaciones y epistaxis. La HTA afecta de preferencia ciertos órganos, razón por la que se les ha denominado “órganos blanco”; en el *corazón*, se produce hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (angina y síndromes coronarios agudos); en el *sistema nervioso central*, ictus cerebrovasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos, en el *riñón* la nefroangioesclerosis con insuficiencia renal y en el *ojo* la retinopatía hipertensiva.

La etiología de la HTA se desconoce en un 95% de los pacientes, por lo que se le llama *hipertensión arterial esencial, idiopática o primaria*; su patogenia es multifactorial con un gran componente heredofamiliar condicionado por aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, resistencia vascular anormal, hormonas retenedoras de sodio, actividad aumentada de los factores de crecimiento vascular, elevación de la renina, deficiencia de vasodilatadores (prostaglandinas), diabetes mellitus, obesidad, resistencia a la insulina, ingesta de sodio, bajo consumo de potasio y calcio. En el futuro, los estudios de la biología molecular definirán las bases genéticas de la enfermedad hipertensiva y se diseñarán estrategias racionales de prevención y tratamiento.

En el 5% de los pacientes se identifican causas secundarias de HTA: renales, endocrinas, vasculares, neurógenas y farmacológicas. Las condiciones que hacen sospechar la presencia de este grupo son la aparición antes de los 20 años o después de los 50 años, HTA severa refractaria a múltiples fármacos y estigmas de enfermedades preexistentes. En seguida se enumeran las causas más frecuentes de HTA secundaria:

**Renovasculares:** nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefritis intersticial, enfermedad poliquística renal y las causas renovasculares (displasia fibromuscular y estenosis de las arterias renales por placas de ateroma)

**Endocrinas:** Hiper o hipotiroidismo (frecuentemente HTA sistólica y diastólica respectivamente), síndrome o enfermedad de Cushing, hiperaldosteronismo primario, feocromocitoma, acromegalia, preclampsia

**Vasculares:** Coartación de la aorta, fístulas arteriovenosas y poliarteritis nudosa

**Neurógena:** Aumento de la presión intracraneal (trauma craneoencefálico, lesiones ocupantes de espacio) y apnea del sueño

**Medicamentos y drogas:** anticonceptivos orales, estrógenos, corticoesteroides, efedrina, eritropoyetina, ciclosporina, cocaína, anfetaminas y simpaticomiméticos

Los hallazgos clínicos que sugieren HTA secundaria son los siguientes:

*Hipercortisolismo*: obesidad centrípeta, estrías abdominales violáceas, hirsutismo

*Feocromocitoma*: crisis de palpitaciones, palidez, diaforesis, síndromes neurocutáneos, pérdida de peso, hipotensión postural

*Hiperaldosteronismo primario*: debilidad muscular, calambres, tetania, poliuria, polidipsia, hipokalemia

*Apnea del sueño*: enfermedad cerebrovascular, soñolencia

*Coartación de la aorta*: ausencia o disminución de pulsos femorales, TA en las piernas menor que en los brazos

*Enfermedad renovascular*: HTA de inicio reciente y refractaria al tratamiento, soplos periumbilicales y exacerbación de la TA y retención azoada con el uso de IECAS.

## DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de HTA, es fundamental hacer en cada consulta dos o tres mediciones de la presión arterial con un intervalo de por lo menos 2 minutos y repetir esta medición en dos o más consultas. La TA de un individuo se calcula como el promedio de dos o tres determinaciones en consultas separadas por dos semanas. Al tomar la TA, el paciente debe estar tranquilo, luego de reposar al menos cinco minutos, utilizar un tensiómetro bien calibrado, preferiblemente de mercurio, con un manguito que cubra el 80% de la longitud del brazo y la parte media del manguito debe ser ubicada sobre la arteria humeral. Se debe registrar la TA en ambos brazos, ubicados a la altura del corazón, con el paciente sentado y los pies apoyados en el piso. En casos seleccionados debe tomarse en las piernas y en las posiciones de decúbito, sentado y de pie.

Para obtener la TA sistólica, el manguito se infla rápidamente hasta 30 mmHg por encima de la presión sistólica determinada por la desaparición del pulso radial. Este nivel es necesario para evitar la subestimación de la presión debido a una desaparición inexplicada, en algunos pacientes, de los sonidos de Korotkoff, que ocurre durante cierto nivel entre la presión sistólica y diastólica. La TA sistólica se considera como el nivel de presión en el cual comienzan a oírse claramente los sonidos de Korotkoff con cada latido cardiaco (fase I). La presión del manguito se va disminuyendo 2 a 4 mm por segundo. La

TA diastólica se registra como el nivel en el cual se produce una disminución en la intensidad de los sonidos de Korotkoff (fase IV) o cuando estos sonidos desaparecen definitivamente (fase V). Se prefiere la fase IV, especialmente cuando los sonidos continúan oyéndose hasta niveles muy bajos inclusive hasta cero mmHg. La clasificación de la HTA en adultos mayores de 18 años se estableció recientemente en el 8<sup>vo</sup> Joint National Committee, 2014 (Tabla 106).

TABLA 106. CLASIFICACIÓN DE LA HTA PARA ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS (8<sup>o</sup>JNC)

<b>Categoría</b>	<b>Tensión arterial sistólica</b>	<b>Tensión arterial diastólica</b>
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
<b>Hipertensión arterial</b>		
Grado 1 ( <i>leve</i> )	140-159	o 90-99
Grado 2 ( <i>moderada</i> )	160	o 100
Hipertensión sistólica aislada	140	< 90

Para establecer el diagnóstico de la HTA se puede considerar también el autocontrol de la presión arterial en el hogar y la monitorización ambulatoria. El *autocontrol* mejora la adherencia del paciente al tratamiento, a la vez que brinda información valiosa sobre la respuesta a los medicamentos antihipertensivos. La *monitorización ambulatoria* permite evidenciar la hipertensión aislada en el consultorio, la aparente resistencia a los antihipertensivos, la HTA episódica e identificar pacientes que no tienen la reducción fisiológica de la TA en la noche, condición conocida como *no dipper* (no descendedor), los cuales presentan un riesgo más elevado de daño a órganos blanco y de morbilidad cardiovascular. Las indicaciones de la monitorización ambulatoria de la TA aparecen en la tabla 107. Los niveles normales y anormales de la TA en la monitorización ambulatoria aparecen en la tabla 108.

En los ancianos es difícil identificar los pacientes realmente hipertensos que ameriten tratamiento farmacológico. Debido al endurecimiento de la pared arterial, se pueden registrar cifras elevadas de TA sin que se encuentren evidencias de daño a órganos blanco; esta situación se conoce como *pseudohipertensión*. Resulta útil para aclarar esta condición el hacer la maniobra de Osler, que

consiste en inflar el manguito del tensiómetro por encima de la TA sistólica; en ese momento, normalmente debe desaparecer el pulso radial o humeral; de seguirse palpando, eso expresa arterias gravemente escleróticas que elevan falsamente el registro de la TA. Según las cifras de la presión arterial, se pueden presentar las siguientes modalidades:

TABLA 107. INDICACIONES PARA LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE TA

<b>Indicaciones aceptadas</b>	
•	Sospecha de HTA de “bata blanca”
•	Sospecha de “hipertensión enmascarada” (presión arterial normal alta en consultorio o en individuos con TA normal en consultorio con daño órgano blanco asintomático y/o con riesgo cardiovascular alto)
•	Sospecha de HTA nocturna
•	HTA resistente al tratamiento
•	Hipotensión postural, incluida la inducida por fármacos
•	Establecer el <i>status</i> “dipper”
•	HTA del embarazo
•	Variaciones amplias de la TA
•	Marcada discordancia entre valores de TA en el consultorio y domicilio

TABLA 108. NIVELES NORMALES DE TA EN LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA

	<b>Valores de TA en mmHg</b>		
	<b>Óptimo</b>	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>
Despierto	<130/80	<135/85	135/ 85
Dormido	<115/65	<120/70	120/ 80
Promedio en 24 horas			130/80

**Prehipertensión.** La presión arterial se encuentra en el límite superior de la normalidad (120-139 o 80-89). La mayoría de estos pacientes desarrolla con el tiempo HTA sostenida. No necesitan medicación antihipertensiva sino cambiar el estilo de vida

**Hipertensión aislada en la consulta o “de bata blanca”.** Las cifras tensionales medidas en la consulta son 140/90 mmHg en varias visitas, mientras que la TA ambulatoria es <125/80 mmHg, o el promedio de varias lecturas tomadas en el hogar, en días diferentes, son <135/85 mmHg.

**Hipertensión arterial lábil.** Se caracteriza por elevaciones transitorias de la presión arterial, frecuentemente relacionadas con el estrés. Un 50% de estos pacientes se hace hipertenso con el tiempo.

**Hipertensión arterial sistólica.** La cifra sistólica es  $> 140$  mmHg y la diastólica normal o moderadamente baja. Es común en los ancianos.

**Hipertensión maligna “acelerada”.** Consiste en un aumento súbito de la presión arterial, con cifras diastólicas  $> 130$  mmHg, tendencia al daño precoz de “órganos blanco” y vasculitis necrotizante. Puede cursar con encefalopatía hipertensiva, retinopatía grado IV (edema de papila), insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal y anemia hemolítica microangiopática.

**Crisis hipertensiva.** Con fines terapéuticos y didácticos se deben diferenciar dos modalidades de elevaciones rápidas y acentuadas de la tensión arterial: urgencia y emergencia hipertensiva. La *urgencia hipertensiva* se presenta con una presión arterial diastólica  $> 120$  mmHg, asintomática, generalmente es un hallazgo fortuito en el consultorio, sin compromiso demostrable de “órganos blanco”; en esta situación, el descenso de la presión arterial se debe hacer progresivamente, con antihipertensivos orales, en un lapso de horas a días. La *emergencia hipertensiva* cursa con una presión diastólica  $> 130$  mmHg, manifestaciones clínicas según el órgano comprometido: encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardiaca con edema agudo del pulmón, aneurisma disecante de la aorta o crisis por feocromocitoma. En estas condiciones peligra la vida del paciente; el descenso de la presión arterial debe hacerse en un lapso de minutos a horas, con antihipertensivos parenterales, excepto en la encefalopatía hipertensiva e ictus cerebral, cuyo descenso debe ser lento y progresivo en horas (como límite de seguridad, no descender de 160/100-110mmHg), para evitar una isquemia cerebral. Recordar que en la hipertensión arterial, los límites superior e inferior de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se desplazan a niveles más altos de presión arterial, de manera que un descenso rápido de la TA por debajo del límite inferior de la autorregulación puede desencadenar un infarto cerebral como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral.

En todo paciente hipertenso es necesario un mínimo de procedimientos para orientar la etiología y el daño producido por la enfermedad. Son de gran valor la historia clínica y un buen examen físico. En los antecedentes personales y familiares se debe destacar la existencia previa de factores de riesgo

(hipertensión arterial, diabetes mellitus, ictus cerebrovasculares, enfermedad coronaria, enfermedades renales, hiperlipidemias, hiperuricemia, obesidad) y hábitos como ingesta excesiva de sal, abuso del alcohol, café y cigarrillos. En el examen físico debe hacerse hincapié en la evaluación cardiovascular; insistir en la palpación de los pulsos arteriales en los sitios habituales. Hacer un buen examen neurológico. Explorar el abdomen en busca de soplos en el epigastrio y debajo de los rebordes costales por estenosis de las arterias renales, y finalmente se deben buscar tumores retroperitoneales provenientes del riñón o glándulas suprarrenales. Los exámenes de laboratorio de los pacientes hipertensos aparecen en la tabla 109. Al igual que la historia clínica están orientados a evaluar los siguientes aspectos: factores de riesgo cardiovascular, causas identificables de HTA secundaria y presencia de daño a “órganos blanco”.

TABLA 109. EVALUACIÓN DE LABORATORIO EN PACIENTES HIPERTENSOS

<p><b>Exámenes indicados a todo paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematología completa</li> <li>• Química sanguínea: urea, creatinina, glicemia, ácido úrico, triglicéridos, colesterol (HDL, LDL, VLDL), electrolitos (sodio y potasio sérico)</li> <li>• Examen de orina (microscópico, microalbuminuria*)</li> <li>• Telerradiografía de tórax</li> <li>• Electrocardiograma</li> </ul>
<p><b>Exámenes indicados a pacientes seleccionados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orina de 24 horas: depuración de creatinina y proteinuria*</li> <li>• Hemoglobina glicosilada A1c (HBA1c), en pacientes con glucemia en ayunas &gt;102 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus</li> <li>• Monitoreo ambulatorio de presión arterial</li> <li>• Holter de arritmias, en casos indicados</li> <li>• Ecocardiograma</li> <li>• Ultrasonido abdominal</li> <li>• Ultrasonido carotideo</li> <li>• Índice tobillo-brazo</li> <li>• Velocidad de onda de pulso</li> <li>• Arteriografía o angiorrisonancia renal</li> <li>• Catecolaminas en orina de 24 horas</li> </ul>
<p>*Albuminuria: &gt; 30 mg de albúmina/g de creatinina (independiente de la FG)</p>

Es importante examinar el fondo de ojo, si es posible con la pupila dilatada. Una de las maneras más prácticas y seguras de estudiar la evolución y el daño de la HTA a “órganos blanco” es a través de los cambios en el fondo de ojo; para eso es útil la clasificación de Keith-Wagener-Barker.

### CLASIFICACIÓN DE KEITH-WAGENER-BARKER

*Grado I:* vasoconstricción con una relación del diámetro arteria: vena menor de 1:2 (normal 1:2)

*Grado II:* aterosclerosis con aumento del brillo y tortuosidad de las arteriolas (aspecto en alambre de “cobre”), compresión venosa por la arteria o cruces arteriovenosos patológicos (signo de Gunn). Se incluyen las alteraciones del grado I

*Grado III:* hemorragias superficiales y profundas, edema retiniano, exudados algodonosos y duros, estrella macular. Se asocian los cambios del grado I y II

*Grado IV:* Todo lo anterior más edema de papila

Wong T y Mitchell P han propuesto una clasificación de la retinopatía hipertensiva basándose en estudios poblacionales, por lo que tiene valor pronóstico (Tabla 110). Los signos de la retinopatía hipertensiva son frecuentes y se correlacionan con las cifras elevadas de TA. Estudios recientes han mostrado que algunos de estos signos (hemorragias retinianas, microaneurismas y exudados algodonosos) son predictores de ictus y de muerte por ictus, independientemente de las cifras de HTA y otros factores de riesgo. Los pacientes con estos signos de retinopatía pueden beneficiarse de una estrecha vigilancia de riesgo cerebrovascular y de adoptar medidas intensivas para disminuir ese riesgo.

Tabla 110. Clasificación de la Retinopatía Hipertensiva (Wong-Mitchell)

Grado de retinopatía	Signos retinianos	Asociaciones sistémicas
LEVE	Estrechamiento arteriolar generalizado y focalizado, cruces arteriovenosos, opacidad arteriolar “hilo de cobre”	Modesta asociación con riesgo de ictus, enfermedad arterial coronaria y muerte
MODERADA	Hemorragias, microaneurismas, exudados algodonosos y duros	Fuerte asociación con riesgo de ictus, déficit cognitivo y muerte por causas cardiovasculares
MALIGNA	Signos de retinopatía moderada más edema de papila	Fuerte asociación con muerte

Una modesta asociación se define como un *odds ratio* (razón de probabilidad) >1 y <2 y fuerte asociación 2 o más.

## TRATAMIENTO

El propósito más importante en el tratamiento de la HTA es llevar las cifras de la presión arterial a valores normales para evitar el daño de “órganos blanco”. Un tratamiento exitoso reduce la incidencia de infarto del miocardio, ictus cerebrovasculares e insuficiencia cardiaca en 20-25%, 40% y 50% respectivamente. Se deben reducir las cifras tensionales de todos los enfermos hipertensos en general (sistólica < 140 mmHg) y, ancianos mayores de 60 años (sistólica <150mmHg); la meta de la TA diastólica debe ser menor de 90 mmHg para todos los pacientes, excepto los diabéticos, cuya meta es < 140/85 o 130/80 mmHg y pacientes con enfermedad renal crónica con proteinuria 130/90 mmHg.

Se debe educar al paciente y la familia acerca de su enfermedad, complicaciones y consecuencias. Es imprescindible la buena comunicación con el paciente, establecer gran empatía, respetar su integridad, conocer sus preferencias, creencias religiosas y características culturales, para así lograr adherencia al tratamiento. Enfatizar en que la HTA es una enfermedad crónica controlable que amerita un tratamiento continuo de por vida. Discutir en torno a los riesgos de no cumplir el tratamiento. Insistir siempre y entusiasmarlo en las medidas *no farmacológicas*, dado que la mayoría de estos enfermos comienza siendo hipertensa leve o moderada y que el uso de los antihipertensivos resulta onerosa y produce frecuentes efectos colaterales. Un buen régimen puede evitar la progresión de la enfermedad a grados más avanzados de consecuencias y manejo más difíciles. Por tanto, es importante seguir ciertas normas.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

1. Mantener un índice de masa corporal <24,5 Kg/m<sup>2</sup> y la circunferencia abdominal <102 cm en el hombre y < 88 cm en la mujer
2. Dieta hiposódica: 5-6 g/día de sal común (6 g contienen 2,4 g de NaCl y 100 mEq de Na). Rica en potasio y calcio, frutas, vegetales, lácteos bajos en grasa saturada
3. Ejercicio físico aeróbico, progresivo por 30 a 50 minutos/día, cuatro veces por semana
4. Estrategias para combatir el estrés crónico

5. Moderación en la ingesta de alcohol (menos de 20- 30 ml/día de etanol para el hombre y no más de 10-20 ml/día para la mujer)
6. Abandono del tabaquismo. Considere la farmacoterapia con bupropion o vareniclina si el paciente fuma más de 10 cigarrillos al día.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Si falla la respuesta al tratamiento no farmacológico por un período de 2 a 4 meses, es conveniente iniciar los medicamentos antihipertensivos. El clínico debe identificar los siguientes enfermos que requieren el inicio inmediato de tratamiento farmacológico:

1. Hipertensión en grado 2 o HTA sistólica aislada con una amplia presión de pulso; por ej., sistólica >160 mmHg y diastólica <70 mmHg
2. Evidencia de daño a “órganos blanco”, independientemente de las cifras tensionales
3. Riesgo absoluto alto de enfermedad cardiovascular basado en la presencia de marcadores de alto riesgo: enfermedad cardiovascular establecida, diabetes mellitus, edad avanzada, sobrepeso/obesidad, dislipidemia.

La mayoría de los pacientes hipertensos puede alcanzar la cifra deseada de presión arterial con el tratamiento, sin embargo, en un gran porcentaje de ellos, esto solo es posible con el uso de dos o más medicamentos antihipertensivos a dosis moderadas, incluso tres o más en el caso de pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. El seguimiento del paciente hipertenso en la consulta es variable y depende de las cifras tensionales iniciales, de la comorbilidad y del daño de “órganos blanco”. Al iniciar el tratamiento debe ser evaluado mensualmente hasta alcanzar las cifras tensionales deseadas o con más frecuencia si el paciente padece de HTA grado 2 o presenta comorbilidades. Una vez controlada la hipertensión, el paciente puede ser evaluado con periodicidad de 3 a 6 meses. Se deben solicitar mediciones de sodio, potasio y creatinina sérica cada seis meses.

Para su mejor comprensión, las drogas hipotensoras se pueden dividir según el sitio de acción.

**Medicamentos que actúan sobre la volemia y la resistencia periférica.**  
Diuréticos: tiazidas (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida), diuréticos

de asa de Henle (furosemida bumetanida, ácido etacrínico). Antagonistas de los receptores de aldosterona (espironolactona, eplerenona). Ahorradores de potasio (amiloride, triamterene)

**Medicamentos que inhiben el tono simpático (*simpaticolíticos*)**

1. Agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  de acción central (metildopa, clonidina, reserpina, guanfasina)
2. Bloqueadores adrenérgicos de acción periférica  
*Ganglionares*: trimetafan  
*Presinápticos*: guanetidina  
*Postsinápticos*. Bloqueadores  $\alpha_1$ : prazosina, terazosina y doxazosina  
*No selectivos*: fenoxibenzamina

**Bloqueadores adrenérgicos (betabloqueadores)**

1. No cardioselectivos. Bloquean los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ : propranolol, nadolol, timolol, carteolol pindolol\* y penbutolol\*
2. Cardioselectivos. Bloquean predominantemente los receptores  $\beta_1$ : atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol, esmolol y betaxolol
3. Bloqueadores de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ : carvedilol y labetalol. Bloqueador vasodilatador: nebivolol

***Antagonistas de los canales de calcio (calcioantagonistas)***

Dihidropiridínicos: nifedipina, amlodipina, nicardipina, felodipina, lercanidipina, lacidipina, isradipina, nisoldipina

No dihidropiridínicos: diltiazem y verapamilo

***Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS)***: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril, benazepril, fosinopril, moexipril, trandolapril, spirapril

***Antagonistas de los receptores ( $AT_1$ ) de la angiotensina II (ARA 2)***: losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan y eprosartan

**Vasodilatador directos (actúan sobre el músculo liso)**

---

\* Poseen actividad simpaticomimética intrínseca, por lo que no causan bradicardia importante.

Arteriales: hidralazina, minoxidilo y diazóxido

Arteriales y venosos: nitroprusiato de sodio

No existen patrones rígidos para la terapéutica racional de los hipertensos y es fundamental individualizar cada paciente. El clínico se debe orientar por las patologías asociadas para buscar la combinación de los fármacos más adecuados. Existen esquemas que intentan establecer la secuencia farmacológica, unos basados en la potencia e interacción de los hipotensores y otros en la fisiopatología y análisis de laboratorio, como la renina en plasma o volumen plasmático, pero son poco prácticos y no disponibles en la mayoría de los centros dispensadores de salud. La estrategia del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial se puede llevar a cabo en la forma siguiente:

1. Diuréticos a bajas dosis. Cumplen un papel muy importante en el tratamiento de la HTA. Se pueden comenzar solos o combinados con betabloqueadores, calcioantagonistas o IECAS
2. Continuar con la combinación de alguno de los siguientes medicamentos: betabloqueadores, IECAS, calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de angiotensina II AT<sub>1</sub> (ARA 2), simpaticolíticos (centrales o periféricos), bloqueadores presinápticos y vasodilatadores.

En el tratamiento de la HTA, la combinación de fármacos antihipertensivos permite disminuir la dosis de cada medicamento (no es necesario llegar a la dosis máxima establecida para considerar las modificaciones), reducir sus efectos colaterales, potenciar diferentes mecanismos de acción y buscar combinaciones eficientes y económicas para cada enfermo en particular. Sin embargo, se debe insistir al comienzo con un solo medicamento a dosis bajas y una vez diaria (monoterapia), pero cuando la HTA está 20/10 mmHg por encima de la tensión deseada en pacientes sin tratamiento, se recomienda comenzar con dos medicamentos simultáneamente. Se debe aumentar lentamente la dosis combinando o sustituyendo en forma progresiva hasta obtener la normalización de la presión arterial; llevarla a cifras normales debe ser cuestión de semanas para evitar los efectos desagradables de la hipotensión relativa. Una orientación para la elección de la terapia antihipertensiva según las comorbilidades asociadas a la hipertensión arterial, es la siguiente:

**Pacientes diabéticos:** IECAS o ARA 2

**Pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica postinfarto del miocardio:** furosemida, espironolactona o eplerenona, IECAS, o ARA 2. Están

indicados también los betabloqueadores cardioselectivos (metoprolol, carvedilol o bisoprolol)

***Pacientes con insuficiencia coronaria y arritmias potenciales:*** betabloqueadores o calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem); si hay disfunción sistólica, IECAS y ARA 2

**Pacientes con insuficiencia renal.** Filtración glomerular <60 ml/min, creatinina >1,4 mg/dL en hombres o >1,2 mg/dL en mujeres, o albuminuria >300 mg/día: IECAS, ARA 2 o calcioantagonistas. A pesar de las bondades de los IECAS y ARA 2, estos pueden producir hiperkalemia y retención azoada, por lo que requieren monitoreo de estas variables.

**Hipertensión arterial sistólica:** diuréticos y calcioantagonistas dihidropiridínicos de acción prolongada (nifedipina). No disminuir la TA diastólica por debajo de 70 mmHg

**Pacientes entre 18 y 39 años de edad.** Estos hipertensos tienen por lo general un patrón hiperquinético con aumento de la actividad simpática, elevación de la frecuencia y del gasto cardíaco y cifras altas de la renina plasmática. La resistencia periférica es normal. Responden a los betabloqueadores y los IECAS

**Pacientes entre 40 y 60 años.** Presentan un patrón intermedio; el 60% responde a los betabloqueadores y el 40% a los calcioantagonistas.

**Pacientes mayores de 60 años.** El patrón hemodinámico es hipoquinético, tienen disminución de la frecuencia y del gasto cardíaco; además, cifras bajas de renina plasmática; vasoconstricción con aumento de la resistencia periférica y responden a los diuréticos, simpaticolíticos de acción central (clonidina), calcioantagonistas (dihidropiridinas de acción prolongada) y vasodilatadores.

**Hipertrofia ventricular izquierda:** IECAS, ARA 2, calcioantagonistas

**Post ictus.** Todos los **fármacos antihipertensivos** están indicados

**Pacientes de etnia negra.** Se recomienda de primera línea los diuréticos y los calcioantagonistas porque han demostrado mejor control de la TA y menor incidencia de ictus cerebral. No se recomiendan los IECAS

**Hipertensión resistente al tratamiento.** Se define esta condición como la falla para alcanzar la presión arterial deseada en un paciente que recibe un esquema apropiado de tres o más medicamentos antihipertensivos, incluyendo un diurético; sus causas más frecuentes son:

1. Escasa adherencia del paciente al esquema de tratamiento no farmacológico y a los antihipertensivos prescritos.
2. Consumo de medicamentos o sustancias hipertensoras (AINES, descongestionantes a base de pseudoefedrina, anorexígenos)
3. Uso de alcohol y drogas ilícitas (cocaína, anfetaminas)
4. Hipertensión “de bata blanca” o aislada en la consulta
5. HTA secundaria no diagnosticada
6. Sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica

Existencia o resistencia al tratamiento por apnea del sueño.

**DIURÉTICOS.** Hay en la actualidad un gran número de diuréticos; sin embargo, los más recomendados para el tratamiento inicial de la HTA son las tiazidas.

**Tiazidas.** Al comienzo disminuyen el volumen plasmático al bloquear la absorción de sodio, cloro (cotransporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) y agua en el túbulo contorneado distal; sin embargo, con el uso continuo de estos fármacos, el volumen plasmático tiende a regresar a su estado previo y el mecanismo hipotensor puede ser explicado por el descenso de la resistencia periférica total (apertura de los canales de potasio sensibles a ATP). Tienen grandes ventajas: son eficaces, económicas, generalmente bien toleradas y no se observan efectos colaterales si se usan a dosis bajas. Tienen cierta acción vasodilatadora, potencian la acción de otros antihipertensivos y disminuyen la osteoporosis del anciano. Los efectos colaterales más frecuentes, particularmente con dosis elevadas son:

1. Arritmias por depleción de potasio y magnesio
2. Elevación de la glicemia y el ácido úrico
3. Aumento de los triglicéridos, el colesterol total y el LDL-colesterol; disminuyen la HDL-colesterol (lipoproteína miocardio protectora). Estos efectos parece que tienden a desaparecer después de un año de empleo
4. Se deben evitar en el embarazo (porque reducen el volumen plasmático, con el consiguiente deterioro del flujo sanguíneo, placentario y fetal) y en la insuficiencia renal con filtración glomerular  $<30$  ml/min.

Las tiazidas se usan como monoterapia en el primer paso del tratamiento farmacológico de la HTA esencial grado 1, sobre todo en pacientes mayores de 50 años o ancianos con hipertensión sistólica. Son útiles combinados con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida o triamterene). También se asocian a los antihipertensivos, sobre todo aquellos que retienen sodio y agua como los calcioantagonistas. La dosis de hidroclorotiazida es de 6.5 a 12.5 mg VO OD, y la de clortalidona, 12.5 a 25 mg VO OD. La indapamida es un diurético con propiedades parecidas a las tiazidas, pero sin sus efectos colaterales, es muy útil en los ancianos, diabéticos y con hiperlipidemias; la dosis es de 1.5 a 2.5 mg VO diarios.

**Diuréticos del asa de Henle** (furosemida, bumetanida, ácido etacrínico). Se indican en casos de HTA asociada a insuficiencia cardíaca, estados edematosos importantes, cuando la filtración glomerular es menor de 30 ml/min y como coadyuvantes en las emergencias hipertensivas. Inhiben la reabsorción de sodio, agua y cloro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; tienen como efecto colateral hipokalemia, hiponatremia y alcalosis metabólica por la marcada excreción de estos cationes. La dosis recomendada de furosemida es de 20 a 40 mg VO diarios dividida en una a dos dosis, y la de bumetanida, 1 a 2 mg diarios en una a dos dosis.

**Diuréticos ahorradores de potasio** (espironolactona, eplerenona, triamtereno, amilorida). Se indican cuando se desea aprovechar el ahorro del potasio, por lo que generalmente se asocian a las tiazidas para contrarrestar la pérdida de este catión. La espironolactona actúa en los túbulos contorneados distales y colectores por inhibición competitiva de la aldosterona al bloquear el intercambio del sodio por potasio, con la consiguiente eliminación del sodio y retención de potasio. Tiene la ventaja de no elevar la glicemia ni el ácido úrico pero puede producir ginecomastia, disfunción eréctil y amenorrea. La dosis recomendada es de 25 a 100 mg VO diarios divididos en dos a tres tomas. El triamtereno y la amilorida comparten las mismas características, inhiben directamente el intercambio de la absorción del ión sodio por el potasio en el túbulo contorneado distal por inhibición del canal de sodio epitelial. La dosis del triamtereno es de 50 a 100 mg VO día, y la de amilorida es de 5 a 20 mg VO diaria. Se asocian a las tiazidas.

La eplerenona es un antagonista selectivo de los receptores de mineralocorticoides sin un bloqueo clínicamente significativo de los receptores androgénicos y de progesterona, lo cual se traduce en la ausencia de ginecomastia y disfunción

eréctil en el hombre e irregularidades menstruales en la mujer. Contrarresta los efectos de fibrosis e hipertrofia que produce la aldosterona sobre el corazón y los vasos sanguíneos. Este agente puede producir hiperkalemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Está indicado en la HTA secundaria a hiperaldosteronismo (primario o secundario) y también es útil asociado a los diuréticos tiazídicos, sobre todo en pacientes hipertensos que han sufrido un infarto del miocardio y tienen disfunción sistólica. Está relativamente contraindicado en la insuficiencia renal y en la nefropatía diabética. Dosis: 50-100 mg/día, VO.

**MEDICAMENTOS SIMPATICOLÍTICOS.** La metildopa y la clonidina producen una estimulación directa sobre los receptores alfa<sub>2</sub> adrenérgicos del centro vasomotor en el bulbo raquídeo; curiosamente, esta estimulación reduce los impulsos adrenérgicos hacia la periferia (simpaticolisis). La disminución del tono simpático reduce la resistencia periférica, aumenta el flujo coronario, bradicardia, descenso del gasto cardíaco y disminución de la hipertrofia ventricular. En el riñón pueden aumentar el flujo plasmático renal y descienden la renina del plasma. La suspensión brusca de estos medicamentos puede desencadenar un fenómeno de rebote con una crisis hipertensiva (frecuente con la clonidina)

**Metildopa.** En el SNC, la alfa-metilmetildopa se transforma en alfa-metilnorepinefrina para ejercer su acción simpaticolítica al bloquear los nervios simpáticos periféricos. Tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico: disminuye el colesterol total, el LDL colesterol y no tiene efecto sobre el HDL colesterol y las apoproteínas. Produce disfunción eréctil e hipotensión postural. Muy ocasionalmente puede producir anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, pancitopenia y hepatitis crónica, que eventualmente evoluciona a la cirrosis. Se usa con confianza en el embarazo por ser eficaz y segura para el feto, y actualmente solo se indica en la HTA en la embarazada (*antihipertensivo de elección en la obstetricia*). El advenimiento de antihipertensivos con mejores bondades ha desplazado su uso. La dosis es de 250-2.000 mg/día VO repartidos en dos a tres tomas.

**Clonidina.** Puede producir arritmias y bradicardia, por lo que está contraindicada en bloqueos AV y el síndrome de nódulo sinusal enfermo. Se debe evitar en el embarazo. Tiene uso particularmente cuando la HTA se asocia a cuadros de migraña, cefalea y en ancianos. Se puede asociar a los betabloqueadores y vasodilatadores. La dosis es de 0.15 a 1.2 mg/día VO divididos en dos a tres tomas.

**Prazosin.** Bloquea los receptores alfa<sub>1</sub> para la norepinefrina a nivel arterial y venoso, y al producir vasodilatación arterial y venosa disminuye la resistencia periférica y el retorno venoso. El prazosin, a diferencia de otros hipotensores, produce una disminución significativa del colesterol total y de la LDL colesterol sin modificar el HDL colesterol. Los efectos colaterales más importantes del prazosin son hipotensión postural, que ocurre durante las primeras dosis, somnolencia, mareos, congestión nasal y palpitaciones. Se puede usar con seguridad durante el embarazo. El prazosin se usa solo o asociado a los diuréticos y a los betabloqueadores en la HTA grado 1. La dosis es de 0.5 a 20 mg/día VO divididos en dos tomas. Otros bloqueadores alfa<sub>1</sub> de una sola dosis diaria son terazosin, 1 a 10 mg/día VO, y doxazosin, 1 a 10 mg/día VO. Estos medicamentos se emplean actualmente más para el tratamiento del prostatismo por hiperplasia prostática que como hipotensores.

**BETABLOQUEADORES.** Son medicamentos que descienden la presión arterial por tres mecanismos:

1. Disminución de la resistencia periférica por varios efectos: bloqueo de los receptores presinápticos  $\alpha_2$  centrales (estimuladores de liberación de norepinefrina); bloqueo de la liberación de renina mediada por los nervios adrenérgicos; bloqueo de los receptores a la acción de las catecolaminas y liberación de prostaglandinas vasodilatadoras
2. Efecto cardíaco: poseen efecto inotrópico, cronotrópico y dromotrópico negativos, con la consiguiente disminución de gasto y frecuencia cardíacos

Los efectos colaterales de los betabloqueadores no se pueden generalizar debido a que los nuevos agentes carecen de ciertos efectos indeseables.

1. Algunos producen bradicardia importante y deterioro de la conducción AV. En pacientes con disfunción sistólica pueden desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva y fenómeno de Raynaud.
2. Broncoespasmo en pacientes susceptibles, tanto con los betabloqueadores no selectivos cardíacos, porque bloquean los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , como con los betabloqueadores  $\alpha_1$  selectivos a dosis altas
3. El propranolol inhibe la lipólisis, con lo que aumentan los triglicéridos, la LDL y la VLDL colesterol, además de disminuir la HDL colesterol. Con la administración simultánea de diuréticos se puede bajar la dosis de propra-

nolol y, por consiguiente, reducir sus efectos colaterales. La acción sobre los lípidos es menos notable con las nuevas generaciones: pindolol, atenolol, metoprolol y carvedilol

4. La suspensión de los betabloqueadores puede producir un rebote hipertensivo, crisis de angina de pecho e infarto del miocardio. Estos efectos son menos frecuentes y severos que los observados con la clonidina
5. Potencian la hipoglicemia producida por los hipoglicemiantes orales debido a que bloquean la liberación del glucagon; además, pueden enmascarar episodios de hipoglicemia
6. Depresión, letargo, fatiga y disfunción eréctil, con excepción del nadolol y atenolol, que por tener poca solubilidad en los lípidos (hidrófilos) atraviesan poco la barrera hematoencefálica y por tanto poseen escasos efectos sobre el SNC
7. Se pueden usar en el embarazo, en especial el labetalol.

Las indicaciones de los betabloqueadores son las siguientes:

1. Como monoterapia o asociados a los diuréticos; son de elección en el tratamiento de la HTA grados 1 y 2
2. Cuando la hipertensión arterial se presenta en jóvenes y cuando se asocia al angor pectoris, estrés, migrañas, hipertiroidismo y estados de hiperreninemia.
3. Se pueden asociar al prazosin, a hidralazina y a los calcioantagonistas (dihidropiridínicos).
4. En el feocromocitoma se pueden utilizar, aunque previamente deben bloquearse los receptores alfa adrenérgicos (prazosin)
5. Actualmente es preferible el uso del atenolol, nadolol, carvedilol, bisoprolol y metoprolol, ya que pueden indicarse una a dos tomas diarias, tienen pocos efectos colaterales y escasa interacción con otros medicamentos.
6. En las emergencias hipertensivas puede emplearse como medicamento de elección el labetalol en la dosis inicial de 10-40 mg EV a pasar en 1 a 2 minutos. Se puede repetir y doblar la dosis cada 10 minutos hasta un máximo de 300 mg o dar la dosis inicial de labetalol y continuar luego con un goteo a razón de 2-8 mg/min. La acción comienza a los 5 minutos y dura 3-6 horas. Luego, 150 a 300 mg VO divididos en dos tomas.

A continuación se describen las dosis usadas VO de los betabloqueadores, aunque generalmente no se llegan a emplear las máximas:

## 1. No cardioselectivos

Propranolol: 40 a 160 mg/día divididos en dos tres tomas

Nadolol: 20 a 120 mg/día OD

Pindolol\*: 10 a 60 mg/día repartidos en dos tomas

Timolol: 10 a 30 mg/día dividida en dos tomas

Penbutolol\*: 10 a 20 mg/día

Carteolol\*: 2.5 a 10 mg/día OD

## 2. Cardioselectivos

Atenolol: 25 a 100 mg/día OD

Metoprolol: 50 a 200 mg/día repartidos en dos tomas

Acebutolol\*: 200 a 800 mg/día repartidos en dos tomas

Bisoprolol\*\*: 2.5 a 10 mg/día OD

Nebivolol\*\*: 5-10 mg día

Betaxolol: 5 a 20 mg/día OD

3. Bloqueadores de los receptores  $\beta_1$ /

Carvedilol\*: 12.5 a 50 mg/día divididos en dos tomas

Labetalol\* 400 a 800 mg/día dividido en dos dosis

**CALCIOANTAGONISTAS.** Son medicamentos que bloquean la subunidad  $\beta_1$  de los canales de calcio tipo L, dependiente del voltaje, con lo que se reduce el transporte de calcio al interior de las células. Como consecuencia, disminuye la interacción actina-miosina y, por tanto, la contracción de la musculatura lisa arteriolar. Pertenecen al grupo C por sus efectos teratogénicos en animales, aunque la nifedipina se ha utilizado en el embarazo con buenos resultados. Sus actividades más importantes son:

Vasodilatación sistémica y coronaria

Efecto inotrópico negativo directo, aunque es en parte compensada en el caso de los calcioantagonistas *dihidropiridínicos* debida a la acción simpática refleja por vasodilatación; la amlodipina, lacidipina y felodipina se pueden

---

\* Poseen actividad simpaticomimética intrínseca, por lo que no causan bradicardia importante.

\*\* Tienen otras propiedades como inactivación de radicales libres y acción antiproliferativa sobre las células del músculo liso; además, no producen los efectos indeseables en la homeostasis de la glucosa y los lípidos.

usar con mayor seguridad en la hipertensión arterial asociada a insuficiencia cardíaca. Los calcioantagonistas con mayor efecto inotrópico negativo son los *no dihidropiridínicos*: verapamilo (fenilalquilaminas) y diltiazem (benzotiazepinas), particularmente si se asocian a los betabloqueadores

Los agentes no dihidropiridínicos poseen una acción cronotrópica negativa que puede frenar la actividad simpática refleja, por lo que se usan como antiarrítmicos y antianginosos

Poseen también una acción diurética inicial, parecida a las tiazidas y posteriormente retienen sodio

No se deben usar durante el período del parto porque disminuyen las contracciones uterinas.

*Las indicaciones de los calcioantagonistas son las siguientes:*

1. Se asocian generalmente a diuréticos tiazídicos a bajas dosis en la HTA, grado 1, y en la hipertensión, grado 2, combinados con otros hipotensores
2. Se usan de preferencia cuando la HTA se asocia al angor pectoris
3. En las emergencias hipertensivas es muy útil la *nicardipina* a la dosis inicial de 5 mg/hora EV; hacer ajustes de 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; dosis máxima 15 mg/hora. La acción se inicia en 5-10 minutos y dura de 1-4 horas.
4. Se recomiendan en la HTA del anciano y en la hipertensión sistólica

Los principales efectos colaterales de los *calcioantagonistas dihidropiridínicos* son edema en miembros inferiores, cefalea, rubor, hipertrofia gingival, ginecomastia, dolor ocular.

*No dihidropiridínicos*: lentifican la conducción eléctrica del corazón, inotropismo negativo, hiperplasia gingival, cefalea, estreñimiento, interacción con digoxina, quinina y ciclosporina. Pueden ocasionar bloqueo AV cardíaco, especialmente al combinarlos con betabloqueadores. Las dosis oral diaria de los calcioantagonistas, dividida en dos tomas, es de verapamil, 80-320 mg; nicardipina, 20-100 mg e isradipina, 5-10 mg. Los de una sola dosis diaria son amlodipina, 2,5-10 mg; lacidipina, 4-8 mg, nifedipina de acción prolongada, 30-90 mg; isradipina de acción prolongada, 5-20 mg; felodipina, 2,5-20 mg; nisoldipina, 10-40 mg; nitrendipina, 5-40 mg; diltiazem de acción prolongada, 180-420 mg; verapamil de acción prolongada, 120-360 mg.

**INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECAS).** Su principal mecanismo de acción es bloquear la conversión de angiotensina I a la angiotensina II por inhibición de la enzima *convertasa*. Estos medicamentos no solo inhiben la generación de un potente vasoconstrictor como la angiotensina II, sino que tienen un efecto vasodilatador venoso y arterial por retardo en la degradación de la bradiquinina, extraordinario vasodilatador, aunque la reducción de la angiotensina II origina un aumento de la actividad de la renina plasmática. Carecen de acción simpática refleja, y por lo cual no producen taquicardia ni aumentan el gasto cardíaco y disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda. Aumentan el flujo plasmático renal y la filtración glomerular. Al inhibir la producción de aldosterona promueven la retención de potasio y la diuresis. Los IECAS se metabolizan en el hígado y están contraindicados en el embarazo. En mujeres en edad fértil es preferible no utilizar estos medicamentos salvo que se asegure la contracepción y se eduque muy bien a la paciente sobre los riesgos de su empleo en el embarazo, ya que producen retardo del crecimiento fetal, oligohidramnios, insuficiencia renal neonatal, anormalidades de la morfología fetal y síndrome de hipotensión fetal. Los efectos colaterales más importantes son:

1. Tos seca precedida de prurito en la garganta (15-20%) y angioedema
2. Glomerulonefritis membranosa. Se ha observado cuando se usan dosis de captopril mayores de 200 mg/día y ha existido previamente un deterioro de la función renal; sin embargo, dosis menores de 100 mg/día de captopril y menos de 40 mg/día de enalapril se emplean con eficacia y producen mínimos efectos colaterales, inclusive en pacientes con enfermedad renal crónica. Los IECAS deterioran la función renal cuando se indican en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales debido a que la dilatación de la arteriola eferente hace disminuir la filtración glomerular.
3. Proteinuria en 1 a 4% de los pacientes cuando se les administran dosis superiores a 200 mg/día de captopril.
4. Pancitopenias: agranulocitosis y trombocitopenia, por lo que debe practicarse recuento de leucocitos y plaquetas cada mes los primeros meses de iniciado el tratamiento
5. Prurito, erupción cutánea, alteraciones del gusto (disgeusia) e hiperkalemia

El *enalapril* es más potente que el captopril y de acción más prolongada, aumenta más el flujo plasmático renal y tiene menos efectos colaterales como

neutropenia, proteinuria e insuficiencia renal por la carencia en su estructura de grupos sulfhidrilos. Las indicaciones de los IECAS son las siguientes:

1. En hipertensión grado 1-2, como monoterapia o asociado a los diuréticos y otros hipotensores en la HTA maligna
2. En la hipertensión arterial de origen renal
3. En la crisis hipertensiva, particularmente la asociada a la esclerosis sistémica, 25 mg SOS de captopril o 10 mg de enalapril por vía sublingual cada 30 minutos por 3 dosis, de ser necesario. En las emergencias hipertensivas se usa el enalaprilat a la dosis de 0.625-1,25 mg EV en un plazo de 5 min cada 6-8 horas; dosis máxima, 5 mg/hora. La acción se inicia en 10-15 minutos y dura de 6 a 24 horas
4. En los diabéticos con microalbuminuria presente o nefropatía establecida, aun sin hipertensión arterial, reducen la progresión a la enfermedad renal crónica
5. En la insuficiencia cardíaca, al disminuir la pre y postcarga, aumentan el gasto y el índice cardíaco, además de reducir la frecuencia cardíaca. Secundariamente, disminuyen la hipertrofia y la dilatación ventricular izquierda (remodelado) que ocurre después de un infarto del miocardio. En insuficiencia cardíaca se usa el captopril, de 6.5 a 12.5 mg VO cada 8 horas; y el enalapril, de 5 a 10 mg VO en una o dos tomas.

Las dosis de los IECAS son las siguientes: captopril: 25-100 mg/día VO, dividida en dos o tres tomas; enalapril: 5-40 mg/día VO, en una o dos tomas. Otros cuya dosis total se puede indicar en una o dos tomas diarias son ramipril, 2,5-10 mg; quinapril, 5-40 mg; benazepril, 10-40 mg; perindopril, 5-10 mg; fosinopril, 10-40 mg y moexipril, 7.5-15 mg. Los que se indican en una sola toma diaria son lisinopril, 5-40 mg;trandolapril, 1-4 mg y spirapril, 3-6 mg.

**ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA 2).** Los ARA 2 son medicamentos que bloquean selectivamente los receptores del subtipo  $AT_1$ , por cuya razón obstaculizan todos los efectos mediados por la angiotensina II, como activación simpático-adrenérgica, vasoconstricción, liberación de aldosterona y hormona antidiurética; además, disminuyen la hipertrofia del ventrículo izquierdo y su vasculatura. La utilidad, eficacia y tolerabilidad de estos agentes son comparables a los IECAS y no se deben combinar. Hay estudios sobre prevención de ictus y regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con losartan y reducción de la progresión de

la nefropatía diabética con losartan e irbesartan. Tienen los mismos efectos colaterales que los IECAS. Sin embargo, una de sus principales ventajas se debe a que la bradiquinina y sustancia P, causante de la tos, la cual es degradada por la *enzima convertidora de la angiotensina*, no es inhibida por estos medicamentos y por consiguiente no causan tos. No elevan los lípidos ni producen hiperglicemia. Infrecuentemente desencadenan angioedema, vasculitis, broncoespasmo, manifestaciones psiquiátricas, mareos, hiperkalemia y aumento de las aminotransferasas. Están contraindicados en el embarazo, la lactancia y la estenosis bilateral de las arterias renales. No se han demostrado diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad entre los diferentes ARA 2.

Dosis diaria total, en una sola toma: valsartán, 80-320 mg; irbesartán, 150-300 mg; candesartán, 8-16 mg; olmesartán, 20-40 mg; telmisartán, 20-80 mg y eprosartán, 200-400 mg. La dosis total de losartán son 50-100 mg, fraccionada en dos tomas diarias.

## VASODILATADORES ARTERIALES

**Hidralazina.** La hidralazina tiene un efecto directo sobre el músculo liso arteriolar, y como produce la apertura de los canales de potasio sensibles a la ATP, determina su hiperpolarización y subsiguiente relajación y disminución de la resistencia vascular periférica. El mecanismo es semejante a los nitritos, aumenta el GMPc y también actúa sobre los receptores de la fibra muscular lisa. Al disminuir la resistencia vascular periférica, por efecto reflejo aumenta las descargas simpáticas que producen taquicardia y eleva el gasto cardíaco. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral, renal, cardíaco y esplácnico, así como los niveles de renina.

Puede desencadenar angor pectoris, isquemia miocárdica y cefalea transitoria; cuando se usan dosis superiores a 300 mg/día puede producir fatiga, congestión nasal y un cuadro clínico parecido al lupus eritematoso sistémico.

La hidralazina ha sido en parte sustituida por los calcioantagonistas dihidropiridínicos, que poseen un mejor perfil de efectos secundarios; sin embargo, continúa, junto con la metildopa, ocupando un uso espacio en la HTA del embarazo. Se indica en la HTA grado 2 no controlada y en la insuficiencia renal, y se puede asociar a diuréticos de asa y betabloqueadores. La dosis es de 50-200 mg/día V divididos en dos tomas. En las emergencias hipertensivas se indica en bolo de 10-50 mg EV; se puede repetir c/30 minutos hasta lograr el efecto deseado, por 3 dosis; su acción comienza en 10 a 20 minutos y dura 4-12 horas.

**Minoxidil.** Es un vasodilatador potente que actúa directamente sobre el músculo liso arterial en forma similar a la hidralazina. Tiene escaso efecto venodilatador y su toxicidad aumenta en presencia de insuficiencia renal. Los efectos indeseables más notables son hirsutismo, retención de sodio/agua, aumento de la renina por efecto simpático reflejo e incremento del retorno venoso y el gasto cardíaco, razón por la que se debe evitar en insuficiencia cardíaca, taquicardia y angor pectoris. Se emplea en el tratamiento de la HTA severa refractaria a regímenes de 3 drogas convencionales, en especial en pacientes con insuficiencia renal. Se puede asociar a los diuréticos y betabloqueadores. La dosis es de 5 a 100 mg/día VO, en una o dos tomas. Debido a que produce hipertrichosis se ha empleado en forma tópica para el tratamiento de la calvicie.

**Nitroprusiato de sodio.** Es un medicamento que posee una acción relajante directa del músculo liso arterial y venoso. Al igual que los nitritos es fuente de óxido nítrico, por lo cual aumenta el GMPc. Los efectos del nitroprusiato se pueden resumir en la forma siguiente:

Vasodilatación arterial que disminuye la resistencia periférica y, por consiguiente, la postcarga

Venodilatación que fomenta la capacitancia venosa, reduce el retorno venoso y por ende la precarga.

Estos efectos producen una disminución del trabajo del corazón, mejoran el gasto cardíaco y aumentan el flujo plasmático renal. Una de las características del nitroprusiato es que se inactiva con la luz, por lo que se debe proteger durante su administración. Como no atraviesa la barrera hematoencefálica, carece de sedación. Se metaboliza en el hígado y origina como producto final cianuro; este se reduce a tiocianato por la enzima *rodanasa* para luego eliminarse por el riñón. La acumulación de tiocianato, sobre todo cuando sobrepasa la infusión de 10 µg/kg/minuto, se caracteriza por tinnitus y visión borrosa, esta toxicidad empeora con la insuficiencia renal, la hiponatremia y su uso prolongado. Otros efectos indeseables son psicosis, hipotiroidismo, hipotensión severa y palpitaciones.

Es el medicamento de elección para la crisis hipertensiva y se puede usar en el embarazo. Los efectos hipotensores se producen al instante, con un pico de acción de 1 a 2 minutos y una duración de 2 a 5 minutos, lo cual permite el ajuste de la dosis y la reducción lenta y progresiva de la presión arterial. La dosis es de 0,5 a 10 µg/kg/minuto, en infusión endovenosa continua. No se debe asociar a los diuréticos en las primeras 24 horas, ya que estos pacientes tienen una dismi-

nución importante de la volemia. Se debe iniciar simultáneamente la terapia con hipotensores orales para acortar el tiempo de uso del nitroprusiato.

## REFERENCIAS

- ACCF/AHA EXPERT CONSENSUS DOCUMENT ON HYPERTENSION IN THE ELDERLY. *Circulation*. 2011; 123:2434-2506.
- CASTRO R. Atención integral del paciente hipertenso. En: El médico internista es el médico del adulto. Chacín L, Ogni M. (Eds) 2000. Publicación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Caracas.
- CASTRO R, MONSALVE P. Prevención en Hipertensión Arterial. En, Prevención y Medicina Interna. Chacín L y Castro R (Eds). 1998:47-59.
- JAMES PA, OPARIL S, CARTER BL ET AL. 2014 Evidence-Based guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014. 311 (5):507-520.
- LÓPEZ-JARAMILLO, PATRICIO, SÁNCHEZ A, RAMIRO, DÍAZ MARGARITA, ET AL. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2013; 31:223-238.
- LURBE EMPAR, CIFKOVA, RENATA, ET AL. Management of high blood Pressure in children and adolescents: recomendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2001;27:1719-1742.
- MANCIA GIUSEPPE, FAGARD ROBERT, ET AL. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357.
- MARCANO M. Hipertensión arterial de reciente aparición. *Med Interna (Caracas)* 2008; 24: 193-197
- MOYER VIRGINIA A., MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Primary Hypertension in Children and Adolescents:U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013; 159(9):613-619
- MUCI-MENDOZA R. Retinopatía hipertensiva: Un factor de riesgo... Valor de la oftalmoscopia en el tratamiento. Clemente Heimerdinger A, Briceño-Iragorry

L, editores. Capítulo 9. Colección Razetti. Volumen VII. Caracas. Editorial: Ateproca; 2009 p: 259-298

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-76.

O'BRIEN E, ASMAR R, BEILIN L, IMAI Y, MANCIA G, MENGDEN T, ET AL. Practice guidelines of the European Society of hipertensión for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701

PSATY BM, LUMLEY T, FURBERG CD, ET AL: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-2544

SULBARÁN T. Centro de Enfermedades Cardiovasculares. LUZ. Maracaibo, Venezuela. Hipertensión arterial, epidemiología, patogenia y terapéutica. En, Resúmenes de la 1ª Reunión Científica de la Sociedad Venezolana de Hipertensión arterial. 1999: 1-3.

WONG T, MITCHELL P. Current concepts: Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2310-231

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Marcos Troccoli H.

### INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es una condición en la cual hay un suministro inadecuado de sangre y oxígeno a una parte del miocardio, generalmente se debe a la aterosclerosis de las arterias coronarias seguida por la formación de trombos y vasoespasmos. Clínicamente, la cardiopatía isquémica se manifiesta como una constelación de síndromes que comprenden la enfermedad arterial coronaria crónica, que se presenta como una angina de pecho o *angor pectoris* estable, y los síndromes coronarios agudos, que incluyen la angina inestable, el infarto del miocardio (IM) sin elevación del ST (NSTEMI o infarto no Q) y el infarto del miocardio con elevación del segmento ST en el electrocardiograma ECG (STEMI, infarto Q o transmural).

La aterosclerosis es un proceso continuo que se inicia después de los 20 años de edad y está dado por lesiones que resultan del depósito gradual de colesterol LDL-C oxidado en la pared arterial; este desencadena una reacción inflamatoria crónica con células inflamatorias, proliferación de músculo liso y fibrosis para formar la placa aterosclerótica que protruye hacia el lumen del vaso con disminución del diámetro interno y diversos grados de obstrucción. Según la magnitud y ubicación de la placa aterosclerótica puede permanecer asintomática o dar origen a una angina de pecho estable. Sin embargo, los síndromes coronarios agudos tienen como sustrato anatómico una *placa aterosclerótica vulnerable*. La placa tiene un centro lipídico grande, poca densidad de músculo liso, gran concentración de células inflamatorias y una cápsula fibrosa delgada; la cual tiene la tendencia a fisurarse o romperse debido a factores dependientes del flujo sanguíneo y enzimas secretadas por los macrófagos que destruyen el colágeno. La exposición del centro lipídico a la circulación da como resultado la formación de un coágulo, inicialmente rico en plaquetas que puede ser parcialmente oclusivo y constituir el sustrato de la angina inestable o el infarto del miocardio sin elevación del ST. Si la oclusión progresa rápidamente por crecimiento del trombo, se origina un infarto con elevación del ST.

La aterosclerosis es acelerada por ciertos factores denominados de riesgo: *no modificables*, como el sexo masculino, edad, grupo étnico y la herencia; *modificables*, como la hipertensión arterial, dislipidemias o el tabaquismo y, finalmente *contribuyentes*, como la diabetes mellitus, obesidad, estrés, niveles elevados de homocisteína, inactividad física y uso prolongado de anticonceptivos orales o corticoesteroides. La combinación de estos factores tiene efecto sumatorio. Los pacientes con más predisposición a la enfermedad coronaria son los mayores de 45 años en el hombre y 55 en la mujer, etnia blanca y, antecedentes familiares de muerte precoz por infarto cardíaco. El control de los factores modificables y contribuyentes ha logrado reducir notablemente la incidencia de la enfermedad coronaria.

La hipertensión arterial, por su parte, acelera la aterosclerosis e incrementa la demanda de oxígeno del miocardio por aumento de la tensión en la pared del ventrículo izquierdo. La enfermedad coronaria se asocia a las dislipidemias, en especial a los tipos IIa y IIb, caracterizadas por aumento del colesterol total (CT) y la LDL; este riesgo se eleva cuando hay simultáneamente un descenso de la HDL con una relación CT/HDL mayor de 4.5. La nicotina y otros productos del cigarrillo aumentan los radicales libres de oxígeno y el monóxido de carbono, factores que aceleran la obstrucción coronaria por lesión del endotelio vascular, aumento de la adhesividad plaquetaria y disminución de la HDL, factores que contribuyen a la vasoconstricción e hipertensión arterial. Es importante señalar que el riesgo se incrementa también en la pareja del fumador (fumador pasivo).

La incidencia de enfermedad coronaria es dos veces mayor en los diabéticos debido a la aterosclerosis precoz y a la frecuente asociación de hipertensión arterial, obesidad central y dislipidemias (síndrome metabólico); por esta razón, la diabetes mellitus se considera hoy día un *equivalente de enfermedad coronaria*. La personalidad tipo A (individuos angustiados, inconformes, sometidos a estrés permanente y con ambiciones desmedidas) presenta estados hiperadrenérgicos que aceleran la aterosclerosis. Adicionalmente, el sedentarismo contribuye a la obesidad y a dislipidemia. La práctica del ejercicio reduce el sobrepeso, el estrés, la hipertensión arterial y aumenta la HDL.

La isquemia miocárdica es la resultante del desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno al miocardio. La oferta puede verse comprometida por la obstrucción aterosclerótica y/o trombótica y el vasoespasma de las coronarias. El incremento de la demanda de oxígeno se presenta con el aumento de la contractilidad, la frecuencia cardíaca, la tensión de la pared ventricular y el volumen sanguíneo del ventrículo

izquierdo. La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muerte, sobre todo en los países desarrollados, y las estadísticas aumentan en países en vías de desarrollo. La disminución de incidencia de la cardiopatía isquémica depende de la organización en la atención de estos pacientes por una parte, mejorando la accesibilidad a óptimas modalidades de tratamiento, y por otra, desarrollando medidas de prevención y tratamiento de los factores de riesgo en la población general.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La angina de pecho o *angor pectoris* es el síntoma capital de la insuficiencia coronaria. El dolor coronario “típico” se desencadena generalmente por esfuerzo físico, estados emocionales o después de comidas abundantes o durante el coito. El dolor es retroesternal, moderadamente intenso, opresivo, “con sensación de peso sobre el esternón”; el paciente extiende la mano en el centro del pecho como tratando de agarrarse el esternón (signo de Levine). Se puede irradiar a uno o ambos brazos, al cuello (como opresión faríngea), mandíbula, dientes, oídos, hombros y muñecas. Concomitantemente aparecen palidez, diaforesis, náuseas, vómitos y síntomas de descarga adrenérgica (taquicardia e hipertensión); estos, obviamente, son más acentuados en el infarto del miocardio que en la angina inestable. La duración y el alivio dependen del grado de isquemia; en la angina estable suele durar menos de 10 minutos y cede con el reposo o con el uso de nitratos por vía sublingual, generalmente en menos de 5 minutos. La denominada angina atípica o “angor atípico” se refiere a la aparición del dolor sin el esfuerzo en el área precordial o en los sitios de irradiación; es punzante y de corta duración. El dolor coronario debe diferenciarse de la “neurosis cardíaca” en pacientes ansiosos, patología esofágica, aneurisma disecante de la aorta, pericarditis, síndrome de Tietze (costocondritis) y neuritis intercostal. Las diferentes variedades clínicas de la insuficiencia coronaria dependen de ciertos factores fisiopatológicos como el grado de obstrucción y/o el espasmo coronario; la angina puede ser estable, inestable y vasoespástica. La catástrofe final está representada por el infarto del miocardio, que puede ser silente, presentarse con muerte súbita o con características y complicaciones variadas.

**Angina estable.** Se caracteriza por aparecer con una actividad física constante y predecible, los ataques no aumentan en frecuencia y las causas precipitantes, la duración y la facilidad para aliviarse son las mismas. Generalmente dura menos de 10 minutos, puede cursar con moderadas descargas adrenérgicas y calma con el reposo y/o los vasodilatadores. Puede permanecer sin modificaciones por meses o años, evolucionar a la forma inestable (con o sin infarto del miocardio) o desaparecer totalmente.

**Angina inestable.** Es un síndrome isquémico agudo ubicado entre la angina estable y el infarto del miocardio. Puede ocurrir por primera vez sin síntomas previos o ser precedida por un infarto agudo del miocardio o por una angina estable que cambia de patrón en menos de una semana de evolución. Se caracteriza por aumentar en frecuencia y aparecer hasta en el reposo o con el frío. Su duración suele ser mayor de 10 minutos y frecuentemente no se alivia con el reposo o los vasodilatadores. Un alto porcentaje de estos pacientes evoluciona al infarto del miocardio sin elevación del segmento ST con riesgo elevado de muerte súbita. En este grupo se incluye la angina de Prinzmetal. Puede haber manifestaciones de isquemia miocárdica dadas por un ECG con inversión aislada de la onda T y/o depresión o elevación del segmento ST y el estudio con Tallium-201 suele ser positivo. La clasificación de Braunwald es muy útil para el estudio de este tipo de angina y toma en cuenta diferentes variables: severidad, circunstancias clínicas e intensidad del tratamiento (Tabla 111).

#### **Severidad**

Clase I. Angina severa de inicio reciente o, angina acelerada. No hay dolor en reposo

Clase II. Angina en reposo en el último mes, pero no en las últimas 48 horas (angina de reposo subaguda)

Clase III. Angina de reposo en las últimas 48 horas (angina en reposo aguda)

#### Circunstancias clínicas

Clase A. Se desarrolla en presencia de una enfermedad no cardíaca que intensifica la isquemia miocárdica (angina inestable secundaria)

Clase B. Se desarrolla en ausencia de una enfermedad extracardíaca (angina inestable primaria)

Clase C. Se desarrolla en las primeras dos semanas posteriores a un infarto agudo del miocardio (angor inestable post-infarto)

#### Intensidad del tratamiento

Tipo 1. Ocurre en ausencia de tratamiento para angina estable crónica

Tipo 2. Ocurre durante el tratamiento para angina estable crónica

Tipo 3. Ocurre a pesar del tratamiento con drogas antianginosas a dosis máxima

TABLA III. CLASIFICACIÓN BRAUNWALD DE ANGINA INESTABLE (AI)

Severidad		Circunstancias clínicas		
		A	B	C
		Se desarrolla en presencia de una enfermedad no cardíaca que intensifica la isquemia miocárdica (AI secundaria)	Se desarrolla en ausencia de una enfermedad extracardiaca (AI primaria)	Se desarrolla dentro de las 2 semanas después de un IAM (AI postinfarto)
<b>I</b>	Angina severa de reciente comienzo o angina acelerada, sin dolor de reposo	IA	IB	IC
<b>II</b>	Angina de reposo dentro del último mes pero no dentro de las 48 h. precedentes (angina de reposo, subaguda)	IIA	IIB	IIC
<b>III</b>	Angina de reposo dentro de las últimas 48 h (angina de reposo, aguda)	IIIA	IIIB Troponina negativa IIIB Troponina positiva	IIIC

h: horas; IAM: infarto agudo de miocardio; AI: angina inestable

**Angina vasoespástica o de Prinzmetal.** Fue descrita inicialmente por Prinzmetal, se caracteriza por un dolor coronario en reposo y rara vez se presenta durante el ejercicio, es de intensidad variable, duración menor de 20 minutos, de aparición circadiana (preferiblemente en la madrugada, despierta al paciente) y se documenta una elevación transitoria del segmento ST durante el dolor. En la angiografía coronaria no se observa una estenosis fija y severa. Típicamente ocurre un vasoespasmo en una estenosis coronaria que no es importante o crítica.

**Infarto agudo del miocardio.** El dolor, generalmente ocurre durante el reposo, aunque se puede presentar con la actividad o con el estrés; es de aparición

insidiosa o súbita en la madrugada o primeras horas de la mañana, retroesternal, más intenso que la angina y de carácter opresivo; concomitantemente hay síntomas de descargas adrenérgicas y sensación de muerte inminente, se irradia a diferentes sitios (cara interna del brazo izquierdo, mandíbula, epigastrio, región escapular); no se alivia con el reposo o los vasodilatadores y dura más de 30 minutos. Desde el punto de vista clínico es muy útil la clasificación del infarto agudo del miocardio de acuerdo a Killip y Kimball (Tabla 112).

TABLA 112. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL INFARTO DEL MIOCARDIO (KILLIP-KIMBALL)

Clase	Característica	Mortalidad
I No complicado	Sin evidencia de insuficiencia cardíaca izquierda	6%
II Insuficiencia cardíaca leve a moderada	Estertores basales pulmonares bilaterales, taquicardia, tercer ruido e ingurgitación yugular	17%
III Insuficiencia cardíaca severa	Estertores pulmonares por encima de las escápulas (edema agudo del pulmón), tercer ruido y taquicardia	38%
IV <i>Shock</i> cardiogénico	Reducción marcada de la perfusión periférica (*), taquicardia e hipotensión arterial importante (sistólica menor de 80 mm Hg)	81%
(*) Piel fría, sudorosa, confusión mental, oliguria y pulso débil (filiforme)		

## DIAGNÓSTICO

Los exámenes que orientan el diagnóstico de la insuficiencia coronaria son electrocardiograma (ECG) en reposo, nivel enzimático, prueba de esfuerzo, ecocardiograma, exploraciones con radionúclidos, angiografía coronaria y radiografía del tórax. La diferencia entre la angina de pecho estable y los síndromes coronarios agudos se hace fundamentalmente por la clínica. La angina inestable se diferencia del infarto agudo del miocardio básicamente por estudios enzimáticos. La diferencia entre el infarto del miocardio con elevación del segmento ST y sin elevación del ST se define con el ECG.

**Electrocardiograma en reposo.** Es de gran utilidad en la insuficiencia coronaria, sobre todo cuando hay necrosis miocárdica. Los cambios dependen del momento de la evolución de la enfermedad, tienden a desaparecer con el

tiempo y muchas veces es difícil determinar la existencia de una necrosis antigua. Las ondas de isquemia y lesión aparecen antes de las 24 horas, mientras que la onda Q se hace presente alrededor de las 36 horas, aunque muchas veces aparece simultáneamente con las alteraciones del segmento ST y la onda T. El ECG puede revelar las siguientes alteraciones:

1. **Isquemia.** Cuando la isquemia es epicárdica se observa una onda T negativa y simétrica, y cuando es endocárdica, la T es positiva y picuda.
2. **Lesión.** Cuando la lesión es epicárdica se produce una elevación del segmento ST mayor de 1 mm de convexidad superior y cuando es subendocárdica se observa una depresión recta del segmento ST mayor de 1.5 mm.
3. **Necrosis.** La pérdida de los potenciales eléctricos en la zona de necrosis origina una onda Q con una amplitud mayor de 40 mseg de duración y una profundidad superior al 25% del tamaño de la onda R adyacente.

Las derivaciones del ECG revelan generalmente la pared del corazón afectada; es frecuente observar extensión del infarto a otras áreas y/o compromiso simultáneo de otro territorio arterial. Las derivaciones que orientan a la pared ventricular comprometida son las siguientes: pared inferior (DII, DIII y aVF); pared anteroseptal ( $V_1$  y  $V_2$ ); pared anterior ( $V_2$ ,  $V_3$  y  $V_4$ ); pared antero lateral ( $V_3$  a  $V_6$ , DI y aVL); lateral alta (DI y aVL); posterior (R alta en  $V_1$  y  $V_2$ , en ausencia de crecimiento ventricular derecho) y ventrículo derecho ( $V_3R$  y  $V_4R$ , en hemitórax derecho).

Las alteraciones electrocardiográficas pueden acompañarse de cambios recíprocos o “imagen en espejo”: un desnivel positivo de una cara comprometida se acompaña de un desnivel negativo en derivaciones opuestas al sitio del infarto; por ej., un desnivel positivo del segmento ST de las derivaciones inferiores se acompaña de un desnivel negativo de las derivaciones anteriores. En el pasado se consideraban estos cambios electrocardiográficos de escaso significado; sin embargo, actualmente se ha comprobado por estudios angiográficos que muchos de estos cambios están asociados a obstrucción significativa de la arteria correspondiente con mayores complicaciones de reinfarto o angina, que los pacientes sin ellos.

**Nivel enzimático.** La necrosis del miocardio libera enzimas a la circulación, cuyo seguimiento por dos a tres días es de mucho valor para determinar la presencia de necrosis, su extensión, la recurrencia de infartos o diagnosticar aquellos pacientes en los cuales las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas no son convincentes. Las enzimas más específicas del músculo cardíaco son troponinas, mioglobina,

creatina fosfoquinasa fracción MB (CPK-MB), aspartato aminotransferasa (AST-TGO) y deshidrogenasa láctica fracción 1 (LDH-1).

Las *troponinas: troponina I (cTnI) y troponina T (cTnT)* son proteínas constituyentes del elemento contráctil del miocardio, altamente específicas de su necrosis, y se elevan a las 3 horas del dolor, la cTnI persiste por 7 a 10 días y la cTnT hasta por 14 días. La *detección precoz* inmunoenzimática cualitativa de la troponina T en menos de 10 minutos del infarto se correlaciona con alta mortalidad. Las troponinas también se pueden elevar en la insuficiencia renal; sin embargo, actualmente se consideran el hallazgo más específico de infarto del miocardio. La mioglobina se eleva precozmente (menos de 3 horas) pero es menos específica del miocardio. La CPK-MB comienza a elevarse a las 4-8 horas de haber ocurrido la necrosis miocárdica, con un pico máximo a las 16-24 horas y duración hasta 72 horas; se considera una elevación significativa cuando se duplica su valor normal en un resultado inicial o cuando hay una elevación del 50% entre dos muestras con un intervalo de 4 a 12 horas. La AST-TGO (menos específica) se eleva entre las 8 y 12 horas de iniciado el IM, alcanza su pico entre las 48 y 72 horas y retorna a lo normal a los 4 días. La LDH-1 se eleva en las primeras 48 horas, con un pico máximo al tercer día y se mantiene elevada hasta por 10 días. Las dos últimas han perdido vigencia por la alta cardioespecificidad de las troponinas.

**Prueba de esfuerzo.** Consiste en someter al paciente a un ejercicio lento y progresivo por etapas en una banda sinfín con el objeto de aumentar paulatinamente el consumo de oxígeno por el miocardio. La limitación del flujo sanguíneo en la enfermedad coronaria condiciona un desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno al miocardio, hecho que genera manifestaciones clínicas y electrocardiográficas de isquemia. El aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial como respuestas al ejercicio, son parámetros fáciles de medir y guardan una relación muy estrecha con el consumo miocárdico de oxígeno. Es un método efectivo para detectar la isquemia residual y evaluar el grado de disfunción ventricular. Tiene una especificidad del 80 al 95% y una sensibilidad del 40- 70% según los cambios observados en el segmento ST. Está indicado en pacientes con dolor torácico en estudio, personas asintomáticas con ECG en reposo anormal, para detectar posibles arritmias cardíacas con el esfuerzo, y en pacientes hipertensos para evaluar la respuesta tensional con el ejercicio. Es de mucha utilidad en la evaluación de la capacidad funcional de pacientes que han sufrido recientemente un IM y antes de la rehabilitación cardíaca. Se puede hacer al tercer día del infarto no complicado y antes del egreso en los

complicados con objeto de evaluar el riesgo residual. Una prueba anormal se asocia a mayor incidencia de reinfarto y muerte súbita.

Los criterios clínicos de positividad de una prueba de esfuerzo son aparición de angor típico o equivalentes de enfermedad coronaria (disnea, mareos, hipotensión arterial, palidez y diaforesis) o aparición de taquiarritmias ventriculares. La dificultad para elevar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica por encima de 10 a 15 mm/Hg, en cada etapa del ejercicio, orienta al deterioro de la función ventricular.

Los criterios electrocardiográficos de positividad son depresión o desnivel negativo y recto del segmento ST mayor de 2 mm (0.2 mV) por la isquemia miocárdica; este cambio tiene mayor probabilidad de ser positivo cuando aparece precozmente, se observa en muchas derivaciones, se mantiene por más de 5 min, es mayor de 2 mm con relación a la línea isoeletrica (espacio PR previo) o tiene una duración mayor de 80 mseg (0.08 seg). Las contraindicaciones de la prueba de esfuerzo son IM complicado, angina inestable, hipertensión arterial sistémica no controlada, miocarditis activa, insuficiencia cardíaca descompensada, estenosis aórtica severa, arritmias severas no controladas, bloqueo AV completo o de segundo grado, endocarditis infecciosa y, finalmente, discapacidad física y/o anatómica.

**Ecocardiograma.** La ecocardiografía transtorácica es de gran utilidad para estimar la magnitud del daño de la pared ventricular y ciertas complicaciones: alteración del movimiento de la pared (discinesia), aneurismas ventriculares, trombos intracavitarios, ruptura del tabique interventricular y ruptura o disfunción de los músculos papilares y/o de las cuerdas tendinosas. El ecocardiograma de estrés efectuado usualmente con dobutamina EV es útil en pacientes que no pueden movilizarse por problemas en el aparato locomotor especialmente en miembros inferiores y en los que por falta de acondicionamiento físico no alcanzan una frecuencia cardíaca adecuada en la prueba de esfuerzo. Mediante esta prueba se puede detectar isquemia regional mediante la identificación de anomalías segmentarias de la motilidad de la pared ventricular (discinesias o acinesias).

**Radionúclidos.** Es un procedimiento rápido, sencillo, no invasivo, altamente sensible y específico para la detección de miocardio viable. Mediante esta prueba se puede identificar el lugar del infarto y hacer una ventriculografía. Para ubicar el área de necrosis se emplea el tecnecio radioactivo  $^{99m}$  (Tc- $^{99m}$ ) unido a un agente quelante como el pirofosfato; este se acumula en la zona de necrosis en las primeras doce horas del infarto y alcanza su máxima acumulación al segundo

o tercer día para desaparecer al séptimo. Puede haber captación en ausencia de necrosis (falsos positivos) en angina inestable, miocardiopatías, derrame pericárdico, traumatismos torácicos, aneurismas ventriculares y cuando se ha practicado cardioversión eléctrica. Otro radioisótopo usado es el Talio-201 (Th-201), que es captado por el miocardio sano pero no por las zonas de necrosis o fibrosis, en donde da una imagen de defecto o “zona fría”; es útil para el diagnóstico de zonas isquémicas o en inminencia de necrosis. Para la radioventriculografía se emplean glóbulos rojos marcados con Tc-99m, y es de ayuda para determinar movimientos anormales de la pared ventricular, cálculo de volúmenes ventriculares y la fracción de eyección. En fase experimental se están utilizando anticuerpos monoclonales contra la miosina marcados con I<sup>123</sup> o Tc99m. Actualmente, la tomografía por emisión de positrones, con el esfuerzo o dobutamina, permite valorar la perfusión miocárdica.

**Angiografía coronaria.** Con este procedimiento se pueden evaluar severidad y extensión de la obstrucción coronaria, estado contráctil del ventrículo, anomalías segmentarias de la pared y condiciones hemodinámicas del paciente. Es de gran valor para estudiar los siguientes tipos de pacientes: con angina inestable que no respondan al tratamiento médico, con una prueba de esfuerzo positiva, en la angina (estable, severa o incapacitante), cuando se sospeche angina de Prinzmetal, cuando haya antecedentes de revascularización previa, arritmias ventriculares malignas, en dolor torácico atípico de etiología no aclarada por otros métodos, con antecedentes de IM complicado (*shock*, regurgitación mitral; o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor de 50%) y finalmente, en pacientes jóvenes con antecedentes de IM o angina. Un aumento del volumen sistólico y diastólico después del infarto se asocia a mayor mortalidad.

**Radiografía del tórax.** En la etapa aguda del infarto del miocardio, la telerradiografía del tórax es usualmente normal, no así cuando se produce un daño extenso de la pared ventricular con trastornos de la distensibilidad del ventrículo izquierdo o complicaciones graves como insuficiencia mitral por ruptura de músculos papilares, perforación del tabique interventricular o aneurisma ventricular. Todas estas alteraciones llevan a la insuficiencia cardíaca congestiva caracterizada por cardiomegalia, redistribución del flujo sanguíneo, edema intersticial y finalmente alveolar.

## TRATAMIENTO

Los pacientes que presentan angina de pecho estable deben ser bien estudiados en la gran mayoría en forma ambulatoria para decidir si deben

ser tratados conservadoramente con terapia médica o ser susceptibles de recibir un tratamiento invasivo vascular, ya sea angioplastia, endoprótesis o cirugía aortocoronaria. A aquellos pacientes con síndrome coronario agudo y elevación del segmento ST se les debe administrar lo antes posible una terapia de reperfusión, y los que no tienen elevación del ST deben ser observados idealmente en una Unidad de Cuidados Coronarios, estancia que ha permitido una disminución significativa de la mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo del miocardio y ha facilitado el diagnóstico y tratamiento oportuno de arritmias ventriculares letales.

**Medidas iniciales.** Al llegar el paciente al servicio de emergencia se indican las siguientes medidas:

**Oxígeno.** Se usa por bigote nasal o máscara a un promedio de 3 Lt/min las primeras 6-12 horas y posteriormente si hay hipoxemia

**Antiagregantes:** aspirina (salvo que existan contraindicaciones) a la dosis de 162 a 325 mg/VO, igualmente una dosis de carga de clopidogrel 600 mg o prasugrel 60 mg/VO

**Heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular** como la enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/cada 12 horas SC.

**Nitroglicerina.** Se usa en los pacientes con dolor torácico por vía sublingual, 0,4 mg cada 5 minutos hasta por tres dosis; luego se evalúa su uso endovenoso.

**Morfina.** Si persiste el dolor isquémico se administra con dosis crecientes de 1 a 4 mg a intervalos de 15-30 minutos hasta aliviar el dolor. Esta contribuye a controlar la activación simpática y mejorar la condición hemodinámica en pacientes con edema pulmonar.

**Atropina.** Se usa en caso de presentarse bradicardia a la dosis de 0,5 mg EV se puede repetir 0.2 hasta un total de 2 mg.

**Betabloqueadores.** Su uso sirve para controlar la hipertensión arterial y la aparición de arritmias, específicamente la fibrilación ventricular, y además ayuda a controlar el dolor isquémico, pues disminuye el consumo de oxígeno del miocardio. Se recomiendan inicialmente por vía EV. Otros medicamentos indicados en las primeras 24 horas son los IECAS y una estatina para el control de la LDL y aprovechar sus efectos pleotrópicos sobre el endotelio.

Los pacientes con síndromes coronarios agudos deben ser tratados prontamente en una unidad de cuidados coronarios, en donde deben permanecer en reposo absoluto las primeras 24 horas. Si no hay complicaciones se comienza luego una movilización progresiva. Se debe prestar atención especial a la dieta (absoluta o líquidos claros las primeras 12-24 horas), favorecer la evacuación (dulcolax, milax), aplicar sedación suave con una benzodiazepina VO cada 12 horas. En pacientes diabéticos es importante el control de la glicemia con el uso de insulina para disminuir los valores entre 140-160 mg/dl con una monitorización frecuente para evitar la hipoglicemia.

**Medidas preventivas.** El control de los factores de riesgo modificables ha llevado a una reducción significativa en la incidencia del infarto miocárdico y sus recurrencias. Las metas a lograr son las siguientes: control riguroso de la hipertensión arterial <130/80 mm de Hg; colesterol total <200 mg/dl, LDL-C <100 mg/dl (<70 en el diabético), HDL-C >35 mg/dl en el hombre y >40 mg/dl en la mujer, triglicéridos <150 mg/dl; glicemia <110 mg/dl y hemoglobina glucosilada <7%, además de abandono del tabaquismo, reducción del sobrepeso, dieta antiaterogénica, uso de ácido fólico vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> para evitar el riesgo ocasionado por los niveles altos de homocisteína, disminución de la agregabilidad plaquetaria con la aspirina (81 a 325 mg o clopidogrel 75 mg VO OD), control del estrés para evitar la descarga de catecolaminas y hacer ejercicios aeróbicos (caminatas, natación o bicicleta) 30 minutos diarios, hasta cinco veces por semana para aumentar la HDL y reducir los niveles de triglicéridos.

El tratamiento de la enfermedad coronaria puede ser médico y/o quirúrgico, ya sea intervención coronaria percutánea (ICP) con angioplastia o instalación de una prótesis endovascular (*stent*) o los puentes aortocoronarios. El tratamiento médico persigue los siguientes fines: reducir el consumo de oxígeno por el miocardio (betabloqueadores y calcioantagonistas), aumentar la oferta de oxígeno con vasodilatadores coronarios (calcioantagonistas y nitratos), controlar la trombogénesis con antiagregantes plaquetarios, trombolíticos y anticoagulantes, tratar las complicaciones con antiarrítmicos, digitálicos y diuréticos y, finalmente, medidas generales. La mayoría de los pacientes amerita la combinación de estas medidas.

**Betabloqueadores.** Reducen la demanda miocárdica de oxígeno debido a que tienen acción cronotrópica e inotrópica negativa, o sea, disminuyen la frecuencia y contractilidad cardíaca respectivamente, de tal manera que disminuyen el dolor, tienen efecto antiarrítmico y son antihipertensivos. Está demostrado que reducen

el tamaño de la necrosis miocárdica, la mortalidad postinfarto y el reinfarto, por lo que se usan ordinariamente como medicamentos de primera línea en el IM. También son las drogas de elección en el tratamiento de la angina estable y son útiles combinados con otros medicamentos antianginosos en la angina inestable. Están contraindicados en caso de bradicardia menor de 50 por minuto, hipotensión arterial sistólica menor de 100 mm Hg, síndrome de nódulo sinusal enfermo, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular de cualquier tipo y enfermedades pulmonares (asma, bronquitis crónica y EPOC). Los más empleados son los cardioselectivos de tercera generación: carvedilol, 6.25 a 25 mg VO cada 12 horas; bisoprolol, 2.5 a 10 mg VO diarios; nebivolol, 2.5 a 5 mg VO OD y metoprolol, 25 a 50 mg VO cada 12 horas. También se usa el atenolol, 25 a 100 mg VO cada 24 horas.

**Calcioantagonistas.** Las *dihidropiridinas* como la nifedipina reducen el consumo de oxígeno del miocardio al disminuir la postcarga (vasodilatación periférica), mientras que las *no dihidropiridinas* como el diltiazem y el verapamilo tienen un efecto inotrópico y cronotrópico negativo; además, ejercen una acción vasodilatadora directa sobre las arterias coronarias. Son de elección en la angina vasoespástica de Prinzmetal y en las anginas estables e inestables asociadas o no a hipertensión arterial severa y/o emergencias hipertensivas. Se deben evitar en las primeras 24 horas de iniciado el síndrome coronario agudo y en pacientes con trastornos de la conducción auriculoventricular, síndrome del nódulo sinusal enfermo, hipotensión e insuficiencia cardíaca. No se deben emplear como monoterapia en la enfermedad coronaria y, en caso de usarse, combinarlos con betabloqueadores, IECAS y nitratos. Los calcioantagonistas más empleados son el diltiazem a la dosis de 60 mg VO cada 6-8 horas o 90 mg cada 12 horas; el verapamilo se emplea cuando se asocian taquiarritmias supraventriculares en presencia de un infarto del miocardio a la dosis de 5 mg EV STAT y luego una dosis de mantenimiento de 80 mg VO cada 6-8 horas. La nifedipina de acción prolongada es de gran valor cuando la angina se asocia a hipertensión arterial, cuya dosis es de 30 a 60 mg VO cada 24 horas; en caso de presentarse una crisis hipertensiva puede usarse 10 mg por vía sublingual y se puede repetir a los 15 o 30 minutos si es necesario; una buena alternativa es el captopril, 25 mg sublingual.

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).** Un IECA) iniciado en las primeras 24 horas del infarto agudo del miocardio, en ausencia de contraindicaciones, produce una significativa disminución en la mortalidad. Mejoran el remodelado ventricular, disminuyen la dilatación progresiva después del infarto, especialmente los de la cara anterior, y por

consiguiente la aparición de insuficiencia cardíaca precoz. El máximo beneficio es visto en pacientes de alto riesgo como ancianos, diabéticos, IM de la cara anterior, pacientes con infartos previos y aquellos con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor de 40%). Los IECAS parecen tener un efecto antiaterogénico, el cual no ha sido probado en los medicamentos antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA). Los IECAS deben ser usados indefinidamente en pacientes diabéticos, hipertensos y con disfunción ventricular izquierda. Los más empleados son enalapril, 10 mg VO cada 12 horas; ramipril, 2,5-10 mg VO OD y quinapril, 10-20 mg VO cada 12 horas. Los pacientes que no toleran los IECAS deben ser tratados con un ARA; el agente de elección es el valsartan en dosis creciente desde 20-160 mg VO OD, una alternativa es losartan, 50 mg VO cada 12 horas.

**Nitratos.** Son agentes liberadores de óxido nítrico a nivel vascular, por lo que tienen la propiedad de producir vasodilatación arterial periférica (disminuyen la postcarga), vasodilatación venosa (disminuyen la precarga) y vasodilatación coronaria; estas acciones merman los requerimientos de oxígeno y aumentan el aporte de este al miocardio; además, son antiagregantes plaquetarios. Los efectos colaterales más importantes son cefalea, fogaie facial e hipotensión, y no se debe usar con los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil). La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide son útiles para aliviar la crisis anginosa aguda. Para la prevención del dolor en pacientes con angina de Prinzmetal, estable e inestable, se emplea nitroglicerina, el dinitrato de isosorbide de acción prolongada y mononitrato de isosorbide. Los agentes y las dosis son *Nitroglicerina*: 5 a 200 µg por minuto EV según la respuesta del paciente; parches de 0.2 a 0.8 mg por hora (dejar 8-12 horas libre del medicamento). *Dinitrato de isosorbide*: 5 a 10 mg sublingual cada 2 a 3 horas SOS; también 10 a 60 mg VO cada 8 horas, y si es de acción prolongada se les puede dar cada 12 horas. *Mononitrato de isosorbide*: 20 mg VO al levantarse y a las 7 horas para evitar la taquifilaxia propia de estas drogas. Con el de acción prolongada se usan 60-240 mg VO OD.

**Antiagregantes plaquetarios.** Reducen la probabilidad de infarto del miocardio y la mortalidad en angina inestable. Los más empleados son aspirina (ASA), clopidogrel y dipyridamol; también se usan prasugrel y ticagrelor por su mayor rapidez y bidisponibilidad. La ASA 325 mg VO diarios y clopidogrel, 300-600 mg de inicio y luego 75 mg diarios; se deben usar desde el primer día del infarto por tiempo indefinido porque la placa ateromatosa fisurada persiste

y es un potente estímulo para la trombogénesis. El dipiridamol, 50 a 75 mg VO cada 8-12 horas, siempre debe usarse asociado a la aspirina (ver antitrombóticos).

**Anticoagulantes.** Se emplean en caso de angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST, por 3 a 5 días, o cuando exista riesgo de procesos tromboembólicos (antecedentes de fenómenos trombóticos, reposo prolongado y obesidad extrema). Se puede usar la HNF o las HBPM a las dosis anticoagulantes por 2 a 8 días, tiempo este prudencial para definir el desenlace del evento coronario. Se debe continuar con la aspirina, 81 mg VO OD, y anticoagulantes orales si existen factores adicionales de riesgo.

**Estatinas.** El tratamiento intensivo con dosis altas de estatinas en las primeras semanas postinfarto ha contribuido a la estabilización de la placa inestable y por tanto a mejorar sustancialmente la morbimortalidad inmediata y tardía del infarto cardíaco. Se han usado cualquiera de las siguientes alternativas: atorvastatina, 80 mg VO OD; simvastatina, 40 mg VO OD o pravastatina, 40 mg VO OD.

**Terapia trombolítica.** La reperfusión farmacológica con agentes trombolíticos está indicada en el IM con dolor coronario <12 horas de evolución. Los mejores resultados se obtienen cuando se aplica esta terapia en las primeras 3 horas de iniciado el IM “cada minuto es oro”. Con el uso de estos agentes se ha logrado una dramática reducción del tamaño del infarto, mejoría de la función ventricular y menos áreas de discinesia; además, ha disminuido la incidencia del reinfarto, arritmias ventriculares malignas, rotura del tabique interventricular, choque cardiogénico, angor postinfarto y 50% de la mortalidad intrahospitalaria. No están indicados en el infarto subendocárdico sin elevación del ST (IM no Q) ni en la angina inestable. Las indicaciones precisas de los trombolíticos son las siguientes:

1. Pacientes de cualquier edad
2. En las primeras 6 horas del infarto, sin embargo se ha empleado hasta 12 horas para promover la “reperfusion tardía”
3. Criterios electrocardiográficos y elevación enzimática. Elevación del segmento ST de 1 mm en dos o más derivaciones adyacentes de los miembros y de 1 a 2 mm en dos derivaciones adyacentes precordiales. Elevación de las troponinas o CPK-MB
4. Bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His, de aparición reciente

Las contraindicaciones absolutas de los trombolíticos son trastornos hemorrágicos activos, trauma o cirugía en los 3 últimos meses, reanimación

cardiopulmonar prolongada o traumática, traumatismo craneoencefálico reciente, cualquier tipo de hemorragia intracraneal previa, ictus isquémico en los últimos 3 meses, neoplasias intracraneales o espinales, malformación arteriovenosa del SNC, sospecha de disección aórtica, hemorragia digestiva el último mes, hipertensión arterial severa (sistólica >180 y diastólica >110 mm de Hg), reacción alérgica previa y embarazo. Los criterios de reperfusión son alivio del dolor, reducción del supradesnivel del segmento ST, arritmias de reperfusión (ritmo idioventricular acelerado 60 a 100 pm y bradicardia sinusal menor de 55 pm) y desaparición inmediata de bloqueos AV o de ramas.

Los más usados son estreptoquinasa, tPA, tenecteplasa (TNK) y reteplasa (rPA); los tres últimos son más eficaces que la estreptoquinasa para restaurar la perfusión completa y prolongar la supervivencia. El tPA es superior a la estreptoquinasa en pacientes jóvenes, infarto muy reciente, antecedente de infarto y cuando se haya usado previamente la estreptoquinasa. Las complicaciones que se presentan con el uso de los agentes trombolíticos son arritmias ventriculares por reperfusión, hipotensión arterial severa y sangrados. Cuatro horas después de los trombolíticos se recomienda iniciar la anticoagulación con heparina (ver antitrombóticos).

La trombolisis con la estreptoquinasa genera excesivas cantidades de trombina con extraordinaria actividad trombogénica por su activación plaquetaria, formación de monómeros de fibrina 2 y activación del factor XIII al XI. La trombina unida al coágulo es pobremente inhibida por la heparina, pero muy eficientemente bloqueada por los inhibidores directos de la trombina que han dado mejor resultado que la heparina cuando se usan antes del trombolítico. La tendencia actual es el uso de bivalirudina, lepirudina y argatrobán, los cuales se deben iniciar antes del procedimiento y por 72 horas después.

**Intervención coronaria percutánea (ICP).** Es superior a los trombolíticos en el IM agudo y se debe practicar si después de su uso persiste la angina hay choque cardiogénico, se mantiene la elevación del segmento ST > de 90 minutos y el bloqueo reciente de la rama izquierda del haz de His, así como también si hay otra oclusión de arterias coronarias, nueva elevación del segmento ST y prueba de esfuerzo positiva después del infarto (antes del egreso). La reperfusión mecánica por medio de la ICP se debe hacer lo más pronto posible; esta consiste en introducir un catéter con un balón hasta el sitio de la obstrucción coronaria, la vía de acceso arterial es la femoral, humeral o radial, estas últimas se usan cada vez con mayor frecuencia. Al inflarse el balón se comprime o disgrega la placa aterosclerótica obstructiva, con lo que aumenta la luz arterial y, por tanto, el flujo

coronario; usualmente se implanta una prótesis endovascular o *stent*. La restenosis ocurre en un 30-50% de los pacientes con solo angioplastia con balón; 10-30% con *stent* no medicado y 5-15% con *stent* medicado. Se ha alcanzado una disminución dramática de la tasa de restenosis usando los *stents* medicados biodegradables de segunda generación, que liberan fármacos antiproliferativos lentamente sobre la placa, o en el curso de varios meses (everolímús, biolímús y el zotarolímús).

Los resultados de la ICP pueden ser subóptimos en pacientes diabéticos, en la obstrucción importante del tronco principal de la arteria coronaria izquierda, en la enfermedad de varios vasos y en la angina estable de larga evolución. Las principales contraindicaciones de la ICP son senectud, debilidad, EPOC y falla ventricular izquierda. Las complicaciones más frecuentes son infarto cardíaco y lesión de las arterias coronarias como disección, oclusión, espasmo, perforación o embolismo. La ICP debe hacerse en centros que dispongan de facilidades para llevar a cabo cirugía cardíaca de emergencia. Actualmente, la angioplastia ha demostrado ser superior a la trombolisis en el infarto cardíaco agudo porque produce mayor apertura de la luz arterial, mejor función ventricular izquierda, menor elevación de enzimas, disminución del reinfarto y mejor sobrevida.

Cuando la ICP se emplea en pacientes con IM agudo, durante el procedimiento se anticoagula con HNF a la dosis inicial de 60 U/Kg (máximo 4.000 U EV en bolo) seguida de 12 U/Kg/hora (máximo 1.000 U EV hora) por 3 a 5 días. Las HBPM ofrecen mayor actividad antiXa: IIa, mejor biodisponibilidad y más confiabilidad. Cuando hay inconvenientes con el uso de las heparinas se ha usado el inhibidor directo de la trombina, la bivalirudina, a la dosis de 0.5 mg/kg en bolo, seguida de un goteo lento de 1.75 mg/kg/hora.

Antes de la ICP se deben asociar antiagregantes plaquetarios que contribuyen a la recanalización del vaso como la aspirina, 325 mg y clopidogrel 300-600 mg de inicio y luego 75 mg VO diarios, que deben ser mantenidos por 6 meses en el *stent* no medicado y un año en el medicado; también se han usado los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa (IGPIIb-IIIa). Estos medicamentos se recomiendan en el IM con elevación del segmento ST, en menores de 75 años y que no tengan riesgo alto de sangrado. En pacientes con angina de pecho estable, la ICP mejora los síntomas y la capacidad para el ejercicio; sin embargo, en estos no se ha demostrado que reduzca el riesgo de muerte, IM u otros eventos cardiovasculares mayores cuando se compara con la terapia médica óptima.

**Puentes aortocoronarios.** Son útiles siempre que haya buenos lechos distales a la obstrucción y se pueden usar en todas las arterias coronarias obstruidas,

pero tienen la desventaja de la reestenosis. De preferencia se usan las arterias mamarias internas y radiales; en obstrucciones adicionales se emplean puentes aortocoronarios con segmentos de vena safena. Son de poca utilidad en pacientes con deterioro marcado de la función ventricular, zonas extensas de anomalías de la pared ventricular e insuficiencia mitral que requiera reemplazo valvular. Las indicaciones de los *bypass* o puentes aortocoronarios son las siguientes:

1. Angina de pecho incapacitante o angina inestable que no responda al tratamiento médico
2. Enfermedad de 3 vasos o de 1 o 2 vasos con obstrucción significativa que incluya la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior
3. Disfunción ventricular (fracción de eyección entre 35- 50%) o asociada a aneurismas ventriculares
3. Estenosis mayor del 50% del tronco principal de la arteria coronaria izquierda
4. Diabetes mellitus

**Antiarrítmicos.** Dada la alta incidencia de las arritmias ventriculares fatales en las primeras 48 horas del infarto, o de una angina inestable, se deben tomar medidas enérgicas inmediatas para su control. Los más empleados son lidocaína, amiodarona, procainamida, quinidina y tosilato de bretilio; el uso profiláctico de estos medicamentos no es recomendado porque la administración inicial de betabloqueadores ha reducido el uso de antiarrítmicos.

En caso de arritmias ventriculares complejas o taquicardia ventricular se puede iniciar la lidocaína a 1 a 1.5 mg/kg EV en bolo y repetirla a los 10 minutos si es necesario; actualmente está en desuso por la posibilidad de generar bradicardia y asistolia, además de que no ha reducido la mortalidad global. El más indicado es la amiodarona a la dosis de 150-200 mg EV en 5 a 10 minutos seguido por una infusión de 1 mg/min por 6 horas y luego 0,5 mg/min de mantenimiento; como alternativa, procainamida, 15 mg/Kg EV en 30-60 minutos; luego 1-4 mg/min de mantenimiento, o quinidina, 6-10 mg/kg a una velocidad de 0.3 a 0.5 mg/kg/min y el tosilato de bretilio, iniciar con 5 mg/kg EV en bolo, diluidos en solución glucosada al 5%; en caso de no obtener respuesta se pueden repetir 10 mg/kg cada 5 a 10 minutos hasta un máximo de 30 mg/kg.

La cardioversión y desfibrilación se emplea como procedimiento de elección para las taquiarritmias ventriculares y supraventriculares asociadas a bajo gasto cardíaco que no han respondido con las medidas anteriores. En caso de taquicardia

ventricular se recomienda iniciar con 150-300 joules, y de no haber respuesta se recurre a la adrenalina, 1 mg EV o 10 ml de una solución 1:10.000 intracardiaca. Una vez revertida la taquiarritmia se continúa con antiarrítmicos orales como la amiodarona, 200 mg VO TID o la procainamida, 250 mg VO cada 4 horas.

En caso de arritmias supraventriculares (fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia auricular paroxística) con deterioro hemodinámico se pueden indicar los digitálicos, verapamilo y betabloqueantes (esmolol o propranolol). Los digitálicos se deben administrar con extrema precaución, ya que aumentan el consumo de oxígeno por el miocardio y tienen un efecto arritmogénico; la dosis de digoxina es de 0.5 mg EV cada 6 a 8 horas (hasta 2 mg). El verapamilo, 5 a 10 mg EV diluidos, en 2 a 3 minutos; se puede repetir a los 30 minutos si no hay respuesta. El esmolol, 500 µg/kg EV en un minuto, y de mantenimiento 50 µg/kg/min hasta lograr respuesta. El propranolol, 1 mg EV por minuto sin pasar la dosis total de 0.1 mg/kg. Cuando no se controla la arritmia con cualquiera de las medicaciones antes descrita se debe recurrir a la cardioversión (iniciar con 50 a 200 J), previa anticoagulación con heparina y que no haya trombos intracavitarios, demostrado con el ecocardiograma.

En las bradiarritmias (bradicardia sinusal o bloqueos auriculoventriculares), asociadas a un compromiso hemodinámico se emplean drogas como la atropina. En caso de bradiarritmias severas (<40 pm) que no respondan al tratamiento farmacológico o bloqueos auriculoventriculares de segundo grado o completos, se debe poner un marcapaso transitorio.

**Medidas generales postinfarto.** Estimular al paciente para que cumpla las medidas de prevención secundaria y los controles médicos por la consulta externa. Estos pacientes deben ser incorporados a un programa de rehabilitación cardíaca y acondicionamiento físico con ejercicios supervisados progresivos. Promover su participación en actividades que modifiquen positivamente la autoestima y la integración y cooperación del grupo familiar. A las 3-4 semanas, si no hay contraindicaciones ni complicaciones, es importante el reintegro al trabajo y labores habituales.

## REFERENCIAS

ANTMAN EM. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 671-719.
- BOERSMA E, HARRINGTON R, MOLITERNO F ET AL. Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en síndromes coronarios agudos. Meta-análisis de todos los estudios clínicos randomizados. *Lancet* 2002; 359: 189-198.
- CANNON C, BRAUNWALD E, ET AL. Reducción de lípidos con estatinas en forma intensiva versus moderada luego de un síndrome coronario agudo (PROVE IT-TIMI 22). *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504
- CARRASCO-GUERRA HA, LANDAETA CD 6 QUINTERO W. Atención del paciente coronario agudo. 4ª edición. Universidad de los Andes. Consejo de Publicaciones. Mérida. Venezuela. 2003.
- COHEN M, BOIANGIOU C, ABIDI M. Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1895-1906.
- D'AGOSTINO R. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart study. *Circulation*. 2008; 117: 743
- HILLIS L, LANGE R. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2237-2240.
- JNEID H, ANDERSON J, WRIGHT S, ADAMS C, BRIDGES C, CASEY D, ET AL. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 645-681.
- LAMBERT L, BROWN K, SEGAL E, ET AL. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010; 303; 2148-2155.
- PFISTER M, ZELLWEGER M, GERSH B. Management of stable coronary artery disease. *Lancet*. 2010; 375: 763-772.
- STEG G, JAMES S, ATAR D, BADANO L, BLOMSTRON-LUNDQVIST C, BORGER M, ET AL. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-2619.
- WHITE H, CHEW D. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008; 372: 570

## ENFERMEDAD DE CHAGAS CARDIOPATÍA CHAGÁSICA

Ana Piña Bueno  
Olga Vivas

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiosis americana es una zoonosis endémica en el continente americano desde el Río Bravo (sur de los Estados Unidos) hasta la parte meridional de Argentina y Chile. Es más frecuente en zonas rurales y suburbanas, donde existen mayores posibilidades de contacto entre el hombre y el vector, fundamentalmente por la existencia de “ranchos”. La enfermedad de Chagas es producida por el *Trypanosoma cruzi*, protozooario cuya forma infectante llamada *trypomastigote* mide de 16 a 22  $\mu$  de largo por 3  $\mu$  de ancho; posee un flagelo, una membrana ondulante y se puede encontrar en la sangre del hombre, en los reservorios y en el tubo digestivo del vector. Cuando el protozooario invade al organismo, especialmente el tejido muscular (esquelético, miocárdico y tubo digestivo), pierde el flagelo y la membrana ondulante para convertirse en la forma *amastigote*, que mide de 3 a 5  $\mu$  y se dispone en los tejidos bajo la forma de nidos o pseudoquistes identificables con la coloración de H & E. Esta forma también se puede localizar en el tubo digestivo, cerebro, placenta, testículos y en todo el SMF.

La enfermedad es transmitida por insectos vectores de la familia *Reduviidae*, cuyo representante en Venezuela es el *Rhodnius prolixus*. Este habita en zonas que van desde el nivel del mar hasta los 1.700 m de altitud. El redúvideo se infesta de tripanosomas al chupar la sangre del hombre y animales vertebrados parasitados (perros, gatos, cerdos, marsupiales, murciélagos, monos y roedores). El *T. cruzi* se multiplica en el tubo digestivo de los redúvideos, allí sufre ciertas transformaciones y es expulsado en las heces. Cuando el insecto pica al hombre para alimentarse, también defeca y a través del orificio producido

por la picadura o de lesiones previas en la piel o mucosas, el parásito invade al organismo por vía linfática y hematológica. También el hombre se puede infectar (transmisión no vectorial) por medio de transfusiones sanguíneas, a través de la placenta (forma congénita), por ingestión de alimentos, accidentalmente en el laboratorio y a través de trasplantes de órganos contaminados

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Chagas se puede presentar en forma aguda (solo se manifiesta en el 5% de los pacientes y es pocas veces detectada por el médico) y en forma crónica.

**Forma aguda.** Se inicia en el momento de adquirir la infección y dura entre 30-90 días. La mayor incidencia de esta fase aguda se registra en personas menores de 14 años de edad y generalmente es asintomática. Un 10% de los pacientes presenta manifestaciones clínicas inespecíficas: síndrome febril prolongado, edema generalizado, irritabilidad, somnolencia, anorexia. En esta fase se puede observar el *complejo oftalmoganglionar*, que consiste en edema eritematoso uni o bipalpebral, conjuntivitis, dacrioadenitis y linfadenopatías preauriculares, “signo de Romana”, y el *chagoma de inoculación*, que es un nódulo subcutáneo eritematoso no ulcerado con linfadenopatías satélites; ambos sitios se deben a inoculación directa del parásito. El período de incubación de la enfermedad dura entre 1 y 2 semanas y las lesiones cutáneas pueden permanecer hasta 2 meses. Una vez infectado el paciente, el *T. cruzi* pasa a la sangre y puede producir manifestaciones cardiovasculares, gastrointestinales y neurológicas. Se presume que alrededor de un 10% de niños y adolescentes, sobre todo desnutridos, fallece en la fase aguda de la enfermedad por insuficiencia cardíaca sin aclararse el diagnóstico. Se ha comprobado por biopsia miocárdica que el *T. cruzi* invade siempre el miocardio, pero la aparición de manifestaciones clínicas depende de factores aún no claros, aunque se ha relacionado con fenómenos inmunológicos.

En estos pacientes puede ocurrir pancarditis aguda, indistinguible de otras pancarditis, que lleva a la insuficiencia cardíaca en un tercio de los pacientes. Se caracteriza por disnea, tos, fiebre prolongada, taquicardia, cardiomegalia, soplos por dilatación de anillos valvulares, edema generalizado, edema agudo del pulmón y, eventualmente, taponamiento cardíaco. El electrocardiograma revela fibrilación auricular, complejos QRS de bajo voltaje, inversión o aplanamiento de la onda T y prolongación del intervalo QT; en esta fase son raros los bloqueos de ramas y las arritmias ventriculares. Las manifestaciones

gastrointestinales consisten en disfagia, diarrea y hepatoesplenomegalia. Finalmente, el compromiso neurológico está dado por convulsiones, síndromes extrapiramidales y meningoencefalitis, y en pacientes con SIDA son frecuentes los abscesos cerebrales.

**Forma crónica.** Es la más ampliamente estudiada aparece en cualquier edad, pero generalmente 10 a 20 años después de la infección aguda (fase indeterminada, latente o asintomática). Esta forma afecta un 30% de los pacientes y entran en una fase clínica evidente que compromete el corazón, el aparato digestivo y el SNC. Es frecuente el megaesófago (disfagia y dolor torácico) y megacolon (dolor abdominal, estreñimiento, obstrucción y vólvulo).

En esta fase se presenta la *cardiopatía chagásica* caracterizada por insuficiencia cardíaca crónica, muchas veces refractaria al tratamiento, y termina generalmente en muerte súbita. Son frecuentes las alteraciones electrocardiográficas (hipertrofia de cavidades, bloqueo de la rama derecha del haz de His, bloqueos auriculoventriculares, extrasístoles ventriculares politópicas y taquicardia ventricular. La etiopatogenia de la miocardiopatía crónica no está completamente aclarada y se presume que es multifactorial: por formación de anticuerpos contra el músculo cardíaco (desencadenados por la presencia de *T. cruzi*), por depósitos de glucoproteínas extracelulares, por disfunción de la mitocondria y por destrucción de los ganglios simpáticos y parasimpáticos del miocardio. Para el estudio de la fase crónica de esta enfermedad, Carrasco *et al* han propuesto una clasificación, modificada de Puigbó (1968) y Kuschnir (1981), que incluye la biopsia miocárdica y consiste en los siguientes subgrupos:

**Subgrupo 0.** Pacientes asintomáticos con serología positiva y el resto de los exámenes negativos, incluyendo la biopsia miocárdica; se le llama “infección chagásica sin cardiopatía” y son considerados libres de enfermedad.

**Subgrupo IA.** Pacientes asintomáticos con serología positiva, ECG normal, función ventricular normal y la biopsia revela “daño miocárdico subcelular”.

**Subgrupo IB.** Pacientes asintomáticos con serología positiva, ECG normal, la biopsia miocárdica es anormal y el ventriculograma revela disquinesias segmentarias a predominio apical, expresión de un “daño miocárdico segmentario”.

**Subgrupo II.** Pacientes sintomáticos (50%) con serología positiva (biopsia miocárdica, ventriculograma y electrocardiograma son anormales); cursan con

cardiomegalia, arritmias ventriculares complejas, bloqueos completos de ramas, hemibloqueo izquierdo anterior y zonas eléctricamente inactivas (patrón de pseudoinfarto), expresión de daño miocárdico avanzado.

**Subgrupo III.** Pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca crónica, serología positiva y arritmias ventriculares complejas, como manifestación de una “miocardiopatía crónica en fase final”.

En la miocardiopatía chagásica, a diferencia de la no chagásica, predominan el bloqueo de la rama derecha, las arritmias ventriculares complejas, el mayor compromiso segmentario ventricular izquierdo y la muerte súbita, además de una mayor mortalidad con similar compromiso miocárdico entre las dos entidades. La supervivencia de la miocardiopatía chagásica disminuye notablemente cuando existe una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de 0.30, disfunción diastólica, arritmias ventriculares complejas, taquicardia sinusal mayor de 90/min y una cardiomegalia radiológica (relación cardiotorácica mayor del 50%).

Es digno de mencionar la existencia de una miocardiopatía crónica, endémica en la zona rural venezolana, semejante a la chagásica, estudiada y publicada por patólogos alemanes/venezolanos en la década de los cincuenta del siglo XX. Estudiada desde 1985 al 2002 por Novoa-Montero *et al* mediante estudios epidemiológicos y por Dávila - Spinetti *et al* con estudios clínicos.

## DIAGNÓSTICO

La demostración del parásito constituye el diagnóstico de certeza de la infección. Sin embargo, solo es posible detectar eficientemente la forma circulante de *Trypanosoma cruzi* durante la fase aguda de la infección. En etapas posteriores, el diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de anticuerpos específicos. A continuación se describen los exámenes necesarios para el diagnóstico de la enfermedad.

1. Demostración directa en fresco del parásito en la sangre con técnica de gota fresca y gota gruesa, como en el caso de la malaria, o coloreados con Giemsa, hemocultivos en el medio de NNN y el xenodiagnóstico, sobre todo en la fase aguda. Es de hacer notar que en la miocardiopatía chagásica crónica, difícilmente se aísla el parásito, aunque estudios han demostrado parásitos miocárdicos escasos en un gran número de pacientes.

2. Exámenes serológicos. Útiles para identificar anticuerpos IgG específicos, y los más usados son fijación del complemento (Machado-Guerreiro), análisis de precipitación radioinmune (Chagas RIPA, *radioimmune precipitation assay*), muy sensible y específico para detectar anticuerpos contra *T. Cruzi* y, el Ortho T. Cruzi ELISA *Test System, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ*). Actualmente, el método más sensible para identificar la existencia de parásitos circulantes en la fase aguda, o tisulares, es la PCR, que detecta DNA de *T. Cruzi* pero que no está disponible en los laboratorios clínicos.

Estas pruebas aparecen positivas tres meses después de la infección. El hecho de que sean positivas expresa que hubo contacto con el protozoario pero no necesariamente la existencia de la enfermedad.

3. Biopsia endomiocárdica septal. Es la “prueba de oro” para determinar el daño miocárdico precoz y la presencia de “nidos” de *amastigotes*. La enfermedad evoluciona desde una transformación progresiva de un infiltrado agudo con predominio de neutrófilos, necrosis miofibrilar y escasa fibrosis, hasta la clásica miocardiopatía crónica terminal con infiltrados plasmolinfocitarios, fibrosis abundante y degeneración miofibrilar.
4. Ecocardiograma/Doppler. Permite detectar anomalías de la función ventricular diastólica izquierda en el 40% de los pacientes del grupo 1 A.
5. Angiografía radioisotópica. Es el método no invasivo más sensible para detectar alteraciones precoces de la función ventricular.

## TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento ideal para esta enfermedad; sin embargo, en la fase aguda, los antiparasitarios pueden aliviar las manifestaciones clínicas, negativizar la parasitemia y la serología. En la fase crónica, el CDC, 2006, recomendó benznidazol o nifurtimox para adultos menores de 50 años de edad con una infección indefinida y prolongada por *T. Cruzi*.

**Benznidazol.** Es un derivado del nitroimidazol recomendado actualmente por la OMS como primera línea para la enfermedad de Chagas. Es relativamente efectivo en la fase aguda y crónica reciente de la enfermedad. Con él se logra una desaparición de la parasitemia y mejoría clínica en el 95% de los pacientes, aunque se ha demostrado persistencia del parásito en la biopsia miocárdica. Los efectos colaterales son náuseas, fiebre, púrpura, polineuritis periférica, leucopenia,

aumento de las aminotransferasas y trombocitopenia. Se debe evitar la ingesta alcohólica durante su uso y está contraindicado en hepatopatías, nefropatías, embarazo y cuando existen trastornos neurológicos o hematológicos. La dosis es de 5 mg/Kg VO diarios divididos en dos tomas por 60 días (es prudente comenzar con la mitad de la dosis). Si el xenodiagnóstico continúa positivo se debe hacer una cura de 4 semanas más. Al inicio, a las 3 semanas y al finalizar el tratamiento se recomienda hacer los siguientes exámenes de laboratorio: hematología, urea y creatinina, aminotransferasas y pruebas de embarazo en mujeres en edad gestacional.

**Nifurtimox.** Es un nitrofurazolidínico tripanocida contra las formas *tripomastigote* y *amastigote* de *T. cruzi*. Los efectos colaterales son insomnio, cefalea, convulsiones, síntomas gastrointestinales, toxicidad hepática, dermatitis y neuropatía periférica. La dosis inicial es de 5 mg/Kg VO diarios dividida en cuatro tomas, se aumentan 2 mg/Kg cada dos semanas hasta llegar a una dosis de 12-15 mg/Kg diarios por 8 a 22 semanas u 8 a 10 mg/ Kg VO diarios repartidos en 4 tomas por 90 a 120 días.

#### **Otras medidas terapéuticas**

1. Vasodilatadores si el estrés sistólico final del ventrículo izquierdo está aumentado
2. Amiodarona para arritmias ventriculares complejas (Lown III-IV)
3. Marcapasos-defibriladores definitivos para bloqueos aurículoventriculares completos
4. Medidas sintomáticas: digoxina, diuréticos, esteroides en casos seleccionados, carnitina y pericardiocentesis terapéutica.

El *tratamiento quirúrgico* consiste en resección de los aneurismas ventriculares (aneurismectomía) cuando se asocia a arritmias ventriculares complejas refractarias al tratamiento médico, y trasplante cardíaco para grupos avanzados. Hay que recordar que en el postoperatorio inmediato de los pacientes trasplantados puede desencadenarse una miocardiopatía aguda, por lo que se recomienda el uso de tripanocidas.

Para el control endémico de la enfermedad de Chagas se ha insistido en las medidas profilácticas, la ruptura de la cadena de transmisión se logra al destruir los vectores (fumigación con insecticidas) controlando los reservorios

naturales, así como mejorando o eliminando los ranchos campesinos construidos con paredes de barro (bahareque) y techo de paja o palma donde viven los triatomídeos infectados. Es importante resaltar la serología sistemática en las transfusiones sanguíneas.

## REFERENCIAS

- BERN C. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. *JAMA*: 2007; 298: 2171.
- CARRASCO-GUERRA HA, BELLERA-G J, DIPAOLLO A, NAVARRO A, DURÁN D, MOLINA C, PARADA H. Evaluación clínica y factores pronósticos en la miocardiopatía chagásica crónica. *Avances Cardiol*. 1998; 18 (5): 147-152.
- CARRASCO HA, PALACIOS-PRU E, DAGERT DE SCORZA C ET AL. Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: Detection of early miocrdial damage. *Am Heart J*. 1987; 113:716-724.
- DÁVILA DF, DONIS JH, TORRES A, GOTTEBERG CF, RAMONI-PERAZZI P, ARATA DE BELLABARBA G. Beta-adrenergic blockers in chronic systolic heart failure secondary to Chagas´ disease. *Intern J Cardiol*. 2008; 128: 1-4.
- DAVILA DF, DONIS JH, TORRES A, GOTTEBERG CF, RAMONI-PERAZZI P, ARATA DE BELLABARBA G. Beta-adrenergic blockers in chronic systolic heart failure secondary to Chagas´ disease. *Intern J Card*. 2008; 128:1-4.
- INGLESSIS I, CARRASCO-G HA, AÑEZ N, FUENMAYOR C, PARADA H, PACHECO JA Y CARRASCO-V HR. Seguimiento clínico, parasitológico e histopatológico de pacientes chagásicos agudos tratados con benznidazol. *Arch NST Cardiol Méx*. 1998; 68: 405-410.
- NOVOA- MONTERO D. Chagas disease and chronic myocardopathy: An epidemiologic study of four Venezuelan rural communities. Tesis Doctoral. The Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health. Baltimore, 1983. Consejo de Publicaciones de la Universidad de los Andes, Mérida, 1985.
- RASSI A, RASSI A, LITTLE W, ET AL. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 355: 799-808.

RASSI A JR. Chagas disease. *Lancet*. 2010; 375: 1388.

SARTORI AM. Manifestations of Chagas disease (American tripanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Hyg*. 2007; 101:31.

VIOTTI R, VIGLIANO C, LOCOCO B, ET AL. Long term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 724-734.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Dayana Stojakovic S.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de insuficiencia cardiaca crónica (SICC) se refiere a la incapacidad del corazón para mantener el gasto cardiaco acorde con las necesidades metabólicas del organismo o cuando solo puede hacerlo con presiones de llenado muy elevadas, incapacidad esta que se debe a defectos del llenado y/o de la contracción y vaciamiento ventricular. Este síndrome complejo se caracteriza por anormalidades de la función ventricular y de la regulación neurohormonal de manera que se produce intolerancia al ejercicio, retención hidrosalina y reducción de la longevidad. En la actualidad se recomienda usar el término *insuficiencia cardíaca (IC)* en lugar del antiguo “insuficiencia cardíaca congestiva”, ya que no todos los pacientes se presentan con el cuadro predominante de sobrecarga de volumen.

Este síndrome puede deberse a alteraciones del pericardio, miocardio, endocardio, aparato valvular, grandes vasos o incluso, desórdenes metabólicos y la mayoría de los pacientes desarrolla síntomas debido al compromiso del ventrículo izquierdo. Existe un amplio espectro de anormalidades del ventrículo izquierdo que abarca desde los pacientes que cursan con poca alteración del tamaño del mismo y fracción de eyección conservada hasta aquellos con severa dilatación y marcada disminución de esta última. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición gradual de síntomas y signos secundarios a la alteración estructural y funcional del sistema cardiovascular y a la activación progresiva de los mecanismos neuroendocrinos y neurohumorales.

La prevalencia aumenta con la edad ocurre en más del 10% de las personas mayores de 75 años, ocupa el 20% del total de las hospitalizaciones en mayores de 65 años y hasta un 35% de todos los pacientes con diagnóstico de SICC son hospitalizados cada año. La prevalencia varía con la etnia y es un 25% mayor en la raza negra. La

incidencia es 2 veces mayor en sujetos hipertensos que en normotensos, y cinco veces mayor en aquellos que han tenido un infarto del miocardio.

Una vez que han aparecido las manifestaciones de insuficiencia cardiaca, la tasa de mortalidad es de 10%; 22% y 42% a los 30 días, un año y cinco años tras la hospitalización, y la tasa de rehospitalización es de 25% después del primer mes.

Es importante distinguir entre insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica. La *insuficiencia cardíaca sistólica* se caracteriza por una anomalía de la función sistólica ventricular que lleva a un defecto en la expulsión de la sangre con disminución de la fracción de eyección del ventrículo (FEVI) menor o igual a 40%, asociada a una pérdida de la fuerza contráctil del miocardio. La *insuficiencia cardíaca diastólica*, por el contrario, se presenta cuando hay dificultad para el llenado ventricular debido a una alteración de la relajación miocárdica y es más común en mujeres de edad avanzada con historia de HTA, diabetes mellitus, obesidad y fibrilación auricular. Las manifestaciones clínicas pueden ser similares en ambos casos y en muchos pacientes coexisten la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo. Lo anterior determina la importancia de corroborar la función sistólica y diastólica ventricular en todo paciente con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Para eso, la herramienta más útil es la ecocardiografía transtorácica. La FEVI medida por ecocardiografía, ayuda a orientar el tratamiento y permite estimar el pronóstico del paciente. Hay además casos en los que es necesario distinguir entre un SIC agudo y crónico.

**Insuficiencia cardíaca aguda.** Se presenta cuando el corazón es sometido a una sobrecarga rápida que rebasa su capacidad de compensación sin que exista tiempo para que se presenten los síntomas y signos clásicos de IC. El ejemplo típico es el infarto de miocardio extenso, en el cual, la pérdida aguda de los miocitos causa depresión de la función contráctil del ventrículo izquierdo y signos de IC.

**insuficiencia cardíaca crónica.** Es la forma más frecuente de falla cardíaca y su evolución natural permite la aparición de mecanismos compensadores y la presencia de signos y síntomas típicos a los que nos referimos en este capítulo. En presencia de una alteración de la contractilidad miocárdica o una sobrecarga hemodinámica del ventrículo se ponen en marcha tres mecanismos adaptativos:

1. Mecanismo de Frank-Starling, con aumento de la precarga
2. Activación neurohormonal y del sistema nervioso simpático (SNS) con liberación de catecolaminas y neurohormonas capaces de mantener la presión arterial media y la perfusión de órganos vitales
3. Remodelado miocárdico con o sin dilatación de las cámaras cardíacas

La presión arterial sistémica y los líquidos corporales son controlados básicamente por el SNS, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y los péptidos natriuréticos. Estos tres sistemas actúan de manera concertada para mantener la homeostasis corporal de manera que bajo condiciones que provocan una disminución abrupta de los líquidos corporales y/o de la presión arterial, los dos primeros sistemas se activan y el tercero se inactiva para restablecer la normalidad.

La activación neuroendocrina es temprana y selectiva, particularmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. El gasto cardíaco (GC) debe mantenerse gracias a un aumento del volumen diastólico final ventricular (precarga), elevación concomitante de la presión diastólica del VI y aumento de la presión capilar pulmonar con la aparición de disnea.

El SICC se caracteriza por activación generalizada del SNS que conduce a estimulación de la contractilidad, taquicardia, retención de sodio, liberación de renina y vasoconstricción sistémica. Además, se activa el SRAA con aumento de la angiotensina II, endotelinas y vasopresina. La activación del SRAA produce cantidades anormales de angiotensina II que lleva a hipertrofia, fibrosis, apoptosis de los miocitos, marcado aumento de la resistencia periférica y liberación de aldosterona, con la consecuente retención de agua y sodio, elementos que fomentan la fibrosis y el empeoramiento del remodelado. Estos mecanismos son “compensadores” al principio, pero establecen un círculo vicioso que perpetúa el remodelado y la falla cardíaca debido a la ya mencionada vasoconstricción excesiva, incremento de la postcarga, excesiva retención de sal y agua, trastornos electrolíticos y arritmias. La activación de ambos sistemas afecta de manera negativa los vasos sanguíneos, riñones, músculos, médula ósea, pulmones e hígado, lo que conduce a las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome. Los mecanismos inflamatorios también se han incluido en la fisiopatología del SICC, en el cual existe aumento del factor de necrosis tumoral, así como diversas citoquinas (interleuquina 1b, 2, 6), que son capaces de producir hipertrofia de los miocitos, apoptosis, desacoplamiento de los receptores beta del miocardio, remodelación de la matriz extracelular y empeoramiento del remodelado.

La IC puede dividirse en estadios de acuerdo a la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC), clasificación útil para tratar y establecer el pronóstico de la enfermedad.

**ESTADIO A** Factores de riesgo para desarrollar IC, pero sin cardiopatía estructural ni signos o síntomas de IC

**ESTADIO B** Cardiopatía estructural establecida, pero sin signos o síntomas de IC

**ESTADIO C** Cardiopatía estructural acompañada de signos y síntomas (actuales o recientes) de IC

**ESTADIO D** IC refractaria que requiere intervención especializada

Las enfermedades que en nuestro medio representan un factor de riesgo para el SICC son hipertensión arterial esencial (HTA), enfermedad coronaria, cardiopatía chagásica, anomalías de las válvulas cardíacas, diabetes mellitus, obesidad y miocardiopatías dilatadas idiopáticas. Todas ellas tienen un denominador común de carácter estructural y funcional; este mecanismo adaptativo es denominado *proceso de remodelación cardíaca*, por el cual, factores mecánicos, neurohormonales y genéticos alteran forma, tamaño y función cardíaca que lleva a hipertrofia, pérdida de miocitos y fibrosis. Este proceso puede ser desencadenado por un accidente isquémico (infarto), inflamatorio o infeccioso (miocarditis viral o parasitaria). De igual manera, la sobrecarga de volumen, o de presión, dan lugar al proceso de remodelación excéntrica o concéntrica respectivamente. Los pacientes hipertensos que inicialmente tienen remodelado concéntrico pueden evolucionar al remodelado excéntrico. A continuación se describen someramente las causas más frecuentes del SICC.

**Hipertensión arterial sistémica.** La HTA esencial es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca crónica. Generalmente, en los pacientes mayores de 65 años predomina el patrón morfológico de hipertrofia ventricular *concéntrica* (aumento de espesor de la pared ventricular y tamaño normal de las cavidades ventriculares). En estos pacientes, la función ventricular sistólica puede estar conservada pero la diastólica es anormal, de manera que existe un trastorno de relajación ventricular conocida como *insuficiencia cardíaca diastólica*. La incidencia de IC aumenta según la severidad de la HTA, su duración y la edad avanzada. En líneas generales, las manifestaciones de IC avanzada están determinadas por un aumento de la presión diastólica ventricular izquierda y la retención hidrosalina. Debido a estas diferentes características estructurales y funcionales, el paciente hipertenso con manifestaciones de IC debe ser clasificado mediante el estudio ecocardiográfico (Figura 26).

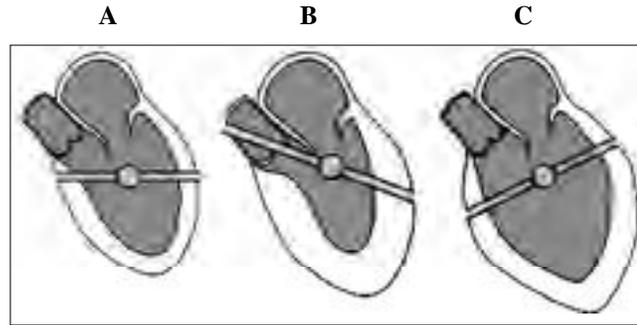


FIGURA 26. ADAPTACIÓN MORFOLÓGICA DEL CORAZÓN A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.

**A** VENTRÍCULO IZQUIERDO CON PAREDES Y CAVIDAD DE TAMAÑO NORMAL. **B** PATRÓN DE HIPERTROFIA VENTRICULAR CONCÉNTRICA, CON PAREDES ENGROSADAS Y CAVIDAD VENTRICULAR DE TAMAÑO NORMAL (*INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTÓLICA*). **C** VENTRÍCULO DE MORFOLOGÍA EXCÉNTRICA CON PAREDES ADELGAZADAS Y CAVIDAD CON TENDENCIA A LA FORMA ESFÉRICA (*INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA*)

**Enfermedad coronaria.** La cardiopatía isquémica es la segunda causa del SICC. La obstrucción aguda o crónica de las coronarias principales afecta la perfusión del miocardio y provoca necrosis y fibrosis. Una lesión de la masa miocárdica mayor del 20% inicia el proceso adaptativo de *remodelación cardiaca*, cuyo resultado final es dilatación de las cavidades ventriculares, adelgazamiento de la pared ventricular, depresión de la función ventricular sistólica y aparición de los síntomas y signos de IC. La cardiopatía isquémica crónica es un ejemplo de disfunción sistólica y diastólica. La primera se produce por la pérdida de miocardio contráctil y la segunda por la sustitución de tejido normal por tejido fibroso con la reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo y su relajación.

**Cardiopatía chagásica.** La cardiopatía chagásica afecta a ambos sexos y aparece en general después de un período de latencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Se caracteriza por tener una evolución lenta y progresiva; aproximadamente el 10-30% de los pacientes afectados (serología positiva para *Trypanosoma cruzi*) puede llegar al SICC. En estos pacientes, la alteración estructural cardiaca es inicialmente localizada (fibrosis segmentaria y aneurisma apical). Por mecanismos aún desconocidos se instala un proceso de remodelación cardiaca gradual, al igual que en otras cardiopatías, que lleva a la dilatación progresiva de las cavidades cardiacas con adelgazamiento de sus paredes y depresión de la función ventricular sistólica (insuficiencia cardiaca sistólica);

además, trombos murales y daño del sistema de conducción (bloqueo de la rama derecha del haz de His, bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda del haz de His o bloqueo auriculoventricular completo). Una vez instalada la IC, la morbimortalidad es mayor cuando se compara con la mortalidad provocada por otras enfermedades cardíacas. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la progresión de la enfermedad cardíaca chagásica hasta la IC y la muerte no difieren de los mecanismos ya descritos para las enfermedades cardíacas no chagásicas (remodelación cardíaca y activación neuroendocrina). Se acepta que los pacientes con IC de etiología chagásica deben ser manejados con las mismas estrategias terapéuticas que los enfermos no chagásicos.

**Enfermedades de las válvulas cardíacas.** Las válvulas cardíacas pueden ser afectadas por procesos degenerativos o inflamatorios. La alteración estructural de la válvula puede limitar su cierre adecuado (insuficiencia) o su apertura (estenosis), lo cual conduce al proceso de remodelación cardíaca antes descrito que puede llevar al compromiso de la función miocárdica (sistólica o diastólica) con la consiguiente aparición de IC. Las valvulopatías caracterizadas por una mayor sobrecarga de presión, como la estenosis aórtica, conducen a un proceso de remodelado e hipertrofia concéntrica y al compromiso precoz de la función diastólica; a medida que la enfermedad progresa, aparece la dilatación de la cavidad ventricular (evolución a patrón excéntrico) con depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Por el contrario, las valvulopatías que cursan fundamentalmente con sobrecarga de volumen, como la insuficiencia aórtica, determinan aparición de hipertrofia excéntrica predominante con dilatación de las cámaras y posterior depresión de la función sistólica ventricular.

**Miocardiopatías dilatadas.** Abarca las enfermedades miocárdicas caracterizadas por dilatación ventricular y disminución de la contractilidad en ausencia de condiciones anormales de carga (HTA o enfermedades valvulares). Su pronóstico es pobre con una mortalidad del 25% durante el primer año y de 50% a los 5 años. Cursa con grados diversos de compromiso de la función sistólica y/o diastólica del VI.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando el paciente ingresa con un cuadro de ICC descompensada pueden estar presentes síntomas y signos de congestión periférica y central por retención hidrosalina con el consiguiente aumento de la presión intraventricular izquierda. La presencia de intolerancia al decúbito supino, la ingurgitación yugular a los 45° y la hipotermia de las extremidades, permiten clasificar al paciente como

*predominantemente congestivo* “húmedo” (presión precapilar pulmonar elevada e hipervolemia) o *predominantemente con hipoperfusión tisular* “seco” (gasto cardiaco bajo). Según la New York Heart Association (NYHA), los pacientes con IC se clasifican en 4 estadios funcionales.

I Sin limitación para la actividad física ordinaria, esta no causa disnea

II Limitación física ligera para la actividad física ordinaria. Cómodo en reposo pero la actividad física normal causa disnea excesiva o fatiga

III Limitación de la actividad física, inferior a la ordinaria. Aun no hay síntomas en reposo

IV Disnea para mínimos esfuerzos. Puede haber síntomas en reposo

Aunque hay relación entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, estos no se relacionan directamente con la función ventricular. Los pacientes pueden encontrarse en estadio III o IV aun teniendo función sistólica del VI casi normal (IC diastólica) o ser bastante oligosintomáticos aun con fracción de eyección muy baja. Los pacientes con síntomas leves siguen teniendo alto riesgo de morir. Las manifestaciones cardinales de ICC se describen a continuación.

*Disnea de esfuerzo.* Esta empeora con el avance de la enfermedad y se presenta cada vez con menores esfuerzos; comúnmente se asocia a hipertensión venocapilar pulmonar, reducción de la capacidad vital, aumento del trabajo respiratorio debido a altas presiones intrapleurales, incremento en la resistencia de la vía aérea y alteraciones de la ventilación-perfusión. Esto se asocia a disminución de la perfusión de los músculos respiratorios que incrementa el trabajo respiratorio y exagera la disnea.

*Ortopnea.* Es la disnea que se presenta en decúbito supino; ocurre bruscamente debido a la disminución del *pool* sanguíneo de las extremidades inferiores y el abdomen, así como al desplazamiento de la sangre al compartimiento intratorácico. Eso ocasiona que el corazón insuficiente no pueda manejar el súbito volumen sanguíneo, se eleve la presión capilar pulmonar, aparezca edema intersticial, disminuya la distensibilidad pulmonar y aparezca la disnea.

*Disnea paroxística nocturna.* Se presenta con el paciente dormido (a diferencia de la ortopnea) con sensación súbita de disnea, ansiedad y agitación, acompañándose usualmente de broncoespasmo debido a congestión bronquial y compresión de la vía aérea por el edema intersticial. Su mecanismo es similar al

de la ortopnea por la expansión del volumen intratorácico, sumado a la depresión del centro respiratorio durante el sueño.

*Reducción de la tolerancia al ejercicio, debilidad y fatiga.* Esto se debe a la disnea *per se* y a la disminución de la perfusión de los músculos (por la disminución del gasto cardíaco), así como al metabolismo anormal del músculo esquelético y consecuencia de la vasodilatación. También puede producirse por excesiva depleción de sodio e hipovolemia.

*Síntomas urinarios.* La nicturia se debe a la actividad y redistribución del flujo sanguíneo renal durante el día, así como a la mayor formación de orina en la noche. En estadios avanzados de la IC puede haber oliguria.

*Síntomas cerebrales:* confusión, ansiedad, insomnio.

*Síntomas debido a falla cardíaca derecha:* hepatomegalia congestiva dolorosa, náuseas y distensión abdominal por congestión esplácnica, gastrointestinal e inadecuada perfusión intestinal.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos del SICC se dividen en dos categorías: los mayores, por tener más especificidad y sensibilidad para el diagnóstico del síndrome, y los menores por estar presentes en otras patologías. Se ha establecido que dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, permiten con razonable certeza llegar al diagnóstico del síndrome (Tabla 113).

TABLA 113. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FRAMINGHAM DEL SICC

Criterios mayores	Criterios menores
Disnea paroxística nocturna	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Tos nocturna
Tercer ruido cardíaco	Taquicardia sinusal (mayor de 120 pm)
Ingurgitación yugular	Edema periférico
Reflujo hepatoyugular positivo	Hepatomegalia
Estertores crepitantes bilaterales	Derrame pleural
Disminución > de 4,5 Kg de peso en 5 días con el tratamiento	Disminución de la capacidad vital en más de 1/3 del máximo
PVC mayor de 16 cm H <sub>2</sub> O	
Péptido cerebral natriurético superior a 100 pg/ml	

## TRATAMIENTO

La historia natural del paciente con el SICC es la recurrencia o agravamiento de los síntomas congestivos por causas multifactoriales: no adherencia al tratamiento, arritmias cardíacas, infarto del miocardio, infecciones respiratorias y comorbilidades. Estas descompensaciones aumentan la morbimortalidad en los tres meses posteriores al egreso hospitalario, la ocupación de camas y el incremento de costos por tratamiento. Los objetivos de la terapia son aliviar de los síntomas, evitar el reingreso hospitalario y mejorar la calidad de vida y la supervivencia. En la actualidad se recomienda el tratamiento farmacológico del SICC según el estadio en que se encuentre el paciente. En el estadio A, la conducta consiste en controlar los factores de riesgo que pueden causar el daño cardíaco. En el B, la terapéutica está dirigida a preservar la función ventricular sistólica, disminuir el proceso de remodelación cardíaca y reducir la morbimortalidad, para cuyo fin se utilizan los betabloqueadores, los IECAS o ARA II, cuya administración simultánea y progresiva tiene efecto sinérgico.

Todos los pacientes (sin contraindicaciones absolutas) con disminución de la fracción de eyección del VI deben recibir betabloqueadores y IECAS (tengan o no antecedentes de cardiopatía isquémica) debido a que dichos fármacos disminuyen la morbimortalidad y enlentecen el proceso de remodelado. Para los estadios C y D con síntomas congestivos periféricos y centrales, a los medicamentos ya mencionados se agregan digitálicos y diuréticos (de asa y antagonistas de la aldosterona), y en casos especiales, vasodilatadores directos (Tabla 114).

**Betabloqueadores.** Estos medicamentos contrarrestan la activación neuroendocrina y disminuyen la activación del SNS, con lo cual se logra disminuir la morbimortalidad, reducir la frecuencia de arritmias ventriculares potencialmente letales y la incidencia de muerte súbita mejorando la calidad de vida de los pacientes con IC. Se usan los betabloqueadores selectivos como el metoprolol y los de tercera generación de liberación sostenida (bisoprolol, carvedilol y nebivolol). Siempre se debe comenzar con dosis mínimas, con una titulación cautelosa y ascendente hasta alcanzar las dosis máximas toleradas por el paciente. Pueden comenzarse incluso en el enfermo hospitalizado.

**IECAS.** Disminuyen la activación neuroendocrina y los niveles neurohormonales; reducen los efectos deletéreos de la angiotensina II y del SRAA, lo cual favorece la acción vasodilatadora de las bradiquininas. Han demostrado

disminuir la morbimortalidad, mejorar los síntomas, el desempeño cardíaco e incluso revertir el remodelado. Constituyen, junto a los betabloqueadores, la terapia de primera línea en el tratamiento del SICC.

**ARA II.** Representan una estrategia cuando hay intolerancia a los IECAS y se acepta su uso para disminuir la morbimortalidad del paciente hipertenso que desarrolla el SICC, aunque no representan la terapia de primera línea. Han demostrado reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones. Se han empleado con éxito valsartán, candesartán y losartán.

**Antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona).** Disminuyen los efectos deletéreos de la aldosterona y por tanto la activación neurohormonal (fibrosis y empeoramiento del remodelado). Han demostrado disminuir la morbimortalidad y están recomendados para los pacientes con IC en estadio II a IV de la NYHA con FEVI menor de 40%; usualmente se combinan con IECA y betabloqueadores. Debe vigilarse la creatinina y el potasio sérico, ya que están contraindicados si la creatinina está por encima de 2,5 mg/dl y el K sobre 5 mEq/L.

**Digitálicos.** Tiene una acción inotrópica positiva debida a la interferencia con la acción de la *Na/K ATPasa* y el acúmulo de calcio en la maquinaria contráctil; además, acción vagotónica y simpaticolítica. A dosis terapéuticas produce enlentecimiento de la conducción a nivel del nodo auriculoventricular y disminución del automatismo de los miocitos auriculares. La digoxina tiene una acción benéfica sobre la función ventricular y la activación neurohormonal, por lo que disminuye las hospitalizaciones por IC y mejora la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio. Se usa cuando la FEVI es menor de 40% y el paciente está en ritmo sinusal. En la IC con fibrilación auricular puede usarse para controlar la respuesta ventricular como terapia añadida a los betabloqueadores o cuando estos no se toleren. Actualmente no está aprobada la tradicional dosis de carga y deben monitorizarse los niveles terapéuticos para evitar la toxicidad, sobre todo en los pacientes susceptibles (ancianos, enfermos renales, alteraciones electrolíticas y endocrinas).

**Diuréticos.** Es el tratamiento fundamental para pacientes hipervolémicos porque disminuyen los líquidos corporales; sin embargo, deben usarse con cautela porque han incrementado la mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días del egreso. Deben usarse las dosis justas que permitan resolución de los signos de retención hidrosalina, evitar las dosis excesivas que pueden

conducir a hipotensión, azoemia, depleción de potasio y magnesio, factores que aumentan el riesgo de arritmias ventriculares y muerte. Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida) como terapia de mantenimiento deben tener por objeto fundamental mantener un peso seco estable, es decir, que desaparezcan los signos de congestión y retención hidrosalina, así como que se alcance el estado de euvolemia con la mínima dosis posible.

**Vasodilatadores directos.** Al reducir la precarga y postcarga, estos logran aumentar el gasto cardíaco y reducir las presiones de llenado ventricular. Los nitratos son vasodilatadores venosos predominantes con acción vasodilatadora coronaria y sobre las arterias epicárdicas, por lo que mejoran la función sistólica, diastólica y reducen el consumo de oxígeno. Esto los hace útiles en el manejo de la isquemia miocárdica. La hidralazina es un vasodilatador arterial que produce disminución de la poscarga, aunque puede producir activación simpática refleja. La combinación de dinitrato de isosorbide e hidralacina solo está justificada en pacientes de raza negra que persisten sintomáticos (NYHA III o IV) a pesar de recibir IECA, betabloqueadores y antagonistas de la aldosterona, o cuando no se puedan administrar IECAS o ARA II por intolerancia, hipotensión arterial severa o insuficiencia renal. De manera que en la actualidad no está justificada esta combinación en pacientes que toleren los IECA/ARA2, tampoco sustituyen a los fármacos que modifican la activación neurohormonal debido a que no disminuyen la morbimortalidad y su uso se acompaña de alta incidencia de efectos adversos. Su prescripción ha disminuido por el advenimiento de nuevas drogas con excelente nivel de evidencia.

**Ivabradina.** Inhibe el *canal If* del nodo sinusal y su único efecto es disminuir la frecuencia cardíaca en pacientes con ritmo sinusal. Se ha estudiado en pacientes con FEVI menor de 35%, con terapia clásica para IC (diuréticos, IECA, betabloqueador, digoxina y antagonista de aldosterona) y que persisten con FC mayor de 70 pm. Reduce las hospitalizaciones por IC, mejora la función del VI y la calidad de vida. Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC en este contexto o en pacientes que no puedan tolerar un betabloqueador, pero que reciban IECA y antialdosterona. Solo está aprobado su uso por la Sociedad Europea de Cardiología.

Para la *insuficiencia cardíaca diastólica* no existe tratamiento que haya demostrado de manera convincente la disminución de la morbimortalidad en los pacientes con FEVI conservada. Se utilizan los diuréticos de la misma forma para aliviar los síntomas de retención hidrosalina, el edema y la disnea.

El tratamiento de la enfermedad de base mejora el pronóstico y disminuye las hospitalizaciones (HTA, isquemia cardíaca con revascularización y el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular). Debe hacerse según las recomendaciones del manejo de cada patología y puede considerarse el uso de ARA II.

TABLA 114. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Medicamento	Dosis inicial mg	Número de dosis diarias	Dosis máxima mg
<b>BETABLOQUEADORES</b>			
Carvedilol	3.125	2	50-100
Bisoprolol	1.25	1	10
Nevibolol	1.25	1	10
Metoprolol	12.5-25	1	200
<b>INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)</b>			
Captopril	6,25 - 50	2-3	150
Enalapril	2,5 a 20	2	40
Lisinopril	2.5-5.0	1	20-40
Ramipril	2.5	1-2	10
Trandolapril	1	1	4
Perindopril	2	1	8-16
Quinapril	5-20	2	40
<b>BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES PARA LA ANGIOTENSINA II (ARA II)</b>			
Valsartan	40-160	2	320
Candesantan	4	1	32
Losartan	50	1 -2	150

DIGITÁLICOS			
Digoxina	0,125-0,25 mg VO ( la dosis de 0,125 mg se reserva para mayores de 70 años, con empeoramiento de la función renal o bajo índice de masa corporal)	1	0,25
DIURÉTICOS			
Furosemida	20-40 VO o EV	3-4	240
Bumetanida	0,5-1 VO o EV	1-2	10
Espironolactona	12,5-25	1	25-50
Eplerenona	25 mg	1	50
VASODILATADORES ORALES			
Hidralazina	37.5	3	225
Dinitrato de isosorbide	20	3	120

#### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA ICC:

#### TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

En un tercio de los pacientes con ICC, a medida que avanza la enfermedad, el complejo QRS se ensancha, lo cual ensombrece el pronóstico. Los trastornos de conducción, especialmente el bloqueo de la rama izquierda y la disincronía auriculoventricular, aumentan en pacientes con ICC moderada a severa. Estos trastornos de conducción provocan disincronía o “contracción no coordinada” intraventricular (la pared lateral del ventrículo izquierdo se activa tardíamente respecto al septum) e interventricular (la contracción ventricular derecha se produce antes que la izquierda). Esta disincronía hace que se reduzca la fracción de eyección, disminuya la eficiencia mecánico-energética y aparezca disfunción valvular mitral.

Con la terapia de resincronización cardíaca (TRC) se intentan compensar estas alteraciones mediante la estimulación con electrodos en la aurícula derecha, ventrículo derecho y pared lateral del VI. Esto permite la programación de un adecuado intervalo auriculoventricular y la estimulación biventricular, la cual mejora la función contráctil, disminuye la regurgitación mitral secundaria y el remodelado ventricular, factores que optiman la FEVI, aumentan la presión arterial y permiten ajustar las dosis de los fármacos con acción sobre la activación neurohormonal. En pacientes con ICC clase funcional III/IV de la NYHA, FEVI menor de 35%, persistencia de los síntomas y QRS anchos, reduce la tasa de rehospitalización por ICC en un 30% y la mortalidad por todas las causas hasta 35%; además, hay mejoría de la capacidad funcional, aumento de la distancia caminada y del consumo pico de oxígeno.

Las indicaciones actuales de la TRC es en pacientes con ICC clase funcional II-IV de la NYA, con ritmo sinusal, que persistan sintomáticos, con una FEVI menor de 35%, bloqueo de rama izquierda del haz de His y un QRS mayor de 150 milisegundos.

## REFERENCIAS

- ACCF/AHA. Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16): e147-239.
- BEKHEIRNIA MR, SCHRIER RW. Pathophysiology of water and sodium retention in edematous states with normal kidney function. *Am J Med* 2006; 119: S11-S16.
- BONOW RO, CARABELLO BA, CHATTERJEE K ET AL. Journal of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am College Card.* 2008; 52:e1-142.
- BRAUNWALD E, ZIPES D, LIBBY P. HEART DISEASE. A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Saunders, 2005. 7ª edición. Vol 1: 503-590/ Vol 2: 1789-1792.
- COMITTE AND INVESTIGATORS. Clinical presentation, management and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 76-84.
- DÁVILA DF, NUÑEZ TJ, ODREMAN R, DE DÁVILA CA. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *Intern J Card.* 2005; 101:343-346.

- DAVILA DF, DONIS JH, ODREMAN R, GONZALEZ M. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment. *Intern J Card.* 2007; 124:134-138.
- FONAROW GC, ABRAHAM WT, ALBERT NM., ET AL., Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:190-9.
- GOLDMAN L, AUSIELLO D. Cecil Medicine. Section VIII: Cardiovascular Disease. Saunders Elsevier. 2008. 345-371.
- GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65 (10): 938. e1-e59.
- KONISHI M, MAEJIMA Y, INAGAKI H, Clinical characteristics of acute decompensated heart failure with rapid onset symptoms. *J Card Fail.* 2009; 15: 300-304.
- McMURRAY JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010; 362: 228-338.
- PASCUAL D, SERRANO J ET ALL. Manual de Insuficiencia Cardíaca. Diagnóstico y tratamiento de una patología en expansión. ETIC. 2004. 1-64, 119-221, 257-275.
- SENIORS INVESTIGATORS. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Card.* 2009; 53: 2150.
- ZILE MR, BENNET TD, SUTTON MST, CHO YK Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure. *Circulation.* 2008; 118:2:1433-1441.



## FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

J. Agustín Caraballo S.

### INTRODUCCIÓN

La fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria no supurativa y aséptica que ocurre como una complicación tardía (3 a 6 semanas) después de una infección faríngea por *Streptococcus pyogenes*, *único representante* -hemolítico del grupo A. Solo un 3% de los pacientes con amigdalofaringitis por este germen desarrolla fiebre reumática por predisposición genética (presencia de alelos del HLA, aumento sérico de lecitina fijadora de *manosa* y un aloantígeno presente en los linfocitos B). Curiosamente, la enfermedad no se describe en infecciones cutáneas por estreptococos, de manera que son consideradas cepas no reumatógenicas. La incidencia anual en países en vías de desarrollo es de 150 casos por 100.000 habitantes, y en los desarrollados < de 1 por 100.000. La incidencia de la fiebre reumática está relacionada con los factores que incrementan la posibilidad de faringitis por cepas estreptocócicas muy virulentas, sobre una susceptibilidad genética, edad joven, mayor altitud y humedad, hacinamiento y condiciones socioeconómicas precarias.

En vista de no encontrarse gérmenes en los sitios afectados por la fiebre reumática, se supone que la patogenia es por un mecanismo autoinmune que lesiona las válvulas producto de la reacción cruzada entre epítopes del microorganismo y tejidos del huésped. La similitud antigénica entre las moléculas de la proteína M de la pared celular y la glucosamina del carbohidrato de *Streptococcus pyogenes* (epítopes) y ciertas moléculas del ser humano (tropomiosina, actina, queratina), origina *anticuerpos cruzados* que se fijan en el endotelio de las válvulas cardíacas permitiendo la entrada de las células T CD4+ con la consiguiente valvulitis.

La importancia de la fiebre reumática radica en el compromiso cardíaco; en la etapa aguda puede ser mortal por insuficiencia cardíaca o taponamiento cardíaco,

y en la crónica por la temida incapacidad residual por deformación y cicatrización de las válvulas, que da origen a la llamada *cardiopatía o valvulopatía reumática*, superada solo por la cardiopatía isquémica e hipertensiva. En los países en desarrollo, la cardiopatía reumática ocupa el 60% de las enfermedades cardiovasculares.

La fiebre reumática ataca frecuentemente entre los 5 y 15 años de edad, aunque se ve hasta los 40 y puede recurrir como consecuencia de nuevos brotes de infección por *Streptococcus pyogenes*. La recurrencia es del 10 al 50%, sobre todo en los primeros 5 años después del primer episodio y en los que han quedado con secuelas de valvulopatía reumática.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro amigdalofaríngeo puede ser o no sintomático, y ocurre varios días o semanas antes de aparecer las primeras manifestaciones de la fiebre reumática y 45 a 74% de estos no refiere historia de faringitis. En la enfermedad se describen los denominados criterios mayores de Jones, que incluyen artritis migratoria, carditis, corea de Sydenham, eritema marginal y nódulos subcutáneos. Los signos menores son fiebre, artralgiás, dolor abdominal, epistaxis, historia de fiebre reumática previa, cardiopatía reumática, fiebre escarlatina y ciertos exámenes paraclínicos como la prolongación del intervalo PR en el ECG, aumento de la VSG y proteína C reactiva, título elevado de antiestreptolisinas, cultivo faríngeo positivo para *Streptococcus pyogenes*, leucocitosis, anemia y elevación de las globulinas. Dos manifestaciones mayores o una mayor y dos menores indican alta probabilidad de fiebre reumática. El 75% de las manifestaciones de la fiebre reumática ceden antes de las 6 semanas y el 90% antes de los 3 meses. El 5% permanece más de 6 meses e incluyen variedades graves y rebeldes de carditis reumática o corea de Sydenham prolongada. La fiebre reumática se confunde frecuentemente con otras enfermedades que se pueden iniciar con poliartritis aguda como la artritis reactiva, gonocócica y reumatoide juvenil.

**Artritis migratoria aguda.** Ocurre en un 80% de los pacientes y el comienzo suele ser brusco, pero a veces insidioso. Cursa con fiebre moderada; no es raro que solo exista una febrícula con epistaxis. Usualmente afecta las grandes articulaciones de las extremidades y puede ser o no simétrica. Se inicia en las rodillas y puede seguir el orden siguiente: tobillos, codos, muñecas, caderas, pies, hombros y manos. Es raro el compromiso esternoclavicular, temporomaxilar y columna vertebral. Generalmente compromete dos articulaciones y es migratoria,

es decir, que el compromiso inflamatorio desaparece casi por completo para aparecer a los días en otra articulación. La inflamación simultánea de varias articulaciones (no migratoria) es rara y orienta más bien a una artritis reactiva postestreptocócica, que obviamente no es considerada fiebre reumática. Las articulaciones pueden presentar desde discretos signos de inflamación con edema, dolor y calor, hasta una inflamación severa con derrame, pero no deja secuelas, de ahí el dicho “lame las articulaciones y muerde el corazón”.

**Carditis reumática.** Es más frecuente en el primer ataque y en personas jóvenes, predomina en mujeres con relación 2:1. Es la manifestación más temible de la fiebre reumática y ocurre en el 50% de los pacientes; en una gran mayoría puede pasar desapercibida y el daño valvular solo se detecta con el ecocardiograma. La severidad puede oscilar desde un proceso asintomático hasta un cuadro de curso fatal. Aunque puede afectar todas las capas del corazón (pancarditis reumática), básicamente compromete el endocardio valvular, en el que se produce una valvulitis verrugosa con edema y deformidad de la válvula. La adhesión de las comisuras valvulares y cuerdas tendinosas conduce a grados variables de insuficiencia o estenosis. El orden del compromiso valvular es mitral, aórtico, tricúspide y raras veces pulmonar. La estenosis mitral es más frecuente en el sexo femenino y la insuficiencia aórtica en el masculino.

La carditis reumática puede cursar con palpitaciones, dolor precordial y disnea si se complica con insuficiencia cardíaca. Histológicamente se produce degeneración fibrinoide del miocardio con la presencia de granulomas denominados *cuerpos de Aschoff*. En casos leves se produce taquicardia en ausencia de fiebre. En presentaciones severas, signos de insuficiencia cardíaca global con cardiomegalia y un primer ruido disminuido debido al bloqueo AV de primer grado. El soplo más frecuente durante la etapa aguda es el clásico de regurgitación mitral, generalmente holosistólico. También puede oírse el soplo mesodiastólico de Carey-Coombs por estenosis relativa de la válvula mitral, relacionada con la cámara ventricular dilatada y el gran flujo de sangre que pasa de la aurícula al ventrículo izquierdo. En esta etapa, el soplo menos frecuente es el de la insuficiencia aórtica. La estenosis mitral y aórtica son por lo general manifestaciones tardías de lesión valvular que aparecen meses o años después de la crisis inicial o de ataques repetidos. La pericarditis se puede evidenciar por dolor precordial y frote pericárdico con derrame serofibrinoso. Pocas veces produce taponamiento cardíaco de evolución fatal.

**Corea de Sydenham.** Llamada “mal de San Vito”, es más frecuente en el sexo femenino y se debe al compromiso del núcleo caudado del cerebro. Suele ser de evolución progresiva, aunque a veces es una manifestación tardía (hasta meses) de la fiebre reumática. Se observan muecas, movimientos involuntarios bruscos de predominio proximal, no intencionales, en manos y pies. Desaparecen con el sueño y se exacerbaban con la ansiedad. Se acompaña frecuentemente de inestabilidad emocional, nerviosismo, agitación y debilidad muscular, que a veces simula una parálisis muscular.

**Nódulos subcutáneos.** Se observan en un 5% de los pacientes y aparecen a 2 a 3 semanas de iniciada la enfermedad. Son nódulos móviles, duros, indoloros, de 0.5-2 cm de diámetro, que se localizan en las superficies extensoras de las articulaciones de las muñecas o codos y tendones de manos y pies, bordes de la rótula y parte posterior del cuero cabelludo.

**Eritema marginado.** Se presenta en < de 5% de estos pacientes. Por lo general ocurre en las primeras etapas de la fiebre reumática; a veces persiste o reincide más tarde, aun después de haber desaparecido las demás manifestaciones de la enfermedad. Es un exantema serpiginoso, ligeramente elevado, de 1 a 3 cm de extensión, se borra a la presión, no pruriginoso, rojo débil o pálido. Se distribuye en el tronco y parte proximal de las extremidades, pero nunca en la cara.

## DIAGNÓSTICO

Los exámenes paraclínicos empleados en el diagnóstico de la fiebre reumática son los siguientes:

**Pruebas generales.** Aislamiento y cultivo del *Streptococcus -hemolítico* del grupo A, aumento de la VSG, proteína C reactiva y fórmula blanca. El electrocardiograma revela prolongación del espacio PR como expresión de bloqueo de primer grado, extrasístoles ventriculares y bigeminismo. El ecocardiograma detecta soplos mitrales y aórticos no audibles clínicamente hasta en un 50% de los pacientes; es muy importante el seguimiento de estos pacientes al mes y cada 3 meses para detectar el compromiso valvular permanente.

**Títulos de antiestreptolisinas (ASLO).** Evidencia la infección estreptocócica en un 80% de los pacientes. Se considera positivo si es mayor de 250 U Todd en el adulto, sobre todo cuando se producen títulos crecientes a las 2 y 4 semanas. Si la infección estreptocócica ha ocurrido varias semanas antes, es posible encontrar los títulos normales. Puede elevarse en la artritis reumatoide e inclusive en niños normales

**Otros anticuerpos.** Existen otros anticuerpos que evidencian infección estreptocócica son costosos y de difícil determinación, como la *antihialuronidasa* (AH), *antidesoxirribonucleasa B (anti-DNasaB)*, *antiestreptoquinasa* (ASK) y la *antiestreptozima* (ASTZ).

## TRATAMIENTO

Cuando existe el antecedente de fiebre reumática o escarlatina, para evitar recidivas clínicas o bacteriológicas se usa la penicilina G benzatínica. Como alternativa se emplea la eritromicina o un preparado sulfamídico como el sulfisoxasol. Si el primer brote de fiebre reumática se presenta en la infancia, se administra hasta los 18 años, y si ocurre después de los 18 años se emplea por 5 años; sin embargo, es importante resaltar que cuando las condiciones socioeconómicas y los hábitos higiénico-dietéticos del paciente son deplorables, algunos autores recomiendan la profilaxis hasta los 35 años de edad. Los ataques primarios o secundarios de la fiebre reumática pueden ser evitados con el tratamiento oportuno o prevención de la infección estreptocócica con antibióticos. La conducta terapéutica depende del cuadro clínico.

## FIEBRE REUMÁTICA SIN CARDITIS

1. Reposo relativo hasta que desaparezcan los signos de inflamación articular
2. AINES: aspirina de 4 a 8 g/VO/día, según la tolerancia, repartida cada 6 horas, hasta por 4 semanas; se ha usado el naproxeno, 10 a 20 mg/Kg/VO al día
3. Tratamiento para erradicar *Streptococcus pyogenes*: penicilina G benzatínica, 1.200.000 U IM STAT o penicilina V, 250 mg BID o amoxicilina, 1g VO OD, ambas por 10 días; cefpodoxima por 5 días. Para alérgicos a la penicilina, la eritromicina, 500 mg VO BID por 10 días. (ver infecciones por estreptococos, para el tratamiento de amigdalofarigitis aguda).

## FIEBRE REUMÁTICA CON CARDITIS

1. Las mismas medidas anteriores
2. En caso de que la carditis no ceda con los AINES se emplea la prednisona de 1 a 2 mg/Kg/día VO por 10 días; en pacientes graves puede prolongarse por

21 días y disminuirlos progresivamente hasta omitirlos, y aunque mejoran las manifestaciones agudas de la carditis, particularmente la insuficiencia cardíaca, no previenen el desarrollo de la enfermedad valvular reumática. En situaciones severas se recomiendan bolus de metilprednisolona

3. Digitálicos, diuréticos y reposo en cama en caso de insuficiencia cardíaca

### FIEBRE REUMÁTICA CON COREA DE SYDENHAM

1. Las medidas usadas para la FR sin carditis
2. Carbamazepina, 200 mg VO BID o valproato, 250 VO BID. Estos medicamentos se pueden aumentar progresivamente hasta controlar los movimientos y por un período de 2 a 3 semanas
3. Inmunoglobulina endovenosa en casos de corea grave

**Profilaxis secundaria.** Se usa después del primer brote en forma continua por 5 años o hasta los 21 años de edad. En caso de que la fiebre reumática ocurra después de los 21 años se debe indicar por los menos 5 años; sin embargo, cuando las condiciones socioeconómicas y hábitos higiénico-dietéticos del paciente son desfavorables, algunos autores recomiendan la profilaxis hasta los 35 años de edad. Si hubo carditis, según la *American Heart Association*, se usa por 10 años o hasta los 40 años de edad, y si hubo daño valvular o cirugía de válvula, la profilaxis debe ser indefinida. Penicilina G benzatínica: 1.200.000 U IM cada 3 a 4 semanas según las condiciones socioeconómicas, y si el paciente es de alto riesgo, cada 2 a 3 semanas. Como alternativas se usan medicamentos por vía oral continuamente, aunque no han demostrado ser mejores que la penicilina benzatínica, como la penicilina V, 250 mg VO BID o la eritromicina, 250 mg VO BID.

### REFERENCIAS

- BEGGS S, PETERSON G & TOMPSON A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report of the 2<sup>nd</sup> meeting of World Health Organization's Subcommittee of the Expert Committee of the selection and use of essential medicines. Geneva, september, 2008.

- 
- GARCÍA-MÜLLER MR: Fiebre Reumática. Endocarditis infecciosa y pericarditis. Universidad de Los Andes. Consejo de Publicaciones. Mérida-Venezuela, 1996.
- KOTBY A. Rheumatic fever in the new millennium. *Pediatrics* 2008; 121: S95.
- MIYAKE CH Y, GAUVREAU K, TANI LL Y ET AL. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007; 120: 503-508
- NATIONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA: Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Australia: Complete Evidence-Based Review and Guideline. Melbourne, National Heart Foundation of Australia, 2006.
- PAAR JA, ET AL. Prevalence of rheumatic heart disease in children and young adults in Nicaragua. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 1809.
- STEER AC, CARAPETIS JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in indigenous populations. *Pediatric Clin N Am.* 2009; 56: 1401.



## ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Marisol Sandoval de Mora

### INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa es una enfermedad causada por la proliferación de microorganismos en la superficie endotelial del corazón, frecuentemente afecta una o varias válvulas y ocasionalmente el endocardio mural, tabique o cuerdas tendinosas. El daño característico, *la vegetación*, está compuesta por un conglomerado de plaquetas, fibrina, microorganismos y células inflamatorias. Un proceso similar puede involucrar fístulas arteriovenosas, *ductus arteriosus* persistente o coartación de la aorta. Puede ser causada por cualquier microorganismo (bacterias, hongos, *Chlamydias*, *Rickettsias*, *Mycoplasma*), pero la gran mayoría de los casos es debida a estreptococo y estafilococo. El primero ataca mayormente válvulas previamente lesionadas y tiene una evolución subaguda; por el contrario, el segundo, particularmente el *Staphylococcus aureus*, germen más virulento, compromete válvulas sanas (nativa) desarrollándose una endocarditis de curso agudo y fulminante.

El daño inicial del endocardio se produce por la turbulencia del flujo sanguíneo generada a través de lesiones estenóticas o insuficientes o a través de una comunicación anormal entre la circulación sistémica y pulmonar; también se explica por el efecto *Venturi* creado en las zonas vecinas de baja presión, así como también a la presencia de catéteres o material protésico intracardiaco. En el endotelio dañado se depositan plaquetas, fibrina y hematíes, dando así origen a una endocarditis trombótica abacteriana (vegetación estéril), susceptible de colonización durante episodios de bacteriemias transitorias, principalmente por gérmenes con gran afinidad por el endotelio. Por ejemplo, aquellos con receptores de fibronectina para la superficie de la lesión fibrinoplaquetaria, como los estreptococos bucales los que producen sustancia mucoide (*S. aureus*), dextrano (*S. viridans*) y adhesina de superficie tipo FimA (*S. viridans* y enterococo). Las

bacterias, dentro de esa malla fibrinoplaquetaria, quedan protegidas del sistema inmune del huésped, se multiplican libremente y producen una bacteriemia continua que genera antigenemia persistente con respuesta inmunológica de variada localización. Además, las vegetaciones pueden desprenderse y causar obstrucción arterial con isquemia e infartos, por ser masas friables y móviles.

No siempre se logra identificar la puerta de entrada del germen; sin embargo, la mayoría es producto de bacteriemias que se producen durante actividades ordinarias (cepillado dental, evacuaciones) o como consecuencia de procedimientos odontológicos que generan bacteriemias, usualmente por *Streptococcus viridans*. Por otra parte, la instrumentación gastrointestinal y genitourinaria desencadena bacteriemias por *estreptococos* del grupo D, como *S. bovis* y los enterococos, como *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. durans* y *S. avium* y, con menos frecuencia, gérmenes gramnegativos, en particular *Enterobacter aerogenes* y *E. coli*. Finalmente, las afecciones cutáneas, el uso de catéteres intravenosos y el cateterismo cardíaco son causas importantes de endocarditis bacteriana aguda por *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*. En líneas generales, los gérmenes más frecuentemente aislados en la endocarditis infecciosa son, en orden decreciente, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, *Enterococcus*, *Staphylococcus (aureus y epidermidis)*, el grupo de los gramnegativos HACEK de crecimiento lento y difícil (*Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente conocido como *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), gérmenes gramnegativos y los hongos. El 60% de la endocarditis bacteriana subaguda es causado por el grupo de *Streptococcus viridans*, mientras que *Staphylococcus epidermidis* es frecuente en pacientes con prótesis valvulares.

Las válvulas más comprometidas son mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar; sin embargo, en drogadictos es muy común la endocarditis del lado derecho del corazón por *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* y *Candida albicans*. Los pacientes actualmente considerados de más alto riesgo son los portadores de prótesis valvulares, endocarditis infecciosa previa, dispositivos intracardiacos y cardiopatía congénita cianógena (no reparada). Les siguen en frecuencia los que tienen algún tipo de valvulopatía (válvula aórtica bicúspide, prolapso válvula mitral, reumática), persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular, coartación de la aorta, marcapasos definitivos, drogadictos y el síndrome de Marfan (cuando cursa con insuficiencia de la válvula aórtica). También se incluyen, pacientes en hemodiálisis y comorbilidades

(diabetes mellitus e infección por virus de la inmunodeficiencia adquirida); de manera que un porcentaje apreciable de casos son de adquisición nosocomial.

La endocarditis bacteriana aguda afecta válvulas indemnes, a menudo la aórtica y tricuspídea, particularmente en drogadictos y pacientes con catéteres endovenosos. El germen usualmente involucrado es *Staphylococcus aureus*; sin embargo, cualquier infección a distancia puede hacer siembras en válvulas sanas. Por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *estreptococos* del grupo A, *Neisseria (meningitidis y gonorrhoeae)*, *Pseudomonas*, *Salmonellas*, hongos (*Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* y *Aspergillus*), *Brucellas* y *Listeria monocytogenes*.

Los microorganismos causales de endocarditis de válvula protésica dependen de si es temprana (<2 meses después de la implantación) o tardía (> 2 meses). Sin embargo, en caso de que el germen causal sea estafilococo coagulasa-negativa, el punto de división debe ser de 12 meses. La de tipo temprano se debe a gérmenes intrahospitalarios, especialmente *Staphylococcus epidermidis* y, la tardía a gérmenes adquiridos en la comunidad, por tanto, son parecidos a los de la infección de válvula natural.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La endocarditis infecciosa se presenta frecuentemente como un síndrome febril prolongado con soplos cardíacos, embolias, anemia normocítica normocrómica y esplenomegalia. Puede ocurrir a cualquier edad, pero hoy día es más común en adultos mayores (promedio de 50 años), sobre todo en aquellos lugares donde ha habido una reducción significativa de la cardiopatía reumática. La relación paciente masculino/femenino es aproximadamente de 3:1. Clásicamente se describe la forma clínica aguda y la subaguda.

**Endocarditis infecciosa aguda.** Se inicia de manera abrupta, es de evolución rápida (días a semanas), cursa con fiebre elevada, dolor lumbar severo, soplos notables, signos de insuficiencia cardíaca fulminante y embolias. Por lo general es precedida por una infección supurativa a distancia, frecuentemente por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus pneumoniae*.

**Endocarditis infecciosa subaguda.** Frecuentemente no se precisa la fecha de inicio y la evolución es insidiosa, gradual e indolente (semanas a meses). Usualmente existe el antecedente de una lesión valvular previa y de procedimientos invasivos generadores de bacteriemia. El germen causal en la

mayoría de los casos es *Streptococcus viridans*, y las manifestaciones clínicas más destacados son:

*Manifestaciones inespecíficas:* anorexia, pérdida de peso, debilidad, fatiga, fiebre vespertina, diaforesis nocturna, hematuria, lumbalgia, mialgias, artralgias y alteraciones mentales.

*Manifestaciones cardíacas:* soplos cardíacos nuevos o cambiantes con características auscultatorias de regurgitación; se presentan en un 85% de los pacientes en el curso de la enfermedad. Puede ocurrir también insuficiencia cardíaca izquierda o derecha, en un 30% a 40% de los pacientes.

*Manifestaciones extracardíacas.* Clásicamente descritas en la endocarditis bacteriana subaguda, actualmente no se ven con la frecuencia del pasado, lo cual se explica en parte por el uso precoz de antibióticos. Los hallazgos más frecuentes son hepatoesplenomegalia dolorosa y manifestaciones periféricas que se han relacionado con microembolias y fenómenos vasculíticos como petequias cutáneomucosas; hemorragias en astilla en lecho ungueal; manchas de Roth (hemorragias en llama con centro pálido, en el fondo de ojo); nódulos de Osler (pápulas subcutáneas dolorosas, purpúricas o eritematosas, en pulpejos de dedos, manos y pies) y finalmente, las manchas de Janeway (lesiones máculopapulares subcutáneas, eritematosas no dolorosas que pueden ulcerarse, y que están ubicadas en las regiones tenar, hipotenar y en yema de dedos).

Las complicaciones observadas en la endocarditis infecciosa son las siguientes:

*Embolias.* Constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la endocarditis infecciosa. Puede observarse embolia pulmonar (endocarditis de las válvulas tricúspide y pulmonar) o embolia sistémica (endocarditis izquierda), hemiplejías, amaurosis, infartos (mesentérico, renal, esplénico y de miembros inferiores), abscesos esplénicos y meningoencefalitis.

*Complicaciones cardíacas.* Ocurren alteraciones inherentes al aparato valvular como ruptura de las cuerdas tendinosas con insuficiencia mitral, oclusión valvular por grandes vegetaciones y erosión del anillo aórtico con insuficiencia de la válvula, que lleva a falla cardíaca fulminante. Es posible encontrar arritmias cardíacas por isquemia o abscesos miocárdicos, aneurismas ventriculares, aneurismas micóticos, miocarditis y pericarditis. Las embolias de las arterias coronarias por fragmentos de vegetaciones pueden causar infarto agudo del miocardio.

*Complicaciones renales:* glomerulonefritis proliferativa aguda por depósitos de complejos inmunes, microabscesos, infartos renales e insuficiencia renal.

*Complicaciones neurológicas.* Se presentan en un 40% de los pacientes con endocarditis infecciosa. El espectro de manifestaciones incluye síntomas inespecíficos como cefalea, confusión mental, temblor fino, nerviosismo e insomnio. Además, signos de meningitis (aséptica o purulenta) y de microabscesos cerebrales comúnmente debidos a endocarditis por *Staphylococcus aureus*. Las complicaciones más graves son los ictus isquémicos por cardioembolía y las hemorragias cerebrales por ruptura de aneurismas micóticos. Tales aneurismas son consecuencia de embolismo séptico intraluminal o a de la *vasa vasorum*, y la extensión de la infección a toda la pared del vaso.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa debe ser considerado en un paciente con la triada clásica de fiebre, anemia y soplo, especialmente si el soplo persiste después de bajar la fiebre y corregir la anemia. También es conocida la triada de Osler, que incluye fiebre, soplo y hemiplejía. Como las manifestaciones clínicas de la endocarditis son tan numerosas e inespecíficas, el diagnóstico diferencial es muy amplio. El espectro de condiciones que pueden semejar la endocarditis va desde sepsis, enfermedades infecciosas diversas y fiebre de origen desconocido hasta enfermedades del tejido conectivo, mixoma auricular, vasculitis, glomerulonefritis, ictus y neoplasias (especialmente linfomas).

En cuanto a los exámenes auxiliares para el diagnóstico tenemos:

**Hemocultivo.** Es el examen más importante para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa y positivo hasta en un 95% de los pacientes debido a bacteriemia continua (>30 minutos de duración). Se recomienda tomar 3 a 5 muestras de sangre, especialmente si el paciente ha estado recibiendo antibióticos. Cada una de las muestras debe ser tomada en pareja (1 para aerobios y 1 para anaerobios) en un tiempo de 1 a 1,5 horas, en diferentes sitios de venipuntura o por lo menos 2 (preferiblemente 3), o en menos tiempo si el cuadro clínico es agudo. Si los cultivos permanecen negativos después de 48-72 horas se deben obtener tres hemocultivos adicionales. La cantidad de sangre debe ser un 10% del medio de transporte. La endocarditis clínica con hemocultivos persistentemente negativos se presenta entre en el 5% al 20% de los casos. De estos, la mayoría se debe al uso previo de antibióticos, a técnicas inapropiadas en la toma de la

muestra y a limitaciones de muchos centros asistenciales (públicos y privados) en cuanto a laboratorio microbiológico completo y funcional las 24 horas del día, y el resto a endocarditis producida por microorganismos poco frecuentes que ameritan procedimientos y medios de cultivo especiales, como los gérmenes anaeróbicos, *Brucellas*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Neisserias*, *estreptococos* (dependientes de la vitamina B<sub>6</sub>), *Difteroides*, *Cardiobacterium hominis*, especies de *Corynebacterium*, *Tropheryma whipplei*, *Candidas*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus*. En estos casos, de haber estado recibiendo antibióticos, se recomienda suspenderlos durante 3 días, tomar nuevas muestras de sangre y procesarlas de la siguiente manera: en anaerobiosis como aerobiosis, mantener los cultivos hasta por 3 semanas, hacer subcultivos y coloraciones de Gram periódicamente y utilizar técnicas especiales (medios enriquecidos), así como también son importantes los estudios serológicos, particularmente para *Bartonella*, *C. burnetii* y Brucelas.

**Ecocardiografía.** El ecocardiograma transtorácico puede descubrir hasta un 65% de vegetaciones valvulares mayores de 2 mm de diámetro. Además, este procedimiento es útil para valorar la función cardíaca y cualquier anomalía ocurrida en el transcurso de la enfermedad, como cambios hemodinámicos, ruptura del *septum* interventricular, disfunción ventricular e insuficiencia de la válvula aórtica. La ecocardiografía transesofágica es superior e identifica mejor las vegetaciones con una sensibilidad del 95%, y es el método óptimo para el diagnóstico de endocarditis de válvulas protésicas, identificación de absceso miocárdico, perforación valvular o fístula intracardiaca.

**Electrocardiograma.** Puede mostrar infartos miocárdicos (por embolia coronaria) y alteraciones de la conducción (por extensión miocárdica de la infección) debido a miocarditis focal o abscesos localizados cerca del sistema de conducción.

**Radiografía del tórax.** En oportunidades puede revelar crecimiento de cavidades o infartos pulmonares sépticos propios de la endocarditis de cavidades derechas.

**Cateterismo cardíaco.** Se hace cuando hay que demostrar aneurismas, presencia de cortocircuitos intracardiacos, obstrucción de arterias coronarias, así como para evaluar la magnitud de la enfermedad valvular.

**Otros exámenes de laboratorio.** Por lo general, estos pacientes cursan con anemia normocítica normocrómica, aumento de la VSG y de la PCR y leucocitosis con neutrofilia. Sin embargo, en la forma subaguda puede haber leucopenia, hematuria microscópica (hasta en un 50% de los pacientes) y proteinuria como consecuencia de glomerulonefritis o de embolismo renal. Además, alteraciones

inmunológicas como aumento de inmunoglobulinas G y M, presencia de crioglobulinas y macroglobulinas, positividad del factor reumatoide (en 50% de los pacientes), presencia de complejos inmunes circulantes y, por último, disminución del complemento hemolítico (total y de C3). Los anticuerpos antiácido teicóico se observan en la endocarditis producida por estafilococos.

La integración de los hallazgos clínicos, microbiológicos y exámenes auxiliares ha llevado a la creación de los siguientes criterios diagnóstico de endocarditis infecciosa:

### CRITERIOS DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS

#### CRITERIOS MAYORES

##### 1. Hemocultivos positivos

- A. Hemocultivo positivo en dos tomas separadas para:
  - a. *S. viridans*, *S. bovis* o el grupo HACEK
  - b. *S. aureus* o *Enterococcus* adquiridos en la comunidad, en ausencia de un foco primario
  - c. Hemocultivo positivo para *Coxiella Burnetti* o un título de anticuerpo IgG de fase I >1:800
- B. Microorganismos observados en endocarditis con hemocultivo persistentemente positivo
  - a. Dos hemocultivos positivos tomados con 12 horas de intervalo
  - b. Tres o la mayoría de cuatro hemocultivos positivos tomados con 1 hora de intervalo

##### 2. Evidencia de compromiso endocárdico

- A. Ecocardiograma alterado: masas móviles u oscilantes en la línea de cierre de las válvulas, presencia de verrugas, abscesos o dehiscencia parcial de una prótesis valvular.
- B. Regurgitación valvular nueva

#### CRITERIOS MENORES

1. Factores predisponentes: valvulopatías y drogadicción (inyección de drogas ilícitas)
2. Fiebre > de 38°C

3. Fenómenos vasculares: embolias arteriales, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Hemocultivo positivo aislado que no cumple con los criterios mayores antes señalados o con evidencia serológica de infección activa por microorganismo que suele causar endocarditis
6. Ecocardiograma con alteraciones compatibles con endocarditis que no cumplen con los criterios mayores anteriores.

El diagnóstico de endocarditis se establece con dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores, o cinco criterios menores. El diagnóstico de endocarditis es rechazado si se establece un diagnóstico alternativo, si los síntomas desaparecen y no recurren luego de 4 días o menos de terapia antibiótica o si la cirugía o la autopsia no revela evidencia histológica de endocarditis luego de 4 días o menos de terapia antibiótica. Es importante mencionar que estos criterios tienen una alta especificidad, pero que el juicio clínico es sumamente importante, independientemente de cualquier escala diagnóstica.

## TRATAMIENTO

Antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano se deben obtener las respectivas muestras para hemocultivo seguidas del uso de antibióticos bactericidas, altas dosis y por tiempo prolongado. La infección es difícil de combatir, pues los microorganismos se encuentran protegidos dentro de una malla fibrinoplaquetaria densa, generalmente localizados en la cúspide de las válvulas (área relativamente avascular), que limita los mecanismos de defensa celulares (fagocitarios) y humorales. Además, la población microbiana es muy alta y mayormente en estado de hibernación. Se recomienda la vía endovenosa porque permite concentraciones séricas altas, estables y adecuadas. Se debe evitar el uso de catéteres por la posibilidad de contaminación secundaria.

La duración del tratamiento de la endocarditis en válvulas naturales es de 2 a 6 semanas; el tiempo más corto se usa para endocarditis no complicada por estreptococo penicilinasensible, y con el uso combinado de un *betalactámico* con un aminoglucósido. La duración más larga, generalmente se reserva para endocarditis por enterococo. El tratamiento para válvulas artificiales (protésicas)

es de 6 a 8 semanas dependiendo del microorganismo que causa la infección y de la respuesta del paciente.

La mayor efectividad del tratamiento con antibióticos se logra establecer con ciertas pruebas de laboratorio poco disponibles en la mayoría de los hospitales como la determinación de las concentraciones séricas del antibiótico, las concentraciones inhibitorias mínimas y las concentraciones bactericidas mínimas. Sin embargo, la utilidad de estas ha sido considerada poco reproducible.

La ineficacia del tratamiento y la persistencia de hemocultivos positivos sugieren resistencia del microorganismo, presencia de abscesos, inadecuada selección del antibiótico, dosis insuficientes o intervalos muy prolongados entre las dosis. El criterio de curación más aceptado es la ausencia de fiebre; sin embargo, se debe tener en cuenta que la persistencia de hipertermia puede ser ocasionada por otras causas (tromboflebitis, embolias estériles o efecto medicamentoso colateral).

**TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.** La puerta de entrada puede sugerir el agente etiológico y por tanto el tratamiento empírico. La elección del antibiótico depende del germen aislado y la sensibilidad al antibiograma. Se recomiendan los siguientes esquemas terapéuticos:

*Streptococcus viridans. Pacientes no complicados.* Se emplea la penicilina G cristalina, 12 a 18 millones o ceftriaxona durante 4 semanas. Es de hacer notar que *Streptococcus bovis* responde satisfactoriamente a la penicilina G cristalina como única terapia. En *pacientes severamente enfermos (complicados con abscesos intracardíacos, fenómenos vasculíticos y compromiso del estado general)* se debe combinar la penicilina con gentamicina por sus efectos sinérgicos por dos semanas. *Pacientes alérgicos a los betalactámicos o que no respondan prontamente a las medicaciones anteriores,* vancomicina (no exceder de 2 g para evitar tromboflebitis, ototoxicidad y nefrotoxicidad) por 4 semanas. La dosis de la gentamicina y vancomicina es semejante para todas las endocarditis.

Otra alternativas que puede ser usada en este tipo de endocarditis son las cefalosporinas de primera generación: cefazolina, 6 g/EV día, sobre todo si hay resistencia a la penicilina (CIM, 0,1 a 0,5 mcg/ml), también combinada con gentamicina. En casos de resistencia absoluta de *S. viridans* a penicilina (CIM >0,5mcg/ml), la dosis de este antibiótico debe ser mayor (18-30 millones), igualmente asociado al aminoglucósido. Este mismo esquema se recomienda para *Streptococcus bovis*.

***Enterococcus***. Se emplea la penicilina G cristalina, 18 a 24 millones EV/día durante 4 semanas si tiene menos de 3 meses de evolución y durante 6 semanas si es mayor de 3 meses, asociada a la gentamicina durante 4-6 semanas. La penicilina se puede sustituir por la ampicilina 12 g EV/día más gentamicina, ambas durante 4 a 6 semanas. Dada la preocupación por su efecto nefrotóxico, algunos prefieren asociarla por menos tiempo (2 a 3 semanas), particularmente en pacientes de edad avanzada y cuando no se dispone de la medición de niveles séricos de la droga. En pacientes alérgicos a los betalactámicos o que no respondan prontamente a la penicilina se indica vancomicina a la dosis habitual más gentamicina, ambas durante 4 semanas. Cuando se identifica resistencia a los aminoglucósidos (gentamicina y estreptomina) es preferible la ampicilina (sola o con sulbactam) en infusión continua u otras opciones como el imipenem o la ciprofloxacina; la vancomicina no parece ser mejor en estos casos. Recientemente se ha reportado evolución favorable mediante el uso combinado de ampicilina (12 g/24 horas) con ceftriaxona contra *Enterococcus faecalis*.

***Staphylococcus aureus y epidermidis***. Pacientes con válvulas naturales se usan las penicilinas resistentes a la *betalactamasa* como la oxacilina a la dosis de 12 g EV/24h durante 4 a 6 semanas. La asociación con gentamicina no ha demostrado mayor beneficio y aumenta la posibilidad de nefropatía, por lo cual, su uso es opcional. Si existe alergia a la penicilina se sustituye esta por la cefazolina a la dosis de 6g/EV 24h por 4-6 semanas. Para estafilococos meticilinarresistentes o alergia a la penicilina se emplea vancomicina a la dosis habitual por 4 a 6 semanas, o bien linezolid, que ha resultado superior a la vancomicina en muchos casos de estafilococo sensibles y resistentes. *En pacientes con prótesis valvulares*, a la oxacilina se asocia rifampicina, 300 mg VO cada 8 horas, ambas durante 6 a 8 semanas, más gentamicina a la dosis convencional por 2 semanas. Para estafilococos meticilinarresistentes o alergia a la penicilina se emplean tres antibióticos: vancomicina más rifampicina a la dosis habitual por 6-8 semanas, más gentamicina por 2 semanas.

***Streptococcus pneumoniae y Streptococcus del grupo A***. Se indica la penicilina G cristalina, 24 millones c/24h, asociada a gentamicina, ambas durante 4-6 semanas. Como alternativa puede usarse ceftriaxona, y en caso de cepas resistentes, vancomicina durante 4 semanas.

**Gérmens gramnegativos**. Se emplea la asociación de aminoglucósidos (amikacina o tobramicina) más una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona o una penicilina de espectro extendido (ticarcilina o piperacilina) o bien un carbapenémico (imipenem durante 4 a 6 semanas). La elección de estos

antibióticos, en todo caso depende del cultivo y antibiograma. Para *Pseudomonas* siempre se emplea la gentamicina o preferiblemente tobramicina asociada a una de las penicilinas antipseudomónicas: dosis total diaria dividida cada 4 horas: carbenicilina, ticarcilina, piperacilina-tazobactam, azlocilina y mezlocilina. También pueden usarse cefalosporinas antipseudomónicas como ceftazidima, cefoperazona y cefepima, o bien meropenem, todos ellos durante 6 semanas.

**Grupo HACEK.** Ceftriaxona por 4 semanas o ampicilina más gentamicina durante 4 semanas. Si por alguna razón no se pueden utilizar esos antibióticos, se trataría según la sensibilidad, que podría ser, por ejemplo, levofloxacina, por 4 semanas, guiados por el antibiograma.

**Tratamiento para pacientes con hemocultivo negativo.** Cuando existe la sospecha de una endocarditis bacteriana aguda se recomiendan las penicilinas *penicilinasarresistentes* más gentamicina. Si existe alergia a la penicilina se sugiere vancomicina a la dosis habitual, asociada al aminoglucósido. En caso de una endocarditis subaguda se usa la penicilina G cristalina más la gentamicina o la combinación de vancomicina y gentamicina. De *Staphylococcus aureus* debe sospecharse en casos de drogadicción intravenosa, uso de catéteres vasculares, infección crónica de la piel, diabetes mellitus (insulinorrequiriente), trasplante de órganos sólidos, pacientes quemados y obviamente en prótesis valvulares, en quienes además del tratamiento antiestafilocócico (oxacilina o vancomicina) se asocia gentamicina y rifampicina.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

**Insuficiencia cardíaca congestiva refractaria.** Cuando es causada por disfunción valvular de reciente aparición o agravada por la endocarditis, es la indicación mayor de tratamiento quirúrgico. La cirugía permite restaurar la estabilidad hemodinámica en caso de insuficiencia cardíaca refractaria o rápidamente progresiva causada por regurgitación valvular o disminución del gasto cardíaco por obstrucción valvular aguda debido a grandes vegetaciones.

**Infección invasiva perivalvular.** Se debe sospechar de esta si hay fiebre persistente inexplicable a pesar de una terapia antimicrobiana apropiada y la aparición en el electrocardiograma de alteraciones de la conducción o una pericarditis. La cirugía permite tratar abscesos anulares (anillo valvular), aneurisma micótico y pericarditis supurativa, o ruptura del seno de Valsalva, del tabique interventricular o interauricular, de los músculos papilares o las cuerdas tendinosas.

**Infección no controlada.** Se sospecha de ella a pesar de la terapia antimicrobiana óptima. Mediante la cirugía se pueden desbridar o reemplazar las válvulas infectadas tanto naturales como protésicas, sobre todo en caso de microorganismos resistentes con sepsis continua, gérmenes poco usuales y de gran virulencia (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* o no albicans y gram-negativos). Se ha observado una sobrevida significativa cuando se reemplaza una válvula protésica con endocarditis por estafilococos y también en válvulas naturales si hay compromiso hemodinámico; sin embargo, se debe mantener la antibioticoterapia. En caso de una endocarditis por *Candidas*, el consenso es la intervención precoz con objeto de reemplazar la válvula infectada, erradicar las vegetaciones e implantar una prótesis valvular.

**Fuentes de embolia.** Se utiliza la cirugía en caso de más de una recurrencia, y con persistencia de la vegetación detectada por ecografía transesofágica. Son más frecuentes cuando existen vegetaciones en la válvula mitral.

**Recidivas.** Se dan especialmente en endocarditis de válvulas protésicas tras recibir terapia antimicrobiana apropiada.

En síntesis, la cirugía está indicada en la mayoría de los casos de válvula protésica, en infección por *S. aureus* o por *Candida* y en grandes vegetaciones (> 10mm). Cuando hay una indicación para tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa, la cirugía no debe ser diferida simplemente para completar las 4 a 6 semanas de terapia antimicrobiana, ya que esta conducta aumenta el riesgo de mortalidad. Sin embargo, la cirugía cardíaca debe ser diferida en lo posible por dos o tres semanas luego de un ictus isquémico por cardioembolia, y por cuatro semanas si hay transformación hemorrágica del infarto. Si se presenta ruptura de un aneurisma micótico cerebral, la cirugía cardíaca se difiere hasta que se resuelva quirúrgicamente dicho aneurisma y regrese el edema cerebral.

**Otras medidas.** Tratamiento de la insuficiencia cardíaca, control de la función renal y auditiva cuando se usan los aminoglucósidos. No está indicado el uso de anticoagulantes para la endocarditis infecciosa implantada en válvulas naturales. En los pacientes con prótesis mecánica que estén recibiendo previamente los anticoagulantes, la opinión es que se debe seguir con ellos siempre que no haya contraindicaciones por hemorragias, particularmente cerebrales.

**Evolución.** La evolución de la endocarditis es desfavorable si están presentes los siguientes factores: edad avanzada, comorbilidades severas, retraso en hacer el diagnóstico, afección de una válvula protésica o de la válvula aórtica,

presencia de gérmenes invasivos (*S. aureus*) o resistencia a los antibióticos (*P. aeruginosa* u hongos), complicaciones cardíacas o complicaciones neurológicas mayores. La tasa de mortalidad global de la endocarditis infecciosa, tanto de válvulas naturales como protésicas, se sitúa alrededor de 20%-30%. La causa de muerte es el deterioro hemodinámico y la embolia del SNC. Las recaídas suelen ocurrir en los 2 meses siguientes a la culminación de la terapia antimicrobiana.

### PREVENCIÓN DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Es importante hacer una profilaxis de endocarditis infecciosa en todas las personas que presentan riesgos. Se recomienda indicar antibióticos antes de llevar a cabo procedimientos que puedan generar bacteriemias significativas. Es de vital importancia mantener una buena salud dental porque la gingivitis es la mayor causa de bacteriemia responsable de endocarditis. En tal sentido es aconsejable el tratamiento odontológico con antelación a procedimientos electivos.

A continuación se describe la prevención de la endocarditis bacteriana en pacientes de alto y moderado riesgo, según las guías de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC). Antes de la cirugía o procedimientos invasivos en:

**Pacientes con alto riesgo:** cardiopatías congénitas cianógenas complejas y otras lesiones congénitas complejas después de corrección (excepto la CIA tipo *ostium secundum*), pacientes con antecedentes de endocarditis infecciosa, prótesis de válvulas cardíacas biológicas o mecánicas y *shunts* sistémicos pulmonares quirúrgicos. También en *ductus arteriosus* persistente y coartación de la aorta.

**Pacientes con moderado riesgo:** valvulopatías adquiridas de cualquier tipo, miocardiopatía hipertrófica, válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica, defecto del *septum* interventricular, prolapso de la válvula mitral (con regurgitación y/o engrosamiento valvular).

### PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS PARA LOS QUE SE RECOMIENDA LA ANTIBIOTICOPROFILAXIS

*Procedimientos odontológicos que produzcan sangrado:* endodoncias con cirugía periapical, extracciones, implantes y cirugía periodontal, limpieza dentaria en la que haya inflamación periodontal que produzca sangrado

*Tracto respiratorio:* amigdalectomías, adenoidectomía, intubación traqueal, cirugía sobre la mucosa respiratoria y broncoscopia

*Afecciones cutáneas:* maniobras sobre tejidos blandos infectados

*Procedimientos del tracto gastrointestinal y genitourinario.* Actualmente no se recomienda profilaxis en estos procedimientos.

### ANTIBIÓTICOS EMPLEADOS PARA PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS O SOBRE EL TRACTO RESPIRATORIO

*De elección:* Amoxicilina: 2 g VO 1 hora antes del procedimiento. Si no tolera la vía oral o no puede deglutir, Ampicilina: 2 g EV o IM 30 minutos antes del procedimiento. *Alérgicos a los betalactámicos,* clindamicina: 600 mg VO 1 hora antes o 600 mg IM o EV 30 minutos antes. Cefazolina, 1 g IM o EV media hora antes. Azitromicina o claritromicina, 500 mg VO 1 hora antes. También se usan las cefalosporinas de primera generación como cefadroxilo o cefalexina, 2 g VO una hora antes del procedimiento. *Procedimientos dentales con anestesia general,* ampicilina 2 g EV o IM 1 hora antes de la inducción de la anestesia y 0.5 g VO 6 horas después de la intervención.

### REFERENCIAS

- ACC/AHA 2008. Guidelines Update on valvular Heart disease: Focused Update on infective endocarditis JACC 2008; 52 (8): 676-685.
- AKSOY O ET AL. Early surgery in patients with infective endocarditis: A propensity score analysis. Clin Infect Dis. 2007; 44: 364.
- DADDOUR LM ET AL. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American heart Association. Circulation. 2005; 111: e394.
- FERNÁNDEZ-HIDALGO N, ALMIRANTE B, GAVALDÀ J, GURGUI M, PEÑA C, DE ALARCÓN A, ET AL. Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating Enterococcus faecalis Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2013; 56(9):1261-8.

- FOWLER JR V, SCHELD W M, BAYER A S. Endocarditis e Infecciones Intravasculares. En: Mandell- Bennett- Dolin. Enfermedades Infecciosas Principios y Practica. 7ª Edición. Elsevier. 2012: 1069-1116.
- HABBIB G ET AL. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)  
EUR HEART J. 2009; 30: 2369.
- LEE A, MIRRETT S, RELLER LB, WEINSTEIN MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3546-8.
- MARWA A. SABE, NABIN K. Shrestha, Venu Menon. Contemporary Drug Treatment of Infective Endocarditis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(4):251-258.
- MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA. Dieter H Coordinador. Guía práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57 (10): 952-962.
- MURDOCH DR ET AL. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21 st century. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 463.
- THUNY F, GRISOLI D, COLLART F, HABIB G, RAOULT D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012;379 (9819): 965-75.
- WILSON W, TAUBERT KA, GEWITZ M, LOCKHART PB, BADDOUR LM, LEVISON M, ET AL. *Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group.* *Circulation.* 2007;116(15):1736-54.



## ARRITMIAS CARDÍACAS

*Abdel A. Fuenmayor A.*

Las arritmias cardíacas constituyen un grupo de alteraciones de la regularidad del latido cardíaco que por lo general producen síntomas; en muchos casos generan alteraciones hemodinámicas y en otros son la expresión de un daño estructural del corazón. En este capítulo se describen solo las arritmias que por su frecuencia de aparición y/o riesgos para el paciente representan una necesidad y un conocimiento imprescindible para el médico en ejercicio. Después de mencionar las causas más frecuentes de cada arritmia se presenta un trazado electrocardiográfico, se discuten las características que permiten hacer el diagnóstico y se dan las normas terapéuticas generales con especial énfasis en el tratamiento de las situaciones de emergencia. El tratamiento antiarrítmico puede hacerse por medios farmacológicos, cirugía, ablación con catéter o por dispositivos implantables. Cabe destacar que los fármacos antiarrítmicos *per se* son capaces de producir arritmias (efecto proarrítmico) y que su empleo conlleva un análisis cuidadoso de la relación riesgo/beneficio y el conocimiento de las dosis, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones.

En los trazados, salvo que se especifique lo contrario, la velocidad de barrido del papel es de 25 mm/seg (1 mm = 0.04 seg). Si se quiere calcular la frecuencia cardíaca en latidos por minuto, hay que determinar cuántas veces cabe el ciclo cardíaco (se mide por el intervalo de una onda R a la siguiente) en un minuto, es decir, hay que dividir el intervalo de 60 segundos (un minuto) entre el intervalo R-R (contado en segundos) y se obtiene la frecuencia cardíaca (Fig. 27).

Para diagnosticar una arritmia es imprescindible conocer las características del *ritmo sinusal normal*, es decir, el proveniente del marcapaso natural dominante que es el nódulo sinusal. En el electrocardiograma (ECG), el ritmo sinusal debe cumplir los siguientes criterios: 1. Cada complejo QRS debe ir precedido de una onda P positiva en DI y en las derivaciones que miran la cara inferior (II,

III, AVF). 2. El intervalo PR debe ser regular y medir de 0.16 a 0.20 (Fig. 27). Se debe mencionar que la frecuencia cardíaca se modifica por múltiples variables fisiológicas (respiración, ejercicio, reposo, sueño o vigilia); esta variación es muy frecuente y se denomina *arritmia sinusal*. En estos casos se observan variaciones en el intervalo P-P y R-R pero se conservan los otros criterios que definen el ritmo sinusal (Fig. 28).



FIGURA 27. MUESTRA COMPLEJOS QRS ESTRECHOS PRECEDIDOS POR ONDAS P POSITIVAS EN DERIVACIONES DI, DII, DIII Y AVF. EL INTERVALO PR ES NORMAL. EN LA PARTE SUPERIOR HAY 2 LÍNEAS DE NÚMEROS, LA DE MÁS ARRIBA MUESTRA EL VALOR DE FRECUENCIA CARDÍACA EN LATIDOS POR MINUTO CORRESPONDIENTE AL INTERVALO R-R. EN LA FILA DE ABAJO SE MUESTRA EL INTERVALO R-R EN MILLISEGUNDOS



FIGURA 28. SE MUESTRA UN TRAZADO DE RITMO SINUSAL CON MARCADAS OSCILACIONES DE LOS INTERVALOS R-R (FILA DE NÚMEROS INFERIOR) QUE CORRESPONDEN A ARRITMIA SINUSAL

**Taquicardia sinusal.** Se caracteriza por una frecuencia cardíaca que oscila entre 100 y 160 latidos por minuto en el adulto. El ECG revela ondas P positivas en las derivaciones I, II, III y AVF que preceden a cada complejo QRS y tienen un intervalo PR normal (Fig. 29). Generalmente, la taquicardia sinusal es una respuesta fisiológica a varios factores como la fiebre, el estrés, el hipertiroidismo, la anemia y la insuficiencia cardíaca. Es importante recordar que en el paciente con cardiopatía isquémica, un aumento desmedido de la

frecuencia cardíaca puede empeorar la isquemia miocárdica por un incremento del consumo miocárdico de oxígeno.

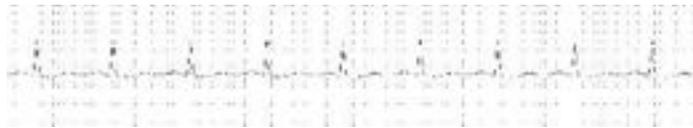


FIGURA 29. MUESTRA UN RITMO SINUSAL CON UN INTERVALO R-R MENOR DE 0.6 SEGUNDOS QUE INDICA LA PRESENCIA DE TAQUICARDIA SINUSAL

La taquicardia sinusal, generalmente no amerita tratamiento y se corrige al controlar la causa desencadenante. Cuando ocurren en el curso de un infarto del miocardio se deben corregir los desequilibrios hemodinámicos y, si es necesario, utilizar betabloqueadores para disminuir la frecuencia cardíaca, como el carvedilol, 3,125 a 25 mg BID o bisoprolol, 1,25 a 10 mg OD. Una alternativa es la ivabradina, que solo modifica la frecuencia cardíaca por antagonismo con la corriente  $I_f$ , que regula la frecuencia de despolarización del nodo sinusal y, a diferencia de otros medicamentos, no tiene efectos cardiovasculares y la dosis en el adulto es de 5 a 7.5 mg VO BID (no está disponible para uso intravenoso).

**Bradicardia sinusal.** En esta condición, la frecuencia cardíaca en reposo es menor de 60 latidos por minuto. El ECG muestra ondas P positivas en las derivaciones II, III y AVF, que preceden a cada complejo QRS y tienen un intervalo PR normal. Usualmente, la bradicardia sinusal es debida a un aumento del tono vagal, como ocurre en atletas y personas de edad avanzada. También puede aparecer como manifestación de reflejos vagales en el infarto del miocardio de la cara inferior y en el síncope neurocardiogénico. En otros casos se produce por alteración del automatismo del nodo sinusal, como ocurre en el *síndrome del nodo sinusal enfermo*. En este síndrome pueden alternar una bradicardia importante con taquicardia y, usualmente, fibrilación auricular. Algunos medicamentos como amiodarona, betabloqueadores y calcioantagonistas no dihidropiridínicos pueden producir bradicardia sintomática, en cuyo caso debe sopesarse su uso. Las manifestaciones clínicas de la bradicardia sinusal son mareo, desvanecimiento y debilidad (Fig. 30).

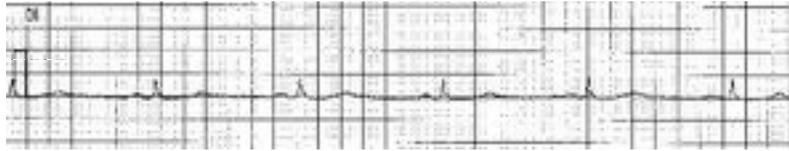


FIGURA 30. MUESTRA UN RITMO SINUSAL CON UN INTERVALOR R-R DE 1,28 SEGUNDOS (47 LATIDOS POR MINUTO) QUE INDICA LA PRESENCIA DE BRADICARDIA SINUSAL

Si el paciente está asintomático, aunque tenga bradicardia sinusal, no amerita tratamiento. En caso de que aparezcan manifestaciones clínicas o si el enfermo está hemodinámicamente inestable (hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca o síncope), se puede usar cualquiera de los siguientes medicamentos:

1. Atropina, 0.04 mg/Kg EV hasta un máximo de 2 mg. Recordemos que la acción de la atropina sobre la frecuencia cardíaca dura alrededor de 30 minutos.
2. Isoproterenol de 1 a 3 mg EV por minuto. Administrar el goteo según la respuesta de la frecuencia cardíaca.
3. Si no hay respuesta adecuada a estos medicamentos, se debe implantar un marcapaso transitorio.

**Síndrome del nodo sinusal enfermo.** El síndrome de nodo sinusal enfermo engloba trastornos electrofisiológicos de varios tipos, dentro de los cuales se encuentran alteraciones del automatismo del nodo sinusal y la conducción de los impulsos eléctricos a diferentes niveles anatómicos. Este síndrome es una causa común de consulta en pacientes mayores de 60 años y una razón frecuente para implantar un marcapaso cardíaco definitivo. Las manifestaciones más frecuentes son bradicardia sinusal, pausas sinusales y fibrilación auricular. La bradicardia sinusal se describió antes. Las pausas sinusales son períodos de asistolia auricular de más de 2.5 segundos y habitualmente acarrear disminución de la perfusión cerebral que puede producir mareos y/o síncope. Las pausas sinusales pueden producirse porque el nodo sinusal tiene su automatismo alterado y no produce el impulso, o porque dicho impulso no pasa desde el nodo sinusal al tejido auricular circundante (bloqueo sinoauricular). Los antiarrítmicos, en general, son capaces de producir o de agravar disfunción del nodo sinusal (Fig.31).

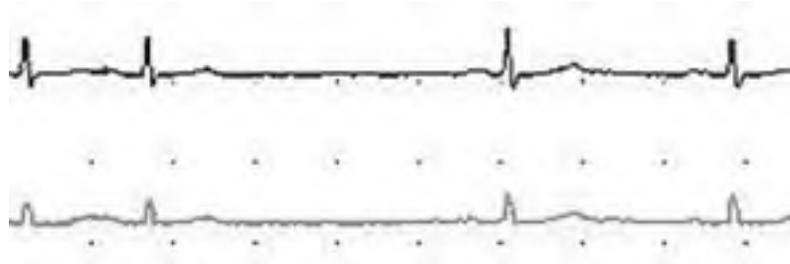


FIGURA 31. EL RITMO SINUSAL SE VE INTERRUMPIDO POR UNA PAUSA DE 4 SEGUNDOS SEGUIDA DE BRADICARDIA SINUSAL

**Latidos prematuros supraventriculares.** La actividad cardíaca normal está controlada en forma predominante por las células del nodo sinusal, que son las células automáticas con mayor frecuencia de descarga. Sin embargo, hay en las aurículas (y en los ventrículos) otras células capaces de exhibir automatismo y que ocasionalmente manifiestan su actividad por despolarizaciones cardíacas cuyas características difieren en mayor o menor grado de las producidas por el nodo sinusal. Cuando se originan por encima del haz de His, el ECG muestra las extrasístoles supraventriculares como complejos QRS usualmente estrechos que pueden o no estar precedidos por una onda P. Si el latido prematuro ocurre muy temprano puede no estar seguido de complejo QRS o ir seguido por un QRS ancho. El QRS se hace ancho por inscribirse durante el período refractario relativo de los tejidos en el que ocurre conducción aberrante (conducción con retraso e inscripción lenta). En los latidos supraventriculares prematuros que se originan en zonas vecinas al haz de His, la onda P puede quedar inmersa dentro del QRS o, inclusive, inscribirse después del QRS. El examen cuidadoso del ECG, usualmente revela que la onda P del latido prematuro tiene una forma diferente a la onda P sinusal (Fig. 31). Los latidos supraventriculares prematuros aparecen en situaciones como estrés, uso excesivo de café, alcohol, tabaco, estimulantes simpaticomiméticos (pseudofedrina, adrenalina, cocaína), trastornos electrolíticos e insuficiencia respiratoria. También pueden producirse extrasístoles supraventriculares por la actividad de focos ectópicos con automatismo anormal, que acompañan a diversas cardiopatías estructurales (Fig. 32).



FIGURA 32. SE ENCUENTRAN DOS DESPOLARIZACIONES AURICULARES (ENCERRADAS EN EL CÍRCULO) CON ONDAS P NEGATIVAS (FLECHAS), ADELANTADAS, QUE CORRESPONDEN A LATIDOS SUPRAVENTRICULARES PREMATUROS

Si las extrasístoles supraventriculares son poco frecuentes no requieren tratamiento; al explicar al paciente que no implican riesgo, generalmente se resuelve la situación. Si son muy frecuentes y molestan al paciente, o si generan taquicardia supraventricular, se debe tratar la causa desencadenante y hay que emplear alguno de los medicamentos que se enumeran a continuación hasta obtener una respuesta adecuada.

1. Propranolol, 10 a 40 mg VO cada 6 horas
2. Carvedilol, 3,125 a 25 mg cada 12 horas
3. Bisoprolol, 1,25 a 10 mg una vez al día
4. Verapamil, 40 a 80 mg VO cada 8 horas
5. Diltiazem, 60 a 90 mg VO cada 8 horas

**Taquicardia paroxística supraventricular.** Es frecuente en adultos jóvenes y niños, aunque puede observarse en cualquier edad. En el corazón normal solo existe una vía de comunicación eléctrica entre las aurículas y los ventrículos que es el nodo aurículoventricular (AV). En la mayoría de los pacientes con taquicardias supraventriculares existe más de una vía, y las que son accesorias tienen propiedades electrofisiológicas (velocidad de conducción y duración del período refractario) diferentes a las de la vía normal. El mecanismo fisiopatológico de la mayoría de estas taquicardias es la reentrada (ver el siguiente párrafo). Las formas más frecuentemente observadas son las que se deben a la presencia de una doble vía nodal AV (taquicardia por reentrada nodal AV) y la causada por la existencia de fascículos musculares accesorios, ubicados en el anillo AV (síndrome de Wolff-Parkinson-White) (Fig. 33).

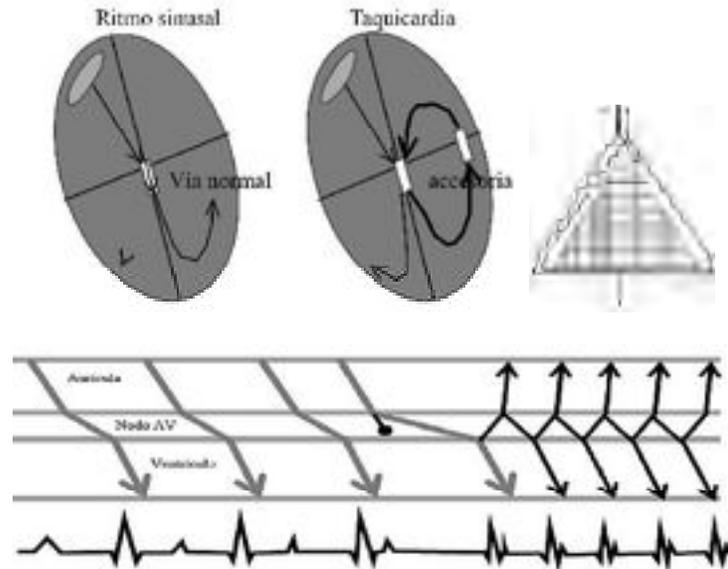


FIGURA 33. SE MUESTRAN DIAGRAMAS DEL CORAZÓN ILUSTRANDO LA CONDICIÓN NORMAL Y LA PRESENCIA DE UN FASCÍCULO ACCESORIO IZQUIERDO QUE PERMITE UNA TAQUICARDIA POR REENTRADA (VER TEXTO). EN LA PORCIÓN INFERIOR SE MUESTRA UN DIAGRAMA DE ESCALERA QUE GRIFICA LA CONDUCCIÓN DE LOS IMPULSOS EN CONDICIÓN NORMAL (PRIMERAS 3 FLECHAS AZULES DE IZQUIERDA A DERECHA), SEGUIDA POR UNA EXTRASÍSTOLE SUPRAVENTRICULAR (4ª FLECHA AZUL) QUE DISPARA UNA TAQUICARDIA POR REENTRADA EN EL NODO AV. LA REENTRADA SE ILUSTRAN EN EL DIAGRAMA TRIANGULAR

La taquicardia supraventricular paroxística por reentrada ocurre porque un estímulo prematuro llega a las 2 vías (la normal y la accesoria) y encuentra a la accesoria en período refractario absoluto (aún no está repolarizada y no conduce impulsos) y a la normal en período refractario relativo (parcialmente repolarizada y conduce impulsos pero lo hace con lentitud). El impulso se conduce lentamente por la vía normal (que aún no ha recuperado completamente la velocidad de conducción) y cuando termina de atravesarla, la vía accesoria ya se ha recuperado. Esto permite que el impulso ascienda por la vía accesoria y vuelva a llegar adelantado al punto de origen de la vía normal. En este momento vuelve a descender por la vía normal cerrando así un circuito reentrante. En este circuito, la despolarización auricular ocurre simultáneamente con la ventricular (no se visualizan las ondas P) o puede

suceder después de la despolarización ventricular (se muestran como ondas P que siguen al complejo QRS (Fig. 33). Cuando en un adulto se encuentra una taquicardia regular de QRS estrecho y las ondas P no son visibles, el diagnóstico más probable es de taquicardia por reentrada nodal AV (Fig. 34).

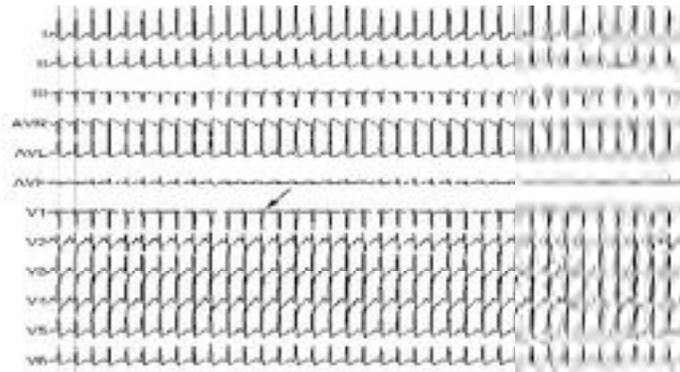


FIGURA 34. TAQUICARDIA DE QRS ESTRECHO, REGULAR, SIN ONDAS P VISIBLES, QUE SUGIERE EL DIAGNÓSTICO DE TAQUICARDIA POR REENTRADA NODAL AV. EL INTERVALO R-R ES DE 300 MSEG. LA FLECHA SEÑALA UNA MUESCA TERMINAL DEL QRS EN V1 QUE CORRESPONDE A LA ONDA P CONDUCTIDA EN FORMA RETRÓGRADA. LAS LÍNEAS VERTICALES MIDEN EL INTERVALO R-R. SI DURANTE UNA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR REGULAR, LAS ONDAS P SIGUEN AL QRS, EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE ES TAQUICARDIA DE REENTRADA AV POR UN FASCÍCULO ACCESORIO (Fig.35)

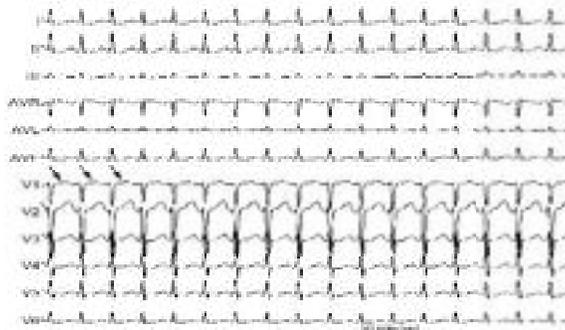


FIGURA 35. REGISTRO A 50 MM/SEG. LA FIGURA MUESTRA UNA TAQUICARDIA REGULAR DE QRS ESTRECHO CON ONDAS P NEGATIVAS QUE SIGUEN AL QRS, SE INSCRIBEN EN EL SEGMENTO ST Y ESTÁN SEÑALADAS POR FLECHAS

**Tratamiento de la taquicardia supraventricular regular.** Cuando hay *inestabilidad hemodinámica* (hipotensión arterial o deterioro del sensorio) debe procederse de inmediato a efectuar la cardioversión eléctrica (descarga sincronizada con el QRS). Los desfibriladores tienen un interruptor que permite seleccionar el modo de descarga para que sea sincrónica con el complejo QRS. Hay que conectar los electrodos de monitoreo del desfibrilador al paciente y/o tener aplicadas las paletas contra el tórax para poder registrar el QRS. Si la descarga no se aplica sincronizada con el QRS, podría ocurrir en el período hiperexcitable (punto de máximo voltaje de la onda T) e inducir fibrilación ventricular. Se debe seleccionar una energía de descarga inicial de 50 Joules.

Para hacer la cardioversión, previamente hay que sedar al paciente con uno de los siguientes fármacos (dosis para adultos): diazepam, 10 mg EV lentamente (no se debe diluir porque se precipita); midazolam, 5 a 15 mg, diluidos, EV, lentamente; pentobarbital, 5 a 7 mg/Kg en bolus durante 2 minutos, o propofol, 0.5 a 2 mg/Kg (bolus de 20 mg cada 10 segundos hasta lograr la sedación (el paciente no responde). No deben mezclarse los fármacos por el peligro de depresión respiratoria y es necesario disponer de personal entrenado y un equipo de intubación endotraqueal por la posibilidad de producir apnea por depresión del centro respiratorio.

Si el enfermo está *hemodinámicamente estable* (presión arterial sistólica mayor de 90 mmHg) deben efectuarse estímulos vagales como la maniobra de Valsalva (pujar contra glotis cerrada) o el masaje del seno carotídeo (auscultar las carótidas antes de hacer el masaje y no hacerlo en ambos senos al mismo tiempo). Si con las maniobras vagales no se logra terminar la arritmia, se puede administrar cualquiera de los siguientes medicamentos:

**Adenosina.** Tiene un alto porcentaje de conversión al ritmo sinusal y una acción muy breve. Se puede emplear en pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White que presenten taquicardia paroxística supraventricular de QRS estrecho y en los enfermos con taquicardia por reentrada nodal. La dosis es de 6 mg EV en bolus; de no responder, 12 mg EV en bolus cada 5 a 10 minutos hasta un total de 30 mg. La droga puede producir bloqueo AV transitorio y se debe tener precaución en pacientes asmáticos y con EPOC porque puede inducir broncoespasmo.

**Verapamil:** 0.07 a 0.15 mg/Kg, diluidos, EV, administrados en 2 a 3 minutos; se puede repetir a los 10 minutos si no hay respuesta (no exceder 10 mg como dosis total de emergencia)

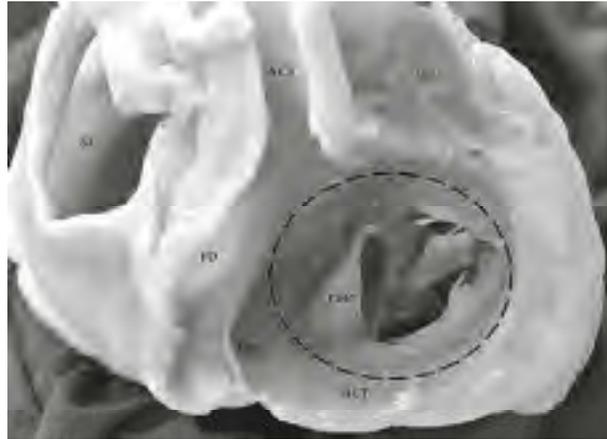
**Diltiazem:** 0.25 mg/Kg EV en 10 minutos. De mantenimiento, 5 a 15 mg EV por hora. *Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos como el verapamil y el diltiazem están contraindicados en niños menores de 2 años de edad porque pueden ocasionar muerte por asistolia*

**Propranolol:** 1 mg EV por minuto, y no sobrepasar la dosis total de 0.1 mg Kg

**Esmolol:** 500 µg/ Kg en 1 minuto; de mantenimiento, si es necesario, 50-200 µg Kg EV por minuto.

El tratamiento definitivo de elección para este tipo de taquicardia se logra con la ablación. Con este procedimiento, el electrofisiólogo, por medio de catéteres, RX y equipos especiales de registro, ubica con precisión el fascículo accesorio y lo elimina con la aplicación de radiofrecuencia. En nuestro instituto, la probabilidad de lograr cura definitiva con ablación supera el 95% y la probabilidad de complicaciones (no letales) es de 1,5%.

**Aleteo o flutter auricular .** Esta arritmia puede presentarse en pacientes sin cardiopatía estructural aparente o en el contexto de enfermedad pulmonar crónica, valvulopatías, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, embolismo pulmonar e hipertiroidismo. Es muy importante recordar que el *flutter* auricular determina un incremento del riesgo de embolismo semejante a la fibrilación auricular y deben tenerse presentes las mismas consideraciones para el tratamiento con anticoagulantes (ver más adelante en fibrilación auricular). El *flutter* es una arritmia reentrante que gira en la aurícula derecha y pasa por el tabique interauricular, la porción anterior a la crista terminalis, la pared lateral y el istmo cavotricuspídeo. En el istmo se produce el retraso del impulso para, nuevamente, ascender por el tabique (Fotografía. 21). El *flutter* es una arritmia muy estable y se presenta con una frecuencia auricular de 250 a 350 por minuto y una respuesta ventricular que puede ser regular o variable. La actividad auricular, al ser continua, produce en el ECG un trazado cuya forma recuerda el borde de la hoja de una sierra. No hay línea isoeletrica entre una despolarización auricular y la siguiente (Fig. 36).



FOTOGRAFÍA 21. EN LA PIEZA ANATÓMICA SE MUESTRA UNA VISTA POSTERIOR DEL CORAZÓN CON LA AURÍCULA DERECHA ABIERTA Y SE VE EL ANILLO TRICUSPÍDEO. LA ELIPSE NEGRA DIBUJADA MARCA LA FORMA DE GIRO DEL *FLUTTER* QUE PUEDE SER HORARIO O ANTIHORARIO. **AI** = AURÍCULA IZQUIERDA. **FO** = FOSA OVAL. **VCS** = VENA CAVA SUPERIOR. **OD** = OREJUELA AURICULAR DERECHA. **OSC** = OSTIUM DEL SENO CORONARIO. **TRIC** = VALVA TRICUSPÍDEA. **ICT** = ISTMO CAVOTRICUSPÍDEO



FIGURA 36. SE MUESTRAN LAS DERIVACIONES ESTÁNDAR DEL ECG EN UN PACIENTE CON *FLUTTER* TIPO I. LAS DESPOLARIZACIONES AURICULARES (SEÑALADAS CON FLECHAS EN DIII) SUPERAN EN NÚMERO AL DE LOS COMPLEJOS QRS. EN DIII SE IDENTIFICA MÁS CLARAMENTE EL PATRÓN DE ONDAS DE *FLUTTER* (ONDAS F), REGULARES Y CON APARIENCIA DE BORDE DE HOJA DE SIERRA

**Tratamiento del flutter auricular.** Si el paciente tiene *inestabilidad hemodinámica* (presión sistólica < 90 mmHg) debe efectuarse cardioversión eléctrica (ver antes) iniciando con dosis bajas de energía (50 Joules), que se puede incrementar en descargas sucesivas hasta lograr la reversión al ritmo sinusal. En el paciente hemodinámicamente estable, el tratamiento está dirigido al control de la respuesta ventricular hasta que se pueda proceder a revertir al ritmo sinusal. Para lograr el control de la respuesta ventricular se puede usar alguno de los siguientes medicamentos.

**Calcioantagonistas no dihidropiridínicos:** verapamil, 40 a 80 mg VO cada 8 horas, o diltiazem, 60 a 90 mg VO cada 8 horas. Es importante destacar que estos medicamentos pueden tener un efecto inotrópico negativo y su uso puede estar contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular sistólica.

**Betabloqueadores:** bisoprolol, 1,25 a 10 mg una vez al día, o carvedilol, 3,125 a 25 mg cada 12 horas.

En caso de optar por tratamiento con antiarrítmicos con miras a convertir el *flutter* a ritmo sinusal, se puede intentar el uso de antiarrítmicos del grupo I o del grupo III. En Venezuela, actualmente, solo hay propafenona (del grupo I) y amiodarona (del grupo III).

**Propafenona.** No debe utilizarse en pacientes que sufren de disfunción ventricular o de hipertrofia ventricular significativa. Se usa una dosis de carga de 450 a 600 mg VO seguida de 150 mg cada 8 o 6 horas (no está disponible para uso parenteral).

**Amiodarona.** Se utilizan de 2 a 5 mg Kg EV como dosis inicial, seguido por una infusión de 1 mg/min en 6 horas y, luego, se reduce a 0.5 mg/min en las siguientes 18 horas. La administración de amiodarona oral amerita impregnación: inicialmente se administran 200 mg cada 8 horas por 2 semanas, luego, 200 mg cada 12 horas por 2 semanas más, y después, 200 mg diarios. Se recomienda el uso de protectores gástricos del tipo de los inhibidores de bomba de protones y debe seguirse cuidadosamente al paciente para detectar la posible aparición de efectos colaterales mayores (hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, hipo o hipertiroidismo, pigmentación cutánea).

Lamentablemente, los fármacos antiarrítmicos son poco eficaces para revertir el *flutter* al ritmo sinusal o para impedir que vuelva a aparecer. En el caso de las taquicardias supraventriculares regulares, *el tratamiento de elección es la ablación*. Por medio de catéteres especiales se pueden hacer aplicaciones de

radiofrecuencia que interrumpan la conducción de los impulsos en el istmo cavotricuspidé. La ablación es altamente eficaz y logra la cura definitiva en más del 85% de los casos.

**Fibrilación auricular.** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia que genera más hospitalizaciones y gastos en atención de salud; su prevalencia aumenta con la edad de la población, la obesidad y la apnea del sueño o puede aparecer en pacientes sin cardiopatía demostrable (FA solitaria). Se estima que en Venezuela puede haber alrededor de 260.000 personas que sufren FA. Las patologías frecuentemente asociadas con la presencia de FA son hipertensión arterial, valvulopatías, cardiopatía aterosclerótica, EPOC, hipertiroidismo, embolismo pulmonar e ingesta copiosa de alcohol (“síndrome del corazón del día festivo”). Muchos episodios de esta arritmia terminan en forma espontánea en menos de 7 días (FA paroxística), especialmente cuando se producen en pacientes sin cardiopatía estructural. Con el paso del tiempo, la arritmia se repite cada vez más hasta que se queda en forma continua (FA permanente). La FA es una arritmia caótica que tiene una frecuencia auricular de 350 a 600 por minuto o más y una respuesta ventricular variable e irregular (Fig. 37). Si la FA es de comienzo brusco y tiene una respuesta ventricular rápida, puede haber compromiso hemodinámico, especialmente en los pacientes con cardiopatía subyacente (estenosis mitral o cardiopatía hipertrófica).

La fibrilación auricular (FA) incrementa la posibilidad de formación de coágulos en las aurículas, especialmente en la orejuela auricular izquierda, y aumenta significativamente el riesgo de sufrir embolias. El sitio donde con mayor frecuencia van los émbolos es al SNC. El ictus cerebrovascular (ACV) embólico asociado con la FA, tiene una mortalidad elevada (más de 20% en algunos estudios) y altas tasas de incapacidad residual.

Debido a la alta posibilidad de generar embolias sistémicas, tanto con la cardioversión eléctrica como farmacológica, *antes de intentar la conversión al ritmo sinusal es imperativa la anticoagulación del paciente.* De hecho, cuando la aurícula está fibrilando, el flujo es lento y la presión es baja, pero cuando recupera el ritmo sinusal se restablecen el movimiento y los cambios fásicos de presión, de manera que los trombos formados pueden desprenderse y producir embolias. Es imprescindible conocer el tiempo de evolución de la arritmia; si no hay certeza de la fecha de inicio (recordar que la fibrilación auricular puede ser asintomática) se debe proceder a controlar la frecuencia ventricular (que sea menor de 90 por

minuto en reposo) con fármacos que enlentezcan la conducción AV (betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos o digoxina) y administrar anticoagulantes orales por un tiempo mínimo de 6 a 8 semanas antes de intentar la cardioversión. Si con la cardioversión se logra el ritmo sinusal, el paciente debe continuar con los anticoagulantes orales por un mínimo de 3 semanas; en muchos pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la anticoagulación oral debe ser indefinida. Otra forma de decidir si se puede efectuar la cardioversión de inmediato es hacer un ecocardiograma transesofágico que permita determinar si hay trombos auriculares (el ecocardiograma transtorácico no tiene buena sensibilidad para detectar estos trombos). Si se descarta la existencia de trombos se puede proceder a la cardioversión y mantener la anticoagulación por un mínimo de 3 semanas más.



FIGURA 37. ECG DE PACIENTE CON FA. MUESTRA UN RITMO IRREGULAR SIN ONDAS P IDENTIFICABLES Y CON UNA ACTIVIDAD IRREGULAR EN LA LÍNEA DE BASE. LA FRECUENCIA VENTRICULAR (PRIMERA FILA DE NÚMEROS) Y LOS INTERVALOS ENTRE LOS QRS (SEGUNDA FILA DE NÚMEROS) SON VARIABLES

Un modo sencillo de decidir si el paciente debe recibir anticoagulantes orales en forma permanente es *estimar el riesgo de tromboembolismo*. En los pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular se aplica la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (tabla 115). Cada aspecto tiene una puntuación que debe sumarse. Cuando el paciente tiene 2 o más puntos, en ausencia de contraindicaciones mayores (sangrado activo, tumores del SNC, coagulopatía, hemorragia intracraneal reciente), debe recibir anticoagulación oral en forma permanente.

TABLA 115. ESCALA CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC

Hallazgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca o FE < 40%	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
ACV o embolismo previo	2
Enfermedad vascular (coronarias, periférica y/o placa aórtica)	1
Edad de 65 a 74 años	1
Sexo femenino	1

Durante muchos años se ha usado la warfarina, cuyo efecto debe controlarse con el INR entre 2 y 3. Recientemente se han introducido nuevos anticoagulantes orales: inhibidores directos de trombina (dabigatran) o inhibidores directos del factor X activado (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Estos anticoagulantes no requieren del INR para ajustar dosis y han mostrado un efecto más uniforme, menos interacciones medicamentosas y alimentarias, así como menor tasa de sangrado intracraneal que la warfarina. Estos anticoagulantes no deben administrarse a pacientes con prótesis valvulares cardíacas porque hay un riesgo incrementado de sangrado y embolismo en comparación con la warfarina.

Si el paciente con FA está hemodinámicamente estable se puede intentar, primero, el control de la respuesta ventricular con digitálicos, calcioantagonistas no-dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem) o betabloqueantes. Es importante destacar que estos fármacos no son eficaces para convertir la FA a ritmo sinusal. Los digitálicos han caído en desuso porque solo tienen un efecto discreto parasimpaticomimético que disminuye la respuesta ventricular; sin embargo, la digoxina sigue utilizándose con otros fármacos para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los antiarrítmicos (amiodarona y la propafenona) son los más eficaces para la conversión farmacológica de la FA al ritmo sinusal.

En términos generales es poco probable lograr la reversión al ritmo sinusal cuando el paciente tiene aurículas muy dilatadas (más de 4.5 cm en el ecocardiograma) o la fibrilación auricular ha estado presente por tiempo prolongado. Cuando las condiciones del paciente determinan la necesidad de efectuar cardioversión a corto plazo debe efectuarse un ecocardiograma

transesofágico para descartar la existencia de trombos intracavitarios y administrar heparina intravenosa (70 a 100 UI/Kg). Si el enfermo está comprometido hemodinámicamente hay que considerar la cardioversión eléctrica de emergencia. El paciente debe estar bajo el efecto de drogas antiarrítmicas que permitan mantener el ritmo sinusal. Deben utilizarse dosis altas de energía (150 o 200 Joules) al inicio. Si no se logra la reversión al ritmo sinusal con el primer intento, se puede repetir a una dosis máxima de energía (360 Joules de corriente monofásica en la mayoría de los desfibriladores disponibles o 200 Joules en los desfibriladores bifásicos).

**Taquicardia auricular.** Estas taquicardias son producidas por focos ectópicos en las aurículas que descargan a alta frecuencia. El ECG de los pacientes con taquicardia auricular muestra una o más ondas P precediendo al complejo QRS y pueden conducirse en relación A:V 1:1, 2:1 o más, y en modo fijo o variable al ventrículo. La morfología de la onda P es usualmente diferente a la onda P que se produce con la activación sinusal normal, sin embargo, las diferencias morfológicas pueden ser muy sutiles y no discernibles si el foco ectópico se encuentra en las vecindades del nodo sinusal (Fig. 38).



FIGURA 38. ECG DE PACIENTE CON TAQUICARDIA AURICULAR. NO SE VISUALIZAN ONDAS P CLARAMENTE DISCERNIBLES EN DERIVACIONES ESTÁNDAR. EN LAS PRECORDIALES V1 Y V2 SE VEN ONDAS P (SEÑALADAS POR FLECHAS) CON UNA FRECUENCIA ELEVADA (188 PPM) CON CONDUCCIÓN 3:1 Y DISTANCIA R-R VARIABLE

Las taquicardias auriculares se producen usualmente por automatismo anormal o actividad disparada y en muchos casos son de difícil manejo farmacológico. Pueden emplearse betabloqueantes, calcionatagonistas, antiarrítmicos de grupo I o de grupo III. En el manejo de las taquicardias auriculares, la cardioversión tiene poca utilidad porque como el mecanismo fisiopatológico es usualmente el de automatismo anormal, la arritmia solo se detiene transitoriamente en el momento de la cardioversión y reaparece al cabo de pocos latidos sinusales. El tratamiento

definitivo de la taquicardia auricular requiere a menudo una ablación para eliminar el foco ectópico que produce la taquicardia.

**Taquicardiomiopatía.** En 1962, G. Whipple y colaboradores describieron en un modelo experimental la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva como consecuencia de la estimulación cardíaca a alta frecuencia. A partir de entonces se reconoce que las arritmias (supraventriculares y ventriculares) que producen incremento de la frecuencia cardíaca en forma sostenida, pueden producir dilatación cardíaca, disminución de la función sistólica e insuficiencia cardíaca. A esta forma de cardiopatía dilatada se la llama *taquicardiomiopatía* (Fotografía 22). En esta patología, la prioridad del tratamiento es disminuir la frecuencia ventricular y/o eliminar la arritmia que la causa. La gran mayoría de los pacientes que la sufren logra recuperarse completamente al controlar o eliminar la arritmia. Es muy importante considerar esta posibilidad diagnóstica en los pacientes que se presentan con insuficiencia cardíaca y frecuencia cardíaca elevada, ya que los que sufren de taquicardiomiopatía y no responden a los fármacos antiarrítmicos disponibles, muchos de ellos pueden ser curados al eliminar por ablación el foco o circuito responsable de la aparición de la arritmia que genera la taquicardiomiopatía.

Hemos tenido oportunidad de tratar pacientes (muchos de ellos niños) reclusos en cama con insuficiencia cardíaca congestiva, sin respuesta a su tratamiento convencional, y que a la semana de haber sido sometidos a ablación del foco arrítmico se han restablecido completamente y con una función cardíaca normal.



FOTOGRAFÍA 22. SE PRESENTA EL ECOCARDIOGRAMA DE UN PACIENTE CON TAQUICARDIA AURICULAR INCESANTE, QUE DESARROLLÓ TAQUICARDIOMIOPATÍA. LA FLECHA MÁS LARGA SEÑALA LA VALVA SEPTAL DE LA VÁLVULA MITRAL. LA FLECHA MÁS CORTA, UN MÚSCULO PAPILAR. AI = AURÍCULA IZQUIERDA. AD = AURÍCULA DERECHA. VI = VENTRÍCULO IZQUIERDO. VD = VENTRÍCULO DERECHO. EL VI MUESTRA MARCADA DILATACIÓN Y TENDENCIA A LA ESFERICIDAD. FRACCIÓN DE EYECCIÓN 0.20

**Latidos prematuros ventriculares (LPV).** Al igual que los latidos prematuros supraventriculares, pueden ocurrir despolarizaciones prematuras en los ventrículos. Las extrasístoles que se originan por debajo del haz de His se llaman ventriculares. En el contexto del infarto agudo del miocardio, los latidos ventriculares prematuros son expresión de formas anormales de automatismo o reentrada y pueden actuar como disparadores de circuitos de reentrada. Se ha demostrado que solo las extrasístoles que se observan en la cardiopatía estructural (isquemia o miocardiopatía dilatada) *incrementan el riesgo de sufrir muerte súbita* (Fig. 39).

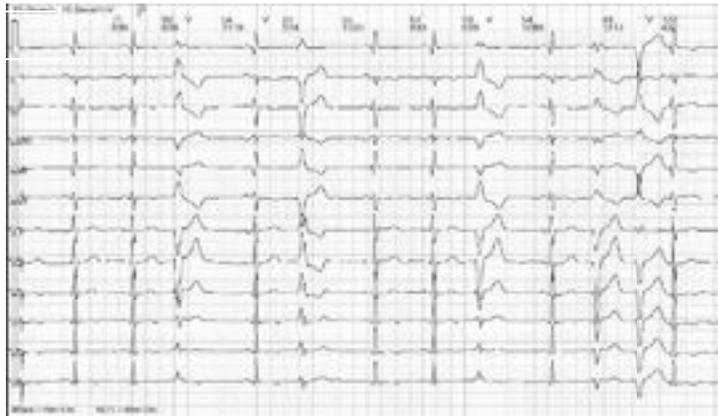


FIGURA 39. ECG DE 12 DERIVACIONES SIMULTÁNEAS. EL 3º, 5º, 8º, 10º Y 11º LATIDOS DE IZQUIERDA A DERECHA SON EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES. LOS QRS SON ANCHOS, ABERRANTES Y NO TIENE ONDA P QUE LOS PRECEDA. LA ONDA T ES OPUESTA A LA POLARIDAD DOMINANTE DEL QRS Y ESTE VA SEGUIDO POR UNA PAUSA COMPENSADORA. EL 10º Y 11º SE PRESENTAN COMO UNA PAREJA

El tratamiento de las extrasístoles ventriculares con antiarrítmicos puede dar origen a nuevas arritmias como efecto colateral del fármaco antiarrítmico (efecto proarrítmico), por lo que la recomendación general es NO administrar antiarrítmicos para el tratamiento de los latidos ventriculares prematuros en el infarto del miocardio o en ausencia de cardiopatía estructural. En caso de que el paciente tenga síntomas molestos puede prescribirse un betabloqueante y siempre se recomienda su evaluación por un electrofisiólogo para un análisis cuidadoso del riesgo de muerte súbita y escoger el tratamiento más adecuado y de menor riesgo.

**Taquicardia ventricular (TV).** Es un ritmo originado en el ventrículo, con una frecuencia  $> 100$  lpm, que se inscribe con un complejo QRS ancho. Es considerada una arritmia grave, ya que produce una profunda alteración de la mecánica ventricular y además puede transformarse en fibrilación ventricular (FV). La FV es el equivalente de un paro cardíaco, ya que el corazón no tiene contracción mecánica eficaz y no hay expulsión de sangre. La TV y FV son complicaciones frecuentes del infarto del miocardio en la fase aguda, la cardiopatía isquémica crónica, las miocardiopatías dilatadas, las cardiopatías arritmogénicas hereditarias y las cardiopatías congénitas. En el ECG se encuentran complejos QRS anchos, aberrantes, sin onda P visible o con ondas P, cuyo número es menor que el de los complejos QRS (disociación V-A). Un grupo relativamente pequeño de pacientes presenta taquicardia ventricular sin cardiopatía estructural asociada (Fig. 40).

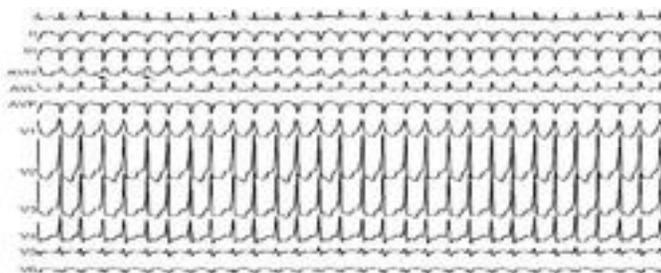


FIGURA 40. SE APRECIA UNA TAQUICARDIA DE QRS ANCHO, REGULAR, CON COMPLEJOS POSITIVOS EN LA DERIVACIÓN AVR. EN EL TRAZADO AVR PUEDEN VERSE ALGUNAS ONDAS P (SEÑALADAS CON FLECHAS NEGRAS) CON MENOR FRECUENCIA QUE LOS COMPLEJOS QRS (DISOCIACIÓN V-A)

Una taquicardia ventricular regular de QRS ancho se debe distinguir de la taquicardia supraventricular conducida con aberrancia (bloqueo de rama). Resulta muy útil el interrogatorio del enfermo, ya que si tiene el antecedente de ser portador de cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada, el diagnóstico más probable es taquicardia ventricular. En el diagnóstico diferencial, la derivación AVR del ECG resulta de gran utilidad. En efecto, AVR “mira” al corazón desde el hombro derecho. Si el complejo QRS es positivo en la derivación AVR, la activación debe estar viajando desde los ventrículos hacia las aurículas. En la misma derivación AVR, la presencia de complejos QRS positivos o negativos de inscripción inicial lenta, apunta fuertemente al diagnóstico de taquicardia ventricular. La presencia de ondas P con menor frecuencia que el de los complejos QRS (disociación V-A) es un signo 100% específico para el diagnóstico de TV (ver Fig. 40).

**Tratamiento de la TV.** Si el paciente con TV se presenta con colapso hemodinámico y pulso perceptible, debe ser sometido a cardioversión inmediata con sedación profunda y descarga de 100 Joules sincronizada con el QRS. Si el enfermo tiene colapso hemodinámico y no se percibe pulso, debe procederse de inmediato a desfibrilar al paciente (200 Joules bifásico o 360 Joules monofásico) con reanimación cardiopulmonar hasta estabilizarlo.

Si no hay colapso hemodinámico, la primera opción terapéutica es la administración de amiodarona, 5 mg por Kg EV en bolus, que debe seguirse de una infusión de 1 mg por minuto las siguientes 6 horas y luego 0.5 mg por minuto por 48 horas. Dado el gran riesgo de “paro cardíaco”, el paciente debe estar en UCI, adecuadamente monitorizado, con buen acceso venoso y garantizar la disponibilidad de un desfibrilador. El tratamiento a largo plazo, generalmente implica la instalación de un desfibrilador automático implantable, generalmente asociado a la amiodarona. En algunos casos es necesaria la ablación del foco arritmogénico por catéter.

**Fibrilación ventricular (FV).** La FV se presenta como una arritmia primaria o como una evolución de la TV no tratada. El ECG muestra un trazado irregular, muy rápido, de complejos con forma cambiante; no se reconocen ondas P ni actividad ventricular organizada o regular (Figura 41). La conducta a seguir se describe en las normas del paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar, pero hay que hacer énfasis en que la prioridad fundamental es efectuar reanimación temprana y desfibrilación inmediata. Si el paciente sobrevive y la arritmia ocurre fuera de la fase aguda de un infarto, la mayor parte de las veces debe ser sometido cuanto antes al implante de un desfibrilador automático.

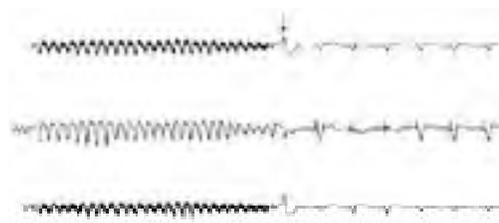


FIGURA 41. EL TRAZADO ES CARACTERÍSTICO DE LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR. SE MUESTRAN 3 DERIVACIONES SIMULTÁNEAS DEL ECG CON UN RITMO IRREGULAR, CAÓTICO, SIN ACTIVIDAD AURICULAR RECONOCIBLE Y CON UNA FRECUENCIA VENTRICULAR MUY ELEVADA (INCONTABLE). EN EL MOMENTO MARCADO POR LA FLECHA SE PRODUCE UNA DESCARGA ADECUADA DE UN DESFIBRILADOR QUE EL PACIENTE TIENE IMPLANTADO Y PASA A UN RITMO CONTROLADO POR MARCAPASOS

**Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado.** Se presenta en sujetos normales y en patologías como infarto del miocardio con isquemia del nodo AV, miocarditis y con el uso de fármacos que enlentecen la conducción AV (digitálicos, betabloqueadores y calcioantagonistas no dihidropiridínicos). La característica electrocardiográfica es la presencia de ritmo sinusal y un intervalo PR prolongado y constante mayor de 0.20 seg (Figura 42).

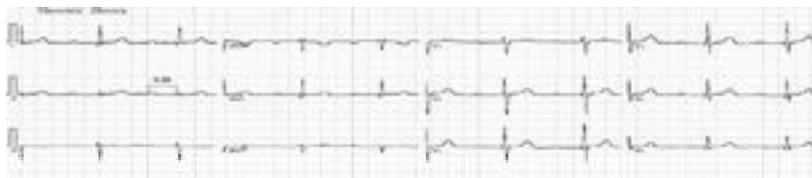


FIGURA 42. EL TRAZADO MUESTRA UN RITMO REGULAR CON P POSITIVA QUE PRECEDE A QRS Y UN INTERVALO PR CONSTANTE DE 0.36 SEG

En la mayoría de los casos no requiere tratamiento. Una posible excepción son los pacientes que presenten intervalo PR muy prolongado (mayor de 0.36 seg), sufran de asincronía auriculoventricular y puedan requerir el implante de marcapasos.

**Bloqueo AV de segundo grado.** Se presentan dos modalidades, Mobitz tipo I (fenómeno de Wenckebach) y Mobitz tipo II.

**Bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo I (fenómeno de Wenckebach).** El ECG muestra un alargamiento progresivo del PR hasta producirse la falla de la conducción de una onda P (Figura 43). En la mayor parte de los casos, el bloqueo Mobitz I obedece a un fenómeno fisiológico normal que ocurre a frecuencias cardíacas elevadas. También puede ser resultado de un tono parasimpático elevado. La mayoría de los bloqueos Mobitz I son supradivisionales (el sitio de bloqueo es proximal al haz de His) y cursa con complejos QRS estrechos. No requiere tratamiento, a no ser que se presente bradicardia sintomática. Para ser considerada sintomática la bradicardia debe corroborarse que los síntomas (mareos, debilidad, síncope) solo están presentes cuando hay bradicardia.



FIGURA 43. EL TRAZADO MUESTRA UN INTERVALO PR QUE SE PROLONGA PROGRESIVAMENTE HASTA QUE FALLA LA CONDUCCIÓN DE UNA ONDA P. LAS ONDAS P ESTÁN SEÑALADAS POR FLECHAS EN LA DERIVACIÓN V1

**Mobitz tipo II.** En esta forma de bloqueo, el ECG muestra ondas P bloqueadas sin modificación del intervalo PR (Figura 44). En muchos casos, el complejo QRS es ancho porque este tipo de bloqueo es generalmente infradivisional y expresión de enfermedad cardíaca estructural. Con frecuencia, estos pacientes manifiestan síntomas y/o progresan a un bloqueo AV avanzado. Es necesario mantener la observación estricta del enfermo y el registro permanente del ritmo cardíaco. Dado que la mayoría de estos bloqueos es infradivisional, la atropina y el isoproterenol tienen poco o ningún efecto. El tratamiento de elección es implantar un marcapaso cardíaco.

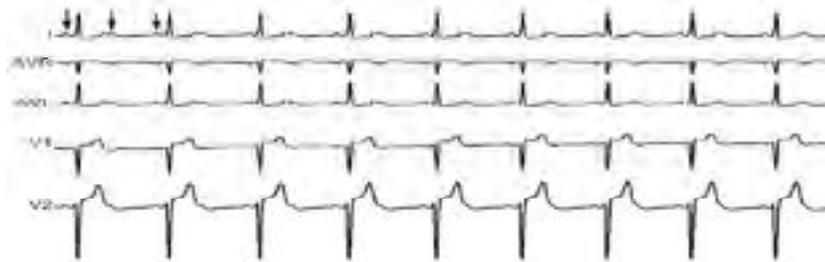


FIGURA 44. BLOQUEO AV DE SEGUNDO GRADO TIPO MOBITZ II. EL TRAZADO MUESTRA TRES DERIVACIONES ESTÁNDAR Y 2 PRECORDIALES. LAS ONDAS P (SEÑALADAS POR FLECHAS EN D1) TIENEN EL DOBLE DE LA FRECUENCIA QUE LOS QRS (BLOQUEO 2:1). NO HAY MODIFICACIÓN DEL INTERVALO PR EN LOS COMPLEJOS CONDUCIDOS

**Bloqueo AV de tercer grado o completo.** Es el bloqueo AV de peor pronóstico, particularmente cuando se presenta en el curso de un infarto del miocardio de la cara anterior. Puede conducir a hipotensión arterial, asistolia ventricular con ataques de Stokes-Adams e insuficiencia cardíaca congestiva. Muchos de estos pacientes se presentan en el contexto de bajas frecuencias y fallecen en forma súbita por taquicardia ventricular polimórfica que degenera en fibrilación ventricular. Esto indica que el médico no debe descuidarse ante un paciente con bloqueo AV avanzado que luce asintomático.

La mayor parte de los bloqueos AV de tercer grado es infradivisional y cursa con QRS ancho y frecuencias ventriculares bajas (menor de 45 ppm). El bloqueo AV de tercer grado puede ser también supradivisional; en este caso, el QRS es estrecho. El bloqueo AV de tercer grado supradivisional se observa más en niños (bloqueo AV congénito), en pacientes con accidentes coronarios agudos que cursan con isquemia del nodo AV o como consecuencia del efecto de drogas que enlentecen la conducción AV. Estos enfermos requieren el implante de marcapaso cardíaco a la mayor brevedad posible, el cual no debe retrasarse por una aparente “estabilidad del enfermo” (Figura 45).



FIGURA 45. BLOQUEO AV DE TERCER GRADO. LAS FLECHAS SEÑALAN LAS ONDAS P. LAS AURÍCULAS LLEVAN UN RITMO Y UNA FRECUENCIA (MAYOR) DIFERENTE A LA DE LOS VENTRÍCULOS. LOS COMPLEJOS QRS SON ANCHOS Y LA FRECUENCIA ESTÁ EN EL ORDEN DE 40 PPM (FILA SUPERIOR DE NÚMEROS). EL INTERVALO R-R ES BASTANTE REGULAR (FILA INFERIOR DE NÚMEROS)

**Bloqueos de rama.** El haz de His se bifurca en una *rama derecha* (que corre por el endocardio del lado derecho del septum interventricular y se va subdividiendo para originar la red de Purkinje) y una *rama izquierda* (que pasa al endocardio izquierdo del septum interventricular alto). Rápidamente

se divide en una red anterior (hemirrama o fascículo izquierdo anterior) y otra posterior (hemirrama o fascículo izquierdo posterior). La rama derecha es más superficial que la izquierda y se lesiona con facilidad durante instalación de catéteres o en situaciones que incrementan la presión del ventrículo derecho (estenosis pulmonar, comunicación interauricular, hipertensión pulmonar, embolismo pulmonar). La rama izquierda también puede bloquearse por efecto de enfermedad cardíaca, generalmente por hipertrofia ventricular izquierda (enfermedad coronaria, hipertensión arterial o estenosis aórtica). Los bloqueos de rama pueden ser de una rama (derecha o izquierda) o combinarse, es decir, el bloqueo de una hemirrama izquierda con la rama derecha, lo cual es conocido como bloqueo bifascicular. El bloqueo de rama izquierda también se considera bifascicular, dado que la rama izquierda se divide en dos fascículos. Cuando se presenta un bloqueo bifascicular en el curso de un infarto del miocardio, es posible que termine en un bloqueo AV completo, por lo que generalmente amerita el uso de un marcapaso transitorio.

**El bloqueo avanzado de rama derecha del haz de His (BARDHH).**

Cursa con un QRS prolongado y con forma de letra “M” en la derivación V1 y V2 (Figura 46). El diagnóstico de BARDHH asociado a una desviación del eje eléctrico del QRS hacia la izquierda (mayor de  $-30^\circ$ ), hace el diagnóstico de bloqueo bifascicular porque delata la presencia asociada de bloqueo de la hemirrama izquierda anterior (Figura 47)

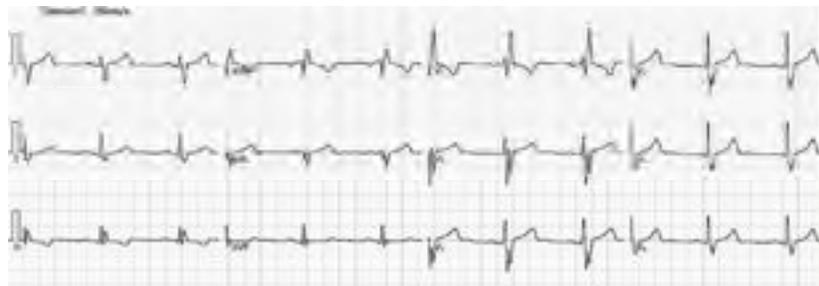


FIGURA 46. EL TRAZADO MUESTRA UN BLOQUEO AVANZADO DE RAMA DERECHA. DESTACA LA PRESENCIA DE UN QRS ANCHO CON IMAGEN A MODO DE LETRA “M” EN V1 Y V2



FIGURA 47. BLOQUEO AVANZADO DE RAMA DERECHA MÁS HEMIBLOQUEO IZQUIERDO ANTERIOR (BLOQUEO BIFASCICULAR). EL TRAZADO MUESTRA UN BLOQUEO AVANZADO DE RAMA DERECHA ASOCIADO A UNA MARCADA DESVIACIÓN DEL EJE ELÉCTRICO A LA IZQUIERDA ( $-120^\circ$ ). DESTACA LA PRESENCIA DE UN QRS ANCHO CON IMAGEN A MODO DE LETRA “M” EN V2 Y V3

**El bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de His (BARIHH)** cursa con un QRS prolongado y con forma de letra “M” en las derivaciones V5 y V6 (Fig. 48). Recordemos que la presencia de BARIHH implica el diagnóstico de bloqueo bifascicular, y que si ocurre en el contexto de un infarto del miocardio agudo, debe procederse a la implantación de un marcapaso cardíaco transitorio por la posibilidad de progresión a bloqueo AV de tercer grado.



FIGURA 48. BLOQUEO AVANZADO DE RAMA IZQUIERDA. EL QRS ES ANCHO Y TIENE FORMA DE LETRA M EN LAS DERIVACIONES V5 Y V6

Los bloqueos de rama no tienen indicación terapéutica específica, a excepción del tratamiento preventivo con marcapaso cardíaco transitorio, cuando se producen en el contexto del infarto del miocardio agudo.

#### INDICACIONES PARA EL USO DEL MARCAPASO TRANSITORIO EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, COMPLICADO CON ARRITMIAS

1. Bradicardia sinusal que no responda a la administración de atropina y produzca síntomas, particularmente cuando se asocia a signos de bajo gasto cardíaco

2. Bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II
3. Bloqueo bifascicular que aparece en el curso del infarto o de rama izquierda del haz de His
3. Bloqueo AV completo.
4. Estimulación para tratamiento de taquiarritmias.

**Resincronización cardíaca.** La presencia de BARIHH con QRS <sup>3</sup> 150 mseg que se presenta en pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la función ventricular sistólica expresada en una fracción de eyección 0.35, constituye una indicación formal para el implante de dispositivos especiales de estimulación denominados terapia de resincronización cardíaca.

## REFERENCIAS

- ABDEL J. FUENMAYOR; NELSY GONZÁLEZ-CERRADA, JOHANNA VALENCIA. Taquicardiomiopatía en Niños: Una Causa de Insuficiencia Cardíaca que Debe Tenerse en Cuenta. *Revista Iberoamericana de Arritmología* 2009; 1: 64.
- ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/ NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Heart Rhythm Journal*. 2008; 5: 934-955.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112:IV-58-IV-66.
- BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, © 2003 by the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, Inc., and the European Society of Cardiology Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF. ACC/AHA/ ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. 2003. Ame Coll Card Web Site. Available at: [http://www.acc.org/clinical/guidelines/arrhythmias/ sva\\_index.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/arrhythmias/ sva_index.pdf).

FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS, CRIJNS HJ, CURTIS AB, ELLENBOGEN KA, HALPERIN JL, LE HEUZEY J-Y, KAY GN, LOWE JE, OLSSON SB, PRYSTOWSKY EN, TAMARGO JL, WANN S, SMITH SC JR, JACOBS AK, ADAMS CD, ANDERSON JL, ANTMAN EM, HUNT SA, NISHIMURA R, ORNATO JP, PAGE RL, RIEGEL B, PRIORI SG, BLANC J-J, BUDAJ A, CAMM AJ, DEAN V, DECKERS JW, DESPRES C, DICKSTEIN K, LEKAKIS J, MCGREGOR K, METRA M, MORAIS J, OSTERSPEY A, ZAMORANO. JL. ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006;114:700-752. Published online before print August 2, 2006. DOI: 10/1161/Circulation.AHA.106.177031

GOLDBERGER JJ, CAIN ME, HOHNLOSER SH, KADISH AH, KNIGHT BP, LAUER MS, MARON BJ, PAGE RL, PASSMAN R, SISCOVICK D, STEVENSON WG, ZIPES DP. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart Rhythm*. 2008; 5 (10):e1-e21.

HUGH CALKINS, MD, FHRS; JOSEP BRUGADA, MD, FESC; DOUGLAS L. PACKER, MD, FHRS; RICCARDO CAPPATO, MD, FESC; SHIH-ANN CHEN, MD, FHRS; HARRY J.G. Crijns, MD, FESC; Ralph J. Damiano, Jr., MD; D. Wyn Davies, MD, FHRS; David E. Haines, MD, FHRS; Michel Haissaguerre, MD; Yoshito Iesaka, MD; Warren Jackman, MD, FHRS; Pierre Jais, MD; Hans Kottkamp, MD; Karl Heinz Kuck, MD,

FESC; Bruce D. Lindsay, MD FHRS; Francis E. Marchlinski, MD; Patrick M. McCarthy, MD; J. Lluis Mont, MD, FESC; Fred Morady, MD; Koonlawee Nademanee, MD; Andrea Natale, MD, FHRS; Carlo Pappone, MD, PhD; Eric Prystowsky, MD, FHRS; Antonio Raviele, MD, FESC; Jeremy N. Ruskin, MD; Richard J. Shemin, MD

HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 816-861.

HUIKURI HV, CASTELLANOS A, MYERBURG RJ. Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. *N Eng J Med*. 2001; 345(20): 1473-1482.

2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal*. 2010; 31: 2677-2687.

WANN LS, CURTIS AB, JANUARY CT, ELLENBOGEN KA, LOWE JE, ESTES NAM 3RD, PAGE RL, EZEKOWITZ MD, SLOTWINER DJ, JACKMAN WM, STEVENSON WG, TRACY CM, writing on behalf of the 2006 ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation Writing Committee. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104-123.

WHIPPLE GH, SCHEFFIELD IT, WOODMAN EG, THEIOPHILIS C, FIEDMAN S. Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. *Proc N Engl Cardiovasc Soc*. 1962; 20: 39-40.

## PERICARDITIS

*José Ernesto Moros Guédez*

### INTRODUCCIÓN

La pericarditis es un proceso inflamatorio del pericardio de curso agudo o crónico y generalmente acompañado de líquido o “derrame pericárdico” de tipo exudado, transudado, hemático o purulento. El pericardio está compuesto por dos hojas fibroelásticas, la parietal y la visceral, separadas por aproximadamente 20 ml de un ultrafiltrado de plasma. El pericardio cumple importantes funciones, protege al corazón contra infecciones vecinas, reduce la fricción del miocardio durante la actividad cardíaca, limita el desplazamiento del corazón y regula el llenado ventricular derecho, particularmente en situaciones de sobrecarga hemodinámica (esfuerzo e hipervolemia).

La pericarditis puede tener un curso agudo: viral, bacteriana, traumática, postinfarto del miocardio, fiebre reumática, medicamentos (hidralazina y procainamida), SIDA y las asociadas a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica. Puede tener una evolución crónica como consecuencia del tratamiento inadecuado de las pericarditis aguda: virus/idiopática, bacterias piógenas, tuberculosis, uremia, mixedema, micosis profundas, neoplasias del pericardio, enfermedades autoinmunes, traumatismos y cirugía cardíaca.

La lesión básica consiste en un proceso inflamatorio que afecta el pericardio (visceral y parietal) con eventual participación inflamatoria de estructuras adyacentes como el epimiocardio, pleura o pulmón. Las complicaciones más frecuentes de la pericarditis son taponamiento cardíaco por un derrame pericárdico masivo o de instalación brusca, arritmias ventriculares o supraventriculares (por compromiso del miocardio) y pericarditis constrictiva crónica.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**PERICARDITIS AGUDA.** Se caracteriza por un dolor intenso, de localización retroesternal o precordial, intensidad variable, irradiado al cuello, hombros y

brazo izquierdo. Se exagera con la inspiración (tipo pleurítico) y se calma con la posición sentada hacia delante (posición mahometana); concomitantemente fiebre, escalofríos, fatiga y debilidad. La disnea aparece cuando existe un derrame importante. El hallazgo físico sobresaliente es el frote pericárdico, que con frecuencia se confunde con un frote pleural. Es semejante al ruido que origina el “mecate de la hamaca en la alcayata”; es sincrónico con los latidos cardíacos, puede tener uno o varios componentes, que corresponden a los movimientos de contracción y relajación del corazón; se modifica con los movimientos respiratorios, se oye mejor con la membrana del estetoscopio fuertemente aplicada en el borde esternal izquierdo en su tercio inferior, y no se irradia; aumenta de intensidad en la posición sentada, en espiración y el decúbito lateral izquierdo, y persiste aunque se interrumpa la respiración (apnea), a diferencia del frote pleural que aparece con los movimientos respiratorios. Cuando hay derrame importante, los ruidos cardíacos son débiles y aumenta el área de percusión de la matidez cardíaca.

**PERICARDITIS CONSTRICTIVA CRÓNICA.** Se forma un tejido de granulación con un pericardio rígido, fibroso, engrosado, y a veces calcificado, que incapacita los ventrículos para llenarse suficientemente durante la diástole, por lo que ocasiona reducción del volumen diastólico y aumento de la presión al final de la diástole de ambos ventrículos con una fracción de eyección ventricular generalmente normal. De igual manera, la presión media en las aurículas, venas pulmonares y venas de la circulación general se encuentra elevada.

Se observa frecuentemente como consecuencia de cualquier pericarditis, pero predomina la etiología tuberculosa, piógena, hemopericardio (traumático y cirugía cardíaca), metástasis, enfermedades autoinmune, micótica e idiopática. Cursa con dolor torácico, disnea, ortopnea y tos. La hipertensión de la circulación de retorno trae como consecuencia el desarrollo de hepatomegalia congestiva, ascitis y edema de miembros inferiores. Es característico que en esta condición no se ausculta frote pericárdico; se observa una ingurgitación yugular importante con signo de Kussmaul, descenso prominente del seno “Y” (por vaciamiento rápido de la aurícula derecha), ruidos cardíacos hipofonéticos, golpeteo o “knock” diastólico temprano (0.06 a 0.12 seg después del segundo ruido). Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía restrictiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha, infarto del ventrículo derecho y valvulopatía tricuspídea. El tratamiento consiste en compensar al paciente con reposo en cama, dieta hiposódica y digitálicos en caso de disfunción miocárdica o taquiarritmias supraventriculares. Los diuréticos deben usarse con prudencia para evitar una

hipovolemia contraproducente. La tardanza en resolver la pericarditis constrictiva quirúrgicamente puede conducir a lesiones miocárdicas y hepáticas irreversibles. Se recomienda la pericardiocentesis; sin embargo, lo más importante y definitivo es la pericardiectomía con decorticación amplia y biopsia para definir la etiología; esta tiene una mortalidad del 5 al 10%.

**TAPONAMIENTO CARDÍACO.** Las principales causas son neoplasia, idiopática, uremia y hemopericardio (traumatismo, cirugía cardíaca o uso de anticoagulantes). Se caracteriza por la *triada de Beck*: hipotensión arterial, ruidos cardiacos hipofonéticos e ingurgitación yugular, sin descenso de la onda “Y”. El taponamiento depende más de la velocidad de aparición del líquido que de la cantidad; por ej., se puede presentar por la aparición súbita de 200 ml de sangre (hemopericardio) o la presencia de 2.000 ml lentamente (mixedema). El taponamiento puede ocasionar un estado de *shock* con agitación psicomotriz, palidez con cianosis distal, taquicardia, extremidades frías y húmedas; además, *pulso paradójico* (disminución de la tensión arterial sistólica, más de 10 mm en la inspiración); cuando es > de 10 mm se puede detectar un pulso arterial disminuido durante la inspiración. Curiosamente, el pulso paradójico se observa poco en la pericarditis constrictiva porque el pericardio rígido no permite los cambios de presión que ejercen los movimientos respiratorios sobre las cámaras cardíacas. La pericardiocentesis es el procedimiento salvador; la extracción de 50 ml puede reestablecer transitoriamente al paciente. La pericardiectomía permite el drenaje de derrames tabicados, implantar drenes, tomar material para laboratorio y hacer la biopsia.

## DIAGNÓSTICO

Los exámenes que orientan al diagnóstico de una pericarditis son los siguientes:

**Telerradiografía del tórax.** Se observa ensanchamiento de la silueta cardíaca en forma de “bota o cantimplora”; con la fluoroscopia, es notable la disminución del movimiento cardíaco. En la pericarditis constrictiva crónica, la silueta es generalmente de tamaño normal y el pericardio puede observarse calcificado.

**Ecocardiografía bidimensional Doppler transtorácica.** Es la herramienta diagnóstica más sensible para el diagnóstico de la pericarditis; se puede detectar el grosor del pericardio, la presencia de líquido entre sus hojas, la disminución del movimiento del pericardio y el aumento del movimiento del corazón dentro del saco pericárdico “corazón en vaivén”. Es útil para detectar la cuantía del

líquido y, por tanto, un eventual taponamiento cardíaco en la evolución de una pericarditis aguda. La ecocardiografía con Doppler hemodinámico es de gran valor en la pericarditis constrictiva crónica.

**Electrocardiografía.** Los hallazgos más notables son:

1. Pericarditis aguda: elevación cóncava del segmento ST en casi todas las derivaciones “signo de la bandera” y depresión de la onda T.
2. Taponamiento cardíaco: complejos QRS de bajo voltaje y alternancia eléctrica (QRS de diferente amplitud en forma alterna).
3. Pericarditis constrictiva crónica: aplanamiento difuso e inversión de la onda T y fibrilación auricular.

**TC y RM torácicas.** Revelan magnitud y localización exacta del líquido, derrames tabicados, engrosamiento y calcificación del pericardio y presencia de tumores. Permiten diferenciar la miocardiopatía restrictiva de la pericarditis constrictiva crónica.

**Líquido pericárdico.** Su análisis nos permite orientar la etiología. Citrino (viral); hemorrágico (tuberculosis, neoplasia); purulento (bacterias). Se deben solicitar estudios citoquímicos, citología, cultivos.

Se describirán algunas de las pericarditis más frecuentes observadas en nuestro medio y su tratamiento.

**Pericarditis aguda viral (idiopática).** En la mayoría de los casos no se puede establecer la etiología viral, por lo que se le llama “idiopática”. Es más frecuente en el sexo masculino y entre la tercera o cuarta década de la vida. Se le atribuye un origen viral (*echovirus*, *coxsackie*, *adenovirus*, *HIV*, *influenza*, *parotiditis*, *varicella-zoster* y *mononucleosis infecciosa*). Aparece después de 10 a 15 días de una infección de las vías respiratorias alta o baja (neumonitis, derrame pleural). Es de curso autolimitado, el taponamiento es raro y a veces es recidivante, por probables mecanismos inmunológicos. El tratamiento consiste en reposo, AINES, colchicina 0.6 mg BID VO y en caso de derrame pericárdico o pleural se utiliza la prednisona, 1 mg/Kg VO OD; a veces es necesario recurrir a analgésicos potentes como meperidina o morfina para aliviar el dolor. No se aconseja el uso de antibióticos ni anticoagulantes.

**Pericarditis piógena (purulenta).** Es ocasionada por gérmenes como estafilococos, neumococos, estreptococos, gramnegativos (*E. coli*, *Proteus*,

*Pseudomonas* y *Haemophilus*) y anaerobios *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium* y *Actinomyces* spp. Se origina por una sepsis, focos en órganos vecinos (pulmones, endocardio, pleura), perforación esofágica, cirugía cardiotorácica y heridas punzopetrantes del tórax. Tiene una mortalidad de hasta del 50%. En caso de obtenerse el líquido pericárdico es recomendable la coloración de Gram y el cultivo (BK, hongos). Se debe usar la oxacilina para estafilococos sensibles a la penicilina; cuando es meticilinarresistente, usar la vancomicina; en todo caso, ante el desconocimiento del germen se impone el uso empírico de antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y vancomicina. El drenaje quirúrgico es recomendable si a los pocos días no hay respuesta al tratamiento.

**Pericarditis tuberculosa.** Es una de las causas más frecuentes de pericarditis constrictiva crónica; puede ocurrir aun en ausencia de lesiones pulmonares y provenir más bien de ganglios mediastinales afectados. Actualmente es obligatorio descartar el SIDA por la asociación frecuente de estas entidades. El cuadro clínico se puede presentar en forma aguda, aunque generalmente es insidioso; el derrame pericárdico es frecuente y evoluciona a una pericarditis constrictiva. En el 90% de los pacientes el PPD es positivo y en el 50% de ellos se puede identificar el BK del líquido pericárdico mediante la coloración de Ziehl-Neelsen, cultivo o inoculación en el cobayo. Es útil cuantificar la *desaminasa de adenosina* (ADA); niveles > 30 UI/L hablan en favor de pericarditis tuberculosa con una sensibilidad cerca del 100%; asimismo, el interferón gamma, producido por linfocitos T, > de 140 pg/ml, sugiere la enfermedad. También es útil la reacción en cadena de la polimerasa. El tratamiento se debe iniciar lo más pronto posible para evitar la pericarditis constrictiva crónica, que culmina muchas veces en una pericardiectomía. El tratamiento ideal es la cura triple (ver tuberculosis).

**Pericarditis asociada a la fiebre reumática.** Se presenta frecuentemente como parte de la pancarditis reumática; raramente se complica con taponamiento cardíaco. El tratamiento consiste en reposo en cama, aspirina y antibióticos para erradicar *estreptococo -hemolítico* del grupo A de las vías respiratorias superiores con penicilina V o penicilina benzatínica. Cuando no hay respuesta a la aspirina se indica prednisona, 50 a 60 mg VO diarios por 6 semanas; es conveniente una reducción progresiva antes de la suspensión total. Las manifestaciones de la pericarditis remiten generalmente a la semana de iniciado el tratamiento, pero la taquicardia, la fiebre y el aumento de la VSG tardan más

tiempo en normalizarse. Se debe recordar el carácter recidivante de la fiebre reumática, por lo que es necesario tratar toda amigdalofaringitis aguda con penicilina, además del tratamiento profiláctico, en caso de valvulopatía reumática (ver fiebre reumática).

**Pericarditis asociada al infarto del miocardio.** Se presenta entre un 7 a 15% de los pacientes con infarto del miocardio, aparece al segundo día del accidente, es leve y dura poco. Sin embargo, existe una forma de pericarditis que se observa en cerca del 4% de los pacientes con infartos y ocurre alrededor de la tercera o cuarta semana del accidente, conocido como *síndrome de Dressler*; que se caracteriza por dolor precordial, fiebre, malestar general y artralgias; a veces se acompaña de pleuritis y neumonitis. La pericarditis puede ser fibrinosa o con derrame pericárdico y en ciertas ocasiones sanguinolento, y que puede evolucionar al taponamiento cardíaco o presentar recaídas. Por lo general se resuelve en 2 a 4 semanas con reposo y tratamiento con AINES COX-1 como el ibuprofeno, 400 mg VO BID o naproxeno, 500 mg VO BID; como alternativa, los COX-2 como el mexolicam, 15 mg VO OD. No es recomendable el uso de aspirina por sus propiedades antiagregantes plaquetarias, ni los anti-coagulantes (heparina y/o warfarina) por la posibilidad de hemopericardio y taponamiento cardíaco. En los casos graves se debe recurrir a la prednisona, 60 mg VO diarios, por una a dos semanas, y luego, reducción gradual de 5 a 10 mg cada 3 días hasta la suspensión total. En caso de taponamiento se debe hacer la pericardiocentesis, y en casos graves y recidivantes, la pericardiectomía.

**Pericarditis urémica.** Es una complicación de la enfermedad renal crónica; ocurre en el 20% de los pacientes y es de etiología multifactorial. Puede ser de dos tipos:

**Pericarditis urémica.** Es la clásica o típica pericarditis que ocurre en pacientes que nunca han requerido diálisis; representa el 90% de los casos y cursa con derrame pericárdico seroso. Responde a la hemodiálisis, la indometacina o los corticoesteroides.

**Pericarditis relacionada con la diálisis.** Aparece en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis periódica. Pueden evolucionar al taponamiento cardíaco en un 10%, a una pericarditis subaguda 10% y a una pericarditis constrictiva crónica 5%. Solo un 10 a 40% responde a la hemodiálisis intensa y muy poco a la indometacina y a los corticoesteroides. Cuando ocurre un taponamiento cardíaco se recomienda la pericardiocentesis continua mediante un catéter o el drenaje quirúrgico.

**Pericarditis autoinmune.** Es una complicación usual del lupus eritematoso sistémico; es recidivante y se puede acompañar de pleuritis (poliserositis). Para establecer el diagnóstico deben buscarse manifestaciones de enfermedad lúpica (ver cap. LES). El tratamiento se basa en prednisona, 60 mg VO diarios, disminuyéndola progresivamente y manteniéndola por un tiempo prolongado. El líquido de la pericarditis en la artritis reumatoide se destaca por el alto contenido de colesterol.

**Pericarditis traumática.** Es debida a traumatismos contusos o penetrantes del tórax con lesión del miocardio o pericardio. Se producen hemorragias dentro del saco pericárdico con pericarditis y eventual taponamiento cardíaco. También se han observado pericarditis en intervenciones cardíacas “síndrome postpericardiectomía”, particularmente cuando se usan anticoagulantes. Para el tratamiento, en caso de no presentar infección, se emplean los AINES y/o los corticoesteroides. En casos de hemopericardio con taponamiento cardíaco se impone la pericardiocentesis; la extracción de sangre, aun en cantidades pequeñas como 50 ml, puede salvar la vida del paciente.

**Pericarditis mixedematosa.** Se trata de un derrame pericárdico de instalación lenta que puede llegar a ser voluminoso. Los síntomas asociados al hipotiroidismo deberían ser suficientes para hacer el diagnóstico, que se confirma con el aumento de las  $T_4$  y  $T_3$  libres y la disminución de la TSH. El tratamiento se hace con hormona tiroidea (levotiroxina) en forma gradual; se empieza con 25  $\mu\text{g}$  VO diarios y se aumenta progresivamente a 50  $\mu\text{g}$  hasta alcanzar una dosis total diaria de 100 a 200  $\mu\text{g}$  en dos meses.

**Pericarditis micótica.** Se puede presentar en la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la blastomicosis, la nocardiosis y la candidiasis. En pacientes con SIDA es frecuente el *Cryptococcus neoformans*. Para el diagnóstico es importante obtener muestras de líquido o tejido pericárdico para estudios histológicos coloreados con Grocott y el cultivo en medio de Sabouraud. También es de valiosa ayuda la determinación de títulos crecientes de fijación del complemento en el suero. El tratamiento es a base de antifúngicos parenterales (ver micosis).

**Otros tipos de pericarditis.** El uso de medicamentos como hidralazina y procainamida produce un cuadro semejante al LES, con una pericarditis reversible al suspender el fármaco. Los carcinomas del pulmón y mama, linfomas, leucemias y mesoteliomas primarios pueden invadir el pericardio y producir

taponamiento cardíaco que amerite pericardiocentesis y pericardiectomía. El líquido puede mostrar citología positiva y aumento de la LDH. Las radiaciones pueden ocasionar una pericarditis aguda fibrinosa que se observa en la radioterapia del mediastino a la dosis total de 40 gray (Gy). Ocurre precozmente o aparece varios años después de la radiación; puede evolucionar al taponamiento cardíaco o a la pericarditis constrictiva crónica. El pronóstico es reservado por la fibrosis miocárdica que se produce, y el tratamiento más relevante consiste en la pericardiectomía.

#### REFERENCIAS

- IMAZIO M, CECCHI E, DEMICHELIS B ET AL: Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*. 2007; 115: 2739-2744.
- IMAZIO M ET AL. Diagnosis and management of pericardial diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6:743.
- KHANDAKER MH ET AL. Pericardial disease. Diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:572.
- KOSTER N, NARMI A AND ANAND K. Bacterial Pericarditis. *Am J Med*. 2009; 122 (5).
- LEONCINI G, IURILLI L, QUEIROLO A, CATRAMBONE G: Primary and secondary purulent pericarditis in otherwise healthy adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006; 5. 652-654.
- MAISCH B, SEFEROVIC PM, RISTIC AD ET AL: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25. 587-610.
- MAYOSI BM: Tuberculous pericarditis. *Circulation*. 2005; 112: 3608.

## TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE LOS MIEMBROS INFERIORES

*Rafael Barillas Araujo*

### INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) se define como la formación de un coágulo o trombo en una vena profunda, que obstruye parcial o totalmente su luz sin que la pared de esta se encuentre inflamada, a diferencia de la tromboflebitis que es una inflamación y trombosis de una vena, generalmente superficial, producida por agentes infecciosos o no infecciosos (traumáticos o iatrogénicos), en el 90% de los casos ocurre en pacientes con várices extraaponeuróticas, es de curso benigno y autolimitada. La evolución de una tromboflebitis superficial a TVP ocurre en menos del 10% de los casos, razón por la que estos pacientes se deben evaluar periódicamente y hacer un eco-doppler venoso para detectar la posible propagación a las venas profundas. En los miembros inferiores, el sistema venoso profundo comprende la vena ilíaca externa, femoral común, femoral superficial, femoral profunda, poplítea, tronco venoso tibioperoneo, tibiales y plexos venosos de los músculos gastronemios y sóleo (pantorrilla).

Se estima que en USA 2 millones de personas padecen de TVP, de los cuales, cerca de 800.000 desarrollan un síndrome posttrombótico (insuficiencia venosa crónica); 600.000 se complican con embolias pulmonares y fallecen alrededor de 300.000 al año. En Venezuela no existe un registro estadístico confiable de la morbimortalidad; en la maternidad Concepción Palacios, en 40 años, de 1.328.878 pacientes admitidos, 975 presentaron TVP y 116 embolismo pulmonar. La incidencia de TVP es baja en la segunda y tercera década de la vida, aumenta considerablemente con la edad y es rara en niños. Es infrecuente en ambos miembros, lo que sugiere probable estado de hipercoagulabilidad, neoplasia subyacente y en la mayoría de ellos tras inmovilización prolongada.

De acuerdo con la triada de Virchow, la trombosis venosa profunda ocurre por la combinación de tres factores: estasis sanguínea, anormalidad en la pared venosa e hipercoagulabilidad. La asociación de varios factores y la predisposición genética suman el riesgo de adquirir la enfermedad, por lo que se deben tomar medidas preventivas para evitar la formación de trombos y la consiguiente obstrucción del flujo sanguíneo de retorno. A continuación se mencionan los factores predisponentes más frecuentes de la trombosis venosa profunda en miembros inferiores (TVPMI).

**Estasis sanguínea:** edad avanzada, obesidad, embarazo, inmovilización prolongada (viajes en automóvil o avión), insuficiencia venosa y várices, postoperatorio, politraumatismos severos, quemaduras, insuficiencia cardíaca crónica, infarto del miocardio, arritmias cardíacas (fibrilación auricular), valvulopatías (estenosis e insuficiencia mitral), catéteres centrales y antecedentes de TVP.

**Anormalidad de la pared:** inflamación o proliferación del endotelio, traumatismos, quemaduras, sepsis y vasculitis.

**Trombofilias (estados de hipercoagulabilidad adquiridos o congénitos).** Las trombofilias modifican el balance hemostático entre las sustancias procoagulantes y anticoagulantes. La causa más común de trombofilia familiar es la mutación del factor de la coagulación V de Leiden, que origina resistencia a la proteína C activada, y que está presente en el 5% de la población europea y virtualmente ausente en África y Asia. Las trombofilias deberían ser investigadas en casos de antecedentes familiares, trombosis idiopática recurrente, TVP en menores de 45 años, existencia concomitante de trombosis venosa y arterial, asociación de trombosis y abortos a repetición, sitios inusuales de trombosis y necrosis de piel relacionadas al uso de cumarínicos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El compromiso de las venas proximales (femoral e ilíaca) suele cursar con pesadez, discreto aumento de la temperatura, dolor profundo y edema de toda la pierna que se alivian con el decúbito y/o la elevación del miembro; usualmente se complica con embolia pulmonar fatal. Por el contrario, la trombosis de las venas poplíteas y distales de la pantorrilla produce edema y dolor solo en la zona de los músculos gemelos; sin embargo, puede ser asintomática, no se propaga e inclusive puede ceder espontáneamente, aunque de 20 a 30% puede la trombosis progresar por encima de la vena poplíteas. Algunos pacientes solo presentan edema aislado del tobillo en ausencia de otros síntomas y otros cursan

con edema pretibial, cianosis o red venosa superficial dilatada, que se exagera con la posición en declive de la pierna.

En ciertas ocasiones se pueden palpar trayectos venosos dolorosos en el sistema comprometido, como la pantorrilla, el hueso poplíteo o la cara anterolateral interna del muslo. El clásico signo de Homan (dolor en la pantorrilla con la dorsiflexión del pie) es poco específico y puede ser positivo en muchas enfermedades con las cuales es necesario establecer el diagnóstico diferencial; sin embargo, la TVPMI puede coexistir con estas enfermedades:

1. Quiste de Baker en el hueso poplíteo (hernia de la cápsula articular con salida del líquido sinovial)
2. Traumatismos con desgarro muscular o hematomas de la pantorrilla
3. Edema linfático (linfedema)
4. Compresión venosa extrínseca por tumores o LOE abdomino/pélvicos
5. Erisipela o celulitis con linfagitis
6. Hernia discal lumbar con dolor lumbociático
7. Síndrome de compartimiento muscular, miositis y fístula arteriovenosa

Algunos autores como Wells *et al* plantean el grado de probabilidad diagnóstica con base en una escala de puntuación. Se clasifica en baja, intermedia o de alta probabilidad clínica (Tabla 116).

TABLA 116. PROBABILIDAD DIAGNÓSTICA (WELLS)

Característica clínica	Puntos
Malignidad activa (quimioterapia actual durante los últimos seis meses o tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización ortopédica en miembros inferiores	1
Postración en cama por más de 3 días o cirugía dentro de las pasadas 4 semanas	1
Sensibilidad localizada a lo largo de la de una vena profunda	1
Edema de toda la pierna	1
Edema unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm de diferencia con respecto a la contralateral	1
Edema que deja fovea	1
Venas superficiales colaterales	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que la TVP	<2

Interpretación de la puntuación de riesgo (probabilidad de TVP)

- 3 puntos: riesgo elevado (75%)
- 1 a 2 puntos: riesgo intermedio (17%)
- < 1 punto: riesgo bajo (3%)

Las complicaciones más trascendentales de la TVP son las siguientes:

1. Embolismo pulmonar en un 50% e hipertensión pulmonar por TEP recurrente 2-4%
2. Síndrome posttrombótico. Se caracteriza por trombos remanentes e insuficiencia de las válvulas venosas y ocurre alrededor de un 60% en presencia de trombosis iliofemorales. Se caracteriza por edema, dolor, pesadez persistente del miembro comprometido, várices, estasis venoso, manchas hiperocrómicas en la cara anterior de la pierna y úlceras varicosas alrededor de las regiones maleolares (pueden aparecer hasta un 48%, dos años después del tratamiento).
3. Complicaciones clínicas especiales: flegmasia alba dolens, flegmasia cerúlea dolens y gangrena venosa.

**Flegmasia alba dolens (leucoflegmasia).** Estado clínico donde el miembro inferior se observa edematoso y pálido causado por una obstrucción venosa iliofemoral total. En su fase inicial, la trombosis está confinada solo al sector venoso profundo implicado, con incremento en la resistencia al flujo de retorno venoso y espasmo arterial cutáneo secundario.

**Flegmasia cerúlea dolens.** Fase avanzada de la obstrucción venosa; la extremidad está edematosa y cianótica. La trombosis no solo ocupa la totalidad de las venas profundas principales, sino las venas colaterales profundas y superficiales; secundariamente, esto ocasiona una alta presión tisular y aumento crítico de la resistencia al drenaje venoso con extravasación masiva de líquido al espacio extravascular.

**Gangrena venosa.** Constituye la fase final con inminente pérdida del miembro; la trombosis, además de incluir el sistema venoso profundo y superficial, se extiende a las venas pequeñas (vénulas) y capilares. A medida que se eleva la resistencia arteriolar, capilar y venosa, el flujo arterial se ve comprometido. La elevada resistencia vascular y la compresión de los vasos de resistencia ocasionan isquemia. En esta situación, el 50% de los pacientes requiere amputación con una mortalidad aproximada del 25%.

## DIAGNÓSTICO

No es fácil hacer el diagnóstico de TVP, ya que alrededor del 70% de los pacientes es asintomático y más de un 50% de ellos simula el cuadro por otros procesos. La alta tasa de morbilidad se debe a su carácter recurrente y a la aparición del síndrome postrombótico, el cual provoca ausentismo laboral y costos médicos elevados. Aún no se ha desarrollado una prueba ideal para determinar la existencia de una TVP. Múltiples estudios han demostrado que apenas un 50% de los pacientes con sospecha de la enfermedad es positivo con los diferentes métodos diagnósticos. Un alto porcentaje de pacientes con trombos en las venas proximales tiene embolias pulmonares, muchas veces oligo o asintomáticos, lo que obliga a solicitar angioTC o gammagrafía pulmonar por perfusión con  $Tc^{99m}$  y ventilación con xenón. Los procedimientos actualmente empleados para el diagnóstico de la TVP son el dímero D (ver TEP), el ultrasonido venoso o eco-Doppler-color, la venografía con tomográfica computarizada, la venografía con resonancia magnética, la pletismografía de impedancia, la flebografía con medio de contraste y la flebografía isotópica. Los tres últimos se describirán someramente debido a su trascendencia en el pasado, ya que actualmente han sido desplazados por los nuevos procedimientos, dada su versatilidad e inocuidad.

**Eco-Doppler-color.** Posee una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98%. Tiene buena aceptación por parte del paciente, posibilidad de repetirlo ante la duda diagnóstica o durante el seguimiento, disponibilidad en los servicios de urgencias, posibilidad de desplazarlo a unidades de cuidados intensivos, así como capacidad para diagnosticar otras entidades clínicas y ser operado e interpretado no solo por personal médico, sino por técnicos especialistas. Es un procedimiento no invasivo y fácil de hacer que permite visualizar el trombo por ultrasonido en tiempo real y evaluar el flujo venoso mediante el Doppler, particularmente en el sector venoso proximal (venas femorales, poplíteas y grandes venas proximales de los músculos gastrocnemios y soleo), aunque también se puede explorar el segmento Iliocavo. Se basa en la dificultad de colapsar la vena mediante su compresión; si el vaso es totalmente compresible y desaparece el flujo (signo del guiño), se concluye que es permeable, pero si las venas no son compresibles por la gran distensión pasiva ocasionada por un trombo agudo, se considera el diagnóstico de TVP. El signo más directo y confiable es la imposibilidad del colapso completo de la pared venosa cuando se comprime con el transductor en proyección transversal, así como la visualización directa del trombo intraluminal, de aspecto homogéneo y de baja ecogenicidad.

Se pueden producir falsos positivos en situaciones en las que existe una gran hipertensión venosa por insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión portal con ascitis, compresiones extrínsecas intraabdominales, obesidad y edema subcutáneo. La localización profunda de la vena cava inferior y la vena ilíaca siguiendo la curvatura pélvica, junto con la obesidad y aire intestinal, imposibilitan la visualización de los trombos en estas venas. Asimismo, en la exploración de los segmentos medios y distales del plexo gastronomico y sóleo resulta imposible asegurar la colapsabilidad de todas y cada una de las venas soleogemelares. A pesar del extraordinario valor de esta prueba, tiene los siguientes inconvenientes:

1. Dificultad para diferenciar las venas superficiales de las profundas, venas colaterales dilatadas, venas de las pantorrillas y estructuras no vasculares.
2. Falla en la detección de trombosis en las venas de la pantorrilla, en el canal del aductor y en la vena femoral superficial accesoria.
3. Inadecuado en el embarazo por la incapacidad para comprimir la vena femoral y mantener una posición adecuada de la paciente.
4. Produce falsos positivos en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la insuficiencia venosa y en la compresión venosa extrínseca por tumores pélvicos.

**Venografía con TC (VTC).** La venografía con TC tiene una sensibilidad por encima del 90% y especificidad del 95% para la TVP proximal, y muestra TVP en el 30-50% de los pacientes con TEP; este hallazgo en pacientes con sospecha de TEP es suficiente para iniciar la anticoagulación sin necesidad de pruebas adicionales. Al combinarse la VTC con la angioTC de tórax, tiene una sensibilidad hasta del 90% y una especificidad de 95% para TEP.

**Venografía con RM.** La venografía con resonancia magnética y medio de contraste es otro método no invasivo para detectar TVP; su precisión diagnóstica es similar al eco-Doppler. Es útil en pacientes con sospecha de trombosis de la vena cava superior e inferior y venas pélvicas, así como en embarazadas, alérgicos al yodo y cuando existen trombos distales.

**Pletismografía de impedancia.** Ha demostrado ser un procedimiento válido en el diagnóstico de la insuficiencia venosa aguda secundaria a una trombosis venosa, siempre que esta cause un compromiso hemodinámico. Es un método no invasivo que trata de medir los cambios de volumen que se producen en la pantorrilla tras ejercitar la bomba muscular y bloquear el drenaje sanguíneo con

un torniquete aplicado en el muslo; después de liberar bruscamente el torniquete, un dispositivo convierte este volumen de sangre en una corriente eléctrica (impedancia) que se registra en una gráfica. La exploración se lleva a cabo con el paciente en decúbito y la extremidad ligeramente elevada; se hace una oclusión venosa a nivel del muslo (manguito neumático) y se mide el volumen de llenado venoso (capacitancia venosa) y su relación con el tiempo de vaciamiento venoso producido tras la desinsuflación del manguito. La disminución de la capacitancia venosa y el débito venoso máximo (*maximum venous outflow*) son parámetros útiles para el diagnóstico de trombosis venosa proximales de los miembros inferiores y hace el diagnóstico hasta en un 90% de los casos.

La pletismografía es positiva cuando el trombo es suficientemente grande para obstruir las venas proximales y reducir el flujo venoso; es obvio por tanto que este procedimiento no evidencia coágulos pequeños de las venas proximales ni trombos de la pantorrilla. Cuando hay sospecha de un embolismo pulmonar y se consigue una pletismografía positiva, en el 50% de los pacientes hay embolia pulmonar con la arteriografía. La sensibilidad de esta prueba para trombos proximales es del 90% y la especificidad del 80%; sin embargo, hay padecimientos que pueden dar resultados falsos positivos como la insuficiencia cardíaca congestiva, compresión venosa extrínseca (tumores abdominales o linfadenopatías retroperitoneales), insuficiencia valvular de las venas, edema postquirúrgico de los miembros inferiores y tensión muscular excesiva de las piernas. Por lo general, la pletismografía se normaliza a los 3 meses del tratamiento con anticoagulantes; la normalidad del procedimiento y la persistencia de edema de la pierna comprometida hablan en favor de un síndrome posttrombótico.

**Flebografía con medio de contraste.** Es un procedimiento invasivo de gran valor diagnóstico y 100% específico cuando se observa un defecto intraluminal en la luz de la vena. Se lleva a cabo con la inyección de material radiopaco en una vena superficial del dorso del pie; el contraste se desplaza en forma anterógrada a los sectores proximales. Una imagen radiológica seriada permite observar el sistema venoso profundo y detectar un trombo por la presencia de una imagen de defecto intraluminal. Es de gran valor para captar trombos en la pantorrilla, permite diferenciar una compresión extrínseca de un coágulo intraluminal y es muy útil para determinar la recurrencia de trombosis al observarse la aparición de nuevos coágulos. Tiene inconvenientes como intolerancia o reacción al medio de contraste, dificultad para cateterizar las venas, es dolorosa, puede precipitar

la formación de trombos y, finalmente, no permite visualizar adecuadamente las venas ilíacas y la cava cuando hay obstrucción severa del sistema venoso.

**Flebografía isotópica.** Se utiliza el fibrinógeno marcado con  $I^{125}$ , el cual se concentra en el lugar del trombo. Es útil para detectar trombosis en la pantorrilla pero tiene el inconveniente de no captar coágulos por encima del tercio medio y proximal del muslo por el gran volumen de sangre que circula a ese nivel. Este procedimiento es de extraordinaria utilidad en las fases tempranas de la formación del trombo porque una vez formado y organizado puede ser negativo. Dada la alta posibilidad de falsos positivos y falsos negativos, tiene poca utilidad diagnóstica.

## TRATAMIENTO

La anticoagulación es la principal terapia en la TVPMI. El objetivo de los anticoagulantes es prevenir la extensión del trombo, su recurrencia y el TEP. Si la sospecha clínica es alta y hay un retraso en las pruebas que confirmen el diagnóstico, debe iniciarse de inmediato el tratamiento. La TVP, particularmente la proximal, debe ser tratada pronta y enérgicamente debido a la alta posibilidad de extensión del trombo y el embolismo pulmonar masivo de alta mortalidad. El tratamiento de elección son los anticoagulantes tradicionales, los nuevos anticoagulantes y los trombolíticos. En las fases iniciales se usan la heparina y/o los trombolíticos, y posteriormente la warfarina sódica por 3 a 6 meses y según la respuesta del paciente o la severidad de la enfermedad (ver antitrombóticos). Cuando hay embolismo pulmonar se debe prolongar por 9 a 12 meses. Otras alternativas de tratamiento incluyen filtros en la vena cava inferior y trombectomía.

**Trombolíticos.** El uso de los agentes trombolíticos para la lisis de los trombos venosos y la recanalización inmediata de la obstrucción vascular es una alternativa para los pacientes con TVP. No han tenido popularidad, dada la versatilidad y eficacia de los anticoagulantes comparada con los riesgos de sangrado y el alto costo de los trombolíticos. Los más usados son la estreptoquinasa y el activador del plasminógeno tisular (tPA). Hay una mayor frecuencia de sangrado (2,9 veces) en el grupo de pacientes tratados con estreptoquinasa que con heparina, pero poseen las siguientes ventajas sobre esta:

1. Disminución rápida de los síntomas agudos
2. Prevención inmediata del embolismo pulmonar
3. Prevención notable del síndrome posttrombótico debido a la lisis del y la preservación de las válvulas venosas. La lisis del coágulo es del 20

a 70% con trombolíticos y de 0 a 28% con la heparina. Solo se reserva para pacientes con TVP íleo-femoral masiva con riesgo de gangrena secundaria a la oclusión venosa. Los mejores resultados se obtienen con el uso precoz en los primeros 3 días y sin antecedentes de trombosis previas. Una vez terminados los trombolíticos se debe continuar con heparina y warfarina a la dosis convencional.

Los trombolíticos aplicados por catéter instalado cerca del trombo ha sido propuesta en pacientes con TVP íleo-femoral oclusiva con la finalidad de remover rápidamente el trombo y restaurar el drenaje venoso. El catéter es insertado en la vena poplítea o tibial posterior a través de una venopunción guiada por ultrasonido. El más usado es el tPA y se asocia con sangrado local y sistémico, por lo cual debe reservarse esencialmente para salvar el miembro en casos aislados.

**Interrupción de la vena cava.** La interrupción de la vena cava inferior se lleva a cabo con la postura de filtros en la luz de la vena cava inferior en forma de paraguas, usualmente por debajo de la vena renal. El abordaje del catéter se hace a través de la vena yugular interna o de la vena femoral común y con la ayuda fluoroscópica. Está indicado en pacientes con TVP proximal cuando existe contraindicación o complicación con los anticoagulantes, hemorragias, trombosis venosa recidivante o embolismo pulmonar recurrente con hipertensión pulmonar, a pesar de una adecuada anticoagulación; además, trombocitopenia inducida por heparina, postoperatorios por embolectomía o endarterectomía pulmonar. Se recomienda anticoagulación después de la inserción del filtro debido a que *per se* no es un tratamiento efectivo ni definitivo para la TVP.

**Trombectomía.** La trombectomía venosa se emplea en pacientes con TVP proximal que cumplan con las siguientes características: menores de 40 años de edad, trombosis postraumática, postoperatoria o postparto (flegmasia cerúlea dolens). Se complica comúnmente con la formación recurrente de trombos y un alto porcentaje de pacientes requiere dilatación secundaria, reintervención y anticoagulación por largo plazo.

**PREVENCIÓN.** Las recomendaciones para prevenir los fenómenos tromboembólicos están basadas en el riesgo que confiere cada patología en particular y en los resultados de los ensayos clínicos. La clasificación de riesgo en pacientes que ameritan tratamiento médico o quirúrgico se resume a continuación.

*Riesgo bajo.* Paciente menor de 40 años sin factores de riesgo, trauma o enfermedad médica menor y cirugía menor no complicada

*Riesgo intermedio.* Paciente mayor de 40 años sin factores de riesgo y una cirugía mayor

*Riesgo moderado:* Edad > de 40 años con factores de riesgo como enfermedad cardiopulmonar (insuficiencia cardíaca, EPOC), cáncer o enfermedad inflamatoria del intestino, trauma mayor o quemaduras

*Riesgo alto.* Paciente mayor de 40 años para cirugía mayor con antecedentes de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, ACV, inmovilización prolongada, parálisis, obesidad, várices o uso de estrógeno

*Muy alto riesgo.* Paciente mayor de 40 años para cirugía mayor con antecedentes de TVP o TEP previos, trombofilia, enfermedad maligna, cirugía ortopédica (fractura de cadera), ACV o lesión medular, parálisis de miembros inferiores, insuficiencia cardíaca o *shock*.

Los métodos preventivos pueden ser físicos y farmacológicos; los *físicos* están dirigidos a combatir un estasis venoso como movilización precoz, compresión neumática intermitente y medias de compresión decreciente, desde el pie hasta la cintura, que provoca aumento de la velocidad del retorno venoso. Su indicación relevante es cuando los anticoagulantes están contraindicados (cirugía intracraneal con riesgo hemorrágico, trombocitopenia y hemofilia). Es importante resaltar las medidas profilácticas para evitar la TVP en todo procedimiento que implique reposo prolongado en cama (cirugía, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, traumatismos, quemaduras y postparto), y para eso es conveniente tomar en cuenta las siguientes medidas:

1. Deambulación precoz y fisioterapia: movimientos y masajes de las piernas y ejercicios respiratorios
2. Medias elásticas de alta presión (30-40 mmHg) hasta la rodilla, durante al menos dos años. Evitan hasta un 50% el síndrome posttrombótico, se debe descartar que no haya obstrucción arterial o venosa proximal permanente
3. HBPM por vía subcutánea. Se ha demostrado que pequeñas cantidades son capaces de activar el inhibidor natural anti-Xa (ATT), hecho que evita la formación del trombo.

Los *métodos farmacológicos* incluyen el uso de HBPM, esta es efectiva en la prevención de trombosis con mínima incidencia de efectos colaterales.

Las dosis de la enoxaparina para *riesgo moderado*, 40 mg SC 2 horas antes de la intervención y cada 24 horas durante 7 a 10 días, y, *riesgo alto*, 40 mg SC 12 horas antes de la intervención y cada 24 horas durante 10 a 14 días, y si el riesgo persiste, hasta por 21 días. A continuación se señalan las recomendaciones terapéuticas en base a situaciones clínicas (Tabla 117).

TABLA 117. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN BASE A SITUACIONES CLÍNICAS

Situaciones clínicas	Recomendaciones terapéuticas
Cirugía general en paciente de bajo riesgo	Movilización precoz
Cirugía general en paciente de moderado y alto riesgo	Medias de compresión elástica o compresión neumática intermitente. HBPM SC 2 horas antes de la cirugía y diariamente en el postoperatorio
Cirugía general en paciente de muy alto riesgo con múltiples factores de riesgo	HBPM más compresión neumática intermitente
Cirugía de reemplazo total de cadera (mínimo 10 a 14 días; se sugiere hasta 35 días)	HBPM o fondaparinux más compresión neumática intermitente
Cirugía de reemplazo de rodilla (mínimo 10 a 14 día, se sugiere hasta 35 días)	Elegir: HBPM, fondaparinux, rivaroxaban o dabigatrán o, compresión neumática intermitente
Pacientes para cirugía intracraneal	Medias elásticas, compresión neumática intermitente intraoperatoria
Pacientes con trauma espinal agudo	Profilaxis mecánica, preferible compresión neumática intermitente
Patologías médicas con factores de riesgo para TVP, especialmente con insuficiencia cardíaca o infección respiratoria baja	HBPM

## REFERENCIAS

AGENO W ET AL. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117:93.

- BARILLAS A, RAFAEL. Codificación general de las enfermedades del sistema vascular. ASCARDIO. 2000.
- CONSENSO VENEZOLANO, Enfermedad tromboembólica venosa. Med Intern. 2001; 17(3):135-158.
- CROWTHER MA, GINSBERG JS, JULIAN J, ET AL. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003; 349,1133-1138.
- DENTALI F ET AL. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007; 146: 278.
- GORDON G, ELIE A, MARK C, GUTTERMAN D D. Scunemann. American college of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141 (2):1S-736S.
- SPENCER FA ET AL. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med. 2007; 167: 1471.

## TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

*Adrianna Bettiol M.*

### INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una urgencia cardiovascular relativamente común que consiste en el alojamiento de un coágulo sanguíneo en una rama de la arteria pulmonar con la consiguiente obstrucción del flujo sanguíneo al parénquima pulmonar. Constituye una causa frecuente de muerte súbita, al extremo de que los estudios *post mortem* arrojan una prevalencia que varía entre el 16 y 20%. En Estados Unidos, esta enfermedad ocurre en 139 personas por 100.000 habitantes (un total de 500.000 a 600.000 personas al año con 150.000 a 200.000 muertes anuales).

Aproximadamente el 90% de los émbolos pulmonares proviene de las venas profundas de los miembros inferiores y la pelvis; la mayor parte de los casos fatales se originan en las venas proximales (iliofemorales). Otros émbolos provienen de la vena cava inferior, de los miembros superiores y de los denominados “émbolos sépticos” que se desprenden de las venas pélvicas en la pelviperitonitis y del corazón derecho por la endocarditis bacteriana. Es importante resaltar que solo el 50% de los pacientes con TEP tiene manifestaciones clínicas y ecográficas de trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, posiblemente porque los trombos se desplazan de las venas de las extremidades inferiores a las ilíacas y luego al pulmón. Otras causas menos frecuentes de embolismo pulmonar son la embolia grasosa observada los primeros días en fracturas de huesos largos (tibia, fémur), la embolia de líquido amniótico que se produce durante el parto natural o una operación cesárea, y la embolia gaseosa descrita en los buzos y submarinistas. Aunque el TEP puede ocurrir en pacientes sin ningún factor predisponente identificable (TEP idiopático o no provocado), normalmente es posible identificar uno o más factores predisponentes (TEP secundario), que son los mismos factores que predisponen a la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores (TVPMI).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 90% de los casos se sospecha de un TEP por la presencia de síntomas clínicos como disnea, cianosis, dolor torácico y síncope. Se presenta con hipotensión o *shock* en un 5-10% de los casos y un 50% de los pacientes sin hipotensión tiene evidencia ecocardiográfica de disfunción ventricular derecha, que obviamente se asocia a un peor pronóstico. Cuando ocurre un TEP agudo, las principales consecuencias son hemodinámicas y respiratorias. Los émbolos grandes o múltiples pueden aumentar abruptamente la resistencia vascular pulmonar hasta un nivel de sobrecarga del ventrículo derecho; la tensión sobre la pared ventricular comprime la arteria coronaria derecha que desencadena isquemia y necrosis miocárdica. Al mismo tiempo, el tabique interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo, lo comprime y limita el llenado diastólico que genera caída del gasto cardíaco, hipotensión arterial sistémica y mayor isquemia miocárdica, que puede culminar en un colapso circulatorio, síncope y muerte. En los enfermos que sobreviven al episodio embólico agudo, los sensores sistémicos activan el sistema simpático que produce estimulación inotrópica y cronotrópica del corazón; estos mecanismos incrementan la fuerza de Frank-Starling que lleva al aumento de la presión arterial pulmonar que contribuye a restablecer el flujo pulmonar en reposo, el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardíaco, lo cual, junto a la vasoconstricción periférica, estabiliza la presión arterial. La obstrucción mecánica produce alteraciones del patrón de perfusión-ventilación pulmonar que provoca una redistribución pasiva del flujo sanguíneo pulmonar. El infarto pulmonar ocurre en menos del 10% de los pacientes con embolia pulmonar se debe a émbolos distales y de menor tamaño que ocasionan hemorragia pulmonar alveolar y origina hemoptisis, dolor pleurítico y derrame pleural.

Una pequeña proporción de pacientes con TEP (2-4%) desarrolla embolias pulmonares recurrentes que producen obstrucción vascular progresiva al extremo de causar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo IV de Dana Point). Se inicia con síntomas intermitentes que se producen cuando resulta afectado más del 60% de la circulación pulmonar, como intolerancia al ejercicio y disnea, además de fatiga, dolor torácico, síncope recurrentes durante el ejercicio o al toser, hemoptisis y vértigo. La evolución de la hipertensión pulmonar es episódica con períodos asintomáticos o leves denominados "luna de miel". El tratamiento definitivo es la tromboendarterectomía pulmonar, que solo se practica en centros muy especializados.

El TEP de *alto riesgo* es una urgencia que pone en riesgo la vida del paciente y requiere el diagnóstico y terapéutica inmediata, ya que presenta una mortalidad a corto plazo mayor del 15%. El TEP de *no alto riesgo* puede clasificarse a su vez en TEP de *riesgo intermedio* cuando al menos hay un marcador positivo de hipertensión del ventrículo derecho con daño miocárdico, con una mortalidad entre 3-15%, y en TEP de *bajo riesgo* cuando no hay disfunción del ventrículo derecho ni daño del miocardio, tiene una mortalidad <1%.

## DIAGNÓSTICO

La sospecha de un embolismo pulmonar siempre debe estar presente en la mente del médico; la disnea, taquipnea y taquicardia inexplicable en pacientes de alto riesgo son altamente sugestivas; son frecuentes las “crisis de angustia nocturna” en enfermos encamados. Ante la poca sensibilidad y especificidad de los síntomas individuales, signos y pruebas diagnósticas basales, se han desarrollado diversas reglas explícitas de predicción clínica para el TEP. Así, contamos con la *Escala de Ginebra*, basada en variables clínicas y una de las más usadas; la regla canadiense de Wells, ampliamente validada con esquema de tres niveles, probabilidad clínica baja, moderada o alta, y un esquema de dos niveles: TEP probable o improbable (Tabla 118).

TABLA 118. REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA PARA EL TEP: SCORE DE GINEBRA Y SCORE DE WELLS

SCORE DE GINEBRA		SCORE DE WELLS	
Variable	Puntos	Variable	Puntos
Factores predisponentes		Factores predisponentes	
Edad >65 años	1	TVP o TEP previo	1,5
TVP o TEP previo	3	Cirugía reciente o inmovilización	1,5
Cirugía o fractura de un mes o menos	2	Cáncer	1
Malignidad activa	2	Malignidad	1
Síntomas		Síntomas	
Dolor unilateral en extremidades inferiores	3	Hemoptisis	1
Hemoptisis	2		

Signos clínicos		Signos clínicos	
Frecuencia cardiaca		Frecuencia cardiaca	
75-94 lat/min		>100 lat/min	1,5
95 lat/min	3	Signos clínicos de TVP	3
Dolor a la palpación en trayectos venosos en extremidades inferiores y edema unilateral	5	Juicio clínico	
	4	Otros diagnósticos menos probables que TEP	3
Probabilidad clínica	Total	Probabilidad clínica (3 niveles)	Total
Baja	0-3	Baja	0-1
intermedia	4-10	intermedia	2-6
Alta	11	Alta	7
		Probabilidad clínica (2 niveles)	
		TEP improbable	0-4
		TEP probable	>4
Score de Ginebra. Interpretación de la puntuación de riesgo (probabilidad clínica de TEP)			
< 0-3 puntos indica baja probabilidad de TEP (8%)			
4 - 10 puntos indica probabilidad intermedia de TEP (28%)			
11 puntos indica alta probabilidad de TEP (74%)			
Score de Wells. Interpretación de la puntuación de riesgo (probabilidad de TEP)			
>6 puntos: riesgo elevado (78.4%) +			
2 a 6 puntos: riesgo intermedio (27.8%)			
<2 puntos: riesgo bajo (3.4%)			

Los exámenes que pueden contribuir a confirmar el diagnóstico de un TEP son las pruebas de laboratorio, Rx del tórax, electrocardiograma, ecocardiografía, angioTC pulmonar, gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, angiografía por RM, angiografía pulmonar convencional y los procedimientos empleados para el diagnóstico de la TVPMI. Los exámenes de laboratorio son poco específicos, pero contribuyen a orientar el diagnóstico, como el dímero D y los gases arteriales.

**Dímero D.** Es un producto derivado de la degradación o clivaje de la fibrina por la plasmina en la sangre. Aparece durante la formación del trombo y su vida media es de 4 a 6 horas. La fibrinólisis continua del trombo aumenta los niveles de dímero D y permanecen por una semana, por lo que se presume que los falsos negativos se observen en el paciente estudiado más allá de una semana. El aumento de los niveles de dímero D, sobre todo en la fase aguda, es un indicador sensitivo de la fibrinólisis de un trombo; valores por encima de 500 ng/ml (VN= 220-740 ng/

ml FEU) por el método ELISA tienen una sensibilidad >95% y una especificidad del 40% para TEP, por lo que puede utilizarse para inclusión de pacientes con probabilidad baja o moderada. En la emergencia, un dímero D < 500 ng/ml, en un 95% excluye un TEP. Falsos positivos de dímero D se observan en infarto cardíaco, septicemia, CID, neumonías, cáncer, postoperatorio y embarazo. Hay múltiples métodos para medir el dímero D: ELISA, turbidimetría, inmunofiltración, aglutinación en látex y aglutinación de eritrocitos. La mejor sensibilidad la poseen el ELISA convencional (97%), turbidimetría (98%) y aglutinación en látex 76%; sin embargo, su especificidad no es suficientemente deseable.

**Gases arteriales.** Se puede observar hipoxemia, aunque una PaO<sub>2</sub> normal no excluye la enfermedad; el descenso del O<sub>2</sub> arterial se atribuye al *shunt* de derecha a izquierda, a atelectasias, a alteración en la ventilación/perfusión y a disminución de la capacidad de difusión alveolocapilar. La hiperventilación que se produce como respuesta a la hipoxemia conduce a una reducción de la PaCO<sub>2</sub> y a una moderada alcalosis respiratoria.

**Radiografía del tórax.** Comúnmente utilizada en la evaluación inicial de los pacientes con dolor torácico y disnea, no es la prueba adecuada para el diagnóstico o exclusión del TEP por su baja sensibilidad y especificidad. La mayoría de los pacientes que cursa con TEP presenta una radiografía de tórax normal; sin embargo, es posible observar anomalías inespecíficas como atelectasias, infiltrados en el parénquima, elevación del diafragma, cardiomegalia y derrame pleural de poca cuantía. Se describe el signo de Westermark (área focal de avasculatura u oligoemia), el signo de Fleischner (arteria pulmonar prominente) y la joroba de Hampton (opacidad en forma de cuña periférica con base pleural), ninguno de los cuales tiene suficiente precisión diagnóstica para confirmar o excluir TEP.

**Electrocardiograma.** Aunque no es específico, puede ser de ayuda con un 20% de alteraciones, dados por hallazgos de sobrecarga ventricular derecha importante S en DI, Q en D III o T negativa en DIII, V1 a V4; *recordemos* “S1, Q3, T3”. También taquicardia sinusal, bloqueo completo o incompleto de la rama derecha del haz de His.

**Ecocardiografía.** La ecocardiografía es útil en pacientes críticos con sospecha de TEP, en estado de *shock* o hipotensión; la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del ventrículo derecho, prácticamente excluye el TEP como causa de deterioro hemodinámico. Puede presentarse hipocinesia de la pared libre del ventrículo derecho con movimiento normal de su ápice. El

principal papel de la ecocardiografía en el TEP es la estratificación pronóstica de las categorías de riesgo intermedio o bajo (no alto riesgo).

**AngioTC pulmonar.** En el TEP, la TC pulmonar con medio de contraste endovenoso es el principal estudio de imágenes para el diagnóstico de la enfermedad, y tiene una sensibilidad de alrededor de un 70% y una especificidad del 90%. La TC espiral de múltiples detectores (TCMD) de alta resolución (< de 1 mm) tiene gran calidad de opacificación arterial y se ha convertido en el método de elección para visualizar la vasculatura pulmonar en la práctica clínica porque permite ver defectos de llenado intraarterial, oclusión brusca de los vasos, oligoemia o avascularidad segmentaria (pequeños vasos periféricos) con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% (PIOPED II). Además, la TCMD permite diagnosticar el crecimiento del ventrículo derecho y su alta correlación con la mortalidad (cinco veces mayor) en los siguientes 30 días.

**Gammagrafía pulmonar.** La gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión es un procedimiento de segunda opción para el diagnóstico del TEP. La gammagrafía por perfusión adquiere valor cuando la radiografía del tórax es normal, ya que una imagen hipocaptante en un segmento pulmonar “radiológicamente normal” es evidencia presuntiva de oclusión de la arteria de esa área. De igual manera, una gammagrafía normal podría excluir la existencia de TEP. La gammagrafía por ventilación con Xenón-133 (Xe 133) o Tecnecio 99 (99mTc) complementa el estudio de perfusión, de manera que en presencia de un embolismo pulmonar, la gammagrafía de perfusión es anormal y la de ventilación normal, mientras que la gammagrafía de perfusión y ventilación anormal descarta el embolismo pulmonar y se orienta más hacia un proceso del parénquima pulmonar (neumonía, neoplasia o atelectasia).

**Angiografía por RM (MRA).** Para esta técnica se usa gadolinio y es una alternativa en aquellos pacientes con alergia al contraste yodado endovenoso y mujeres embarazadas. La sensibilidad y especificidad de MRA con la técnica adecuada es de 78% y 99% respectivamente; permite visualizar trombos de grandes arterias pero no es fiable para la embolia pulmonar segmentaria.

**Angiografía pulmonar convencional.** La angiografía pulmonar convencional con contraste yodado fue de gran utilidad en el pasado, ya que es una técnica invasiva y no exenta de riesgos; hoy día se hace solo para la trombolisis directa de la arteria pulmonar en el TEP masivo, en la embolectomía con fragmentación percutánea con catéter y en la tromboendarterectomía del TEP crónico.

A fin de facilitar la aproximación diagnóstica de los pacientes con sospecha de TEP de alto riesgo y no alto riesgo, se han ideado algoritmos diagnósticos como el de la Sociedad Europea de Cardiología, 2008 (Figura 49).

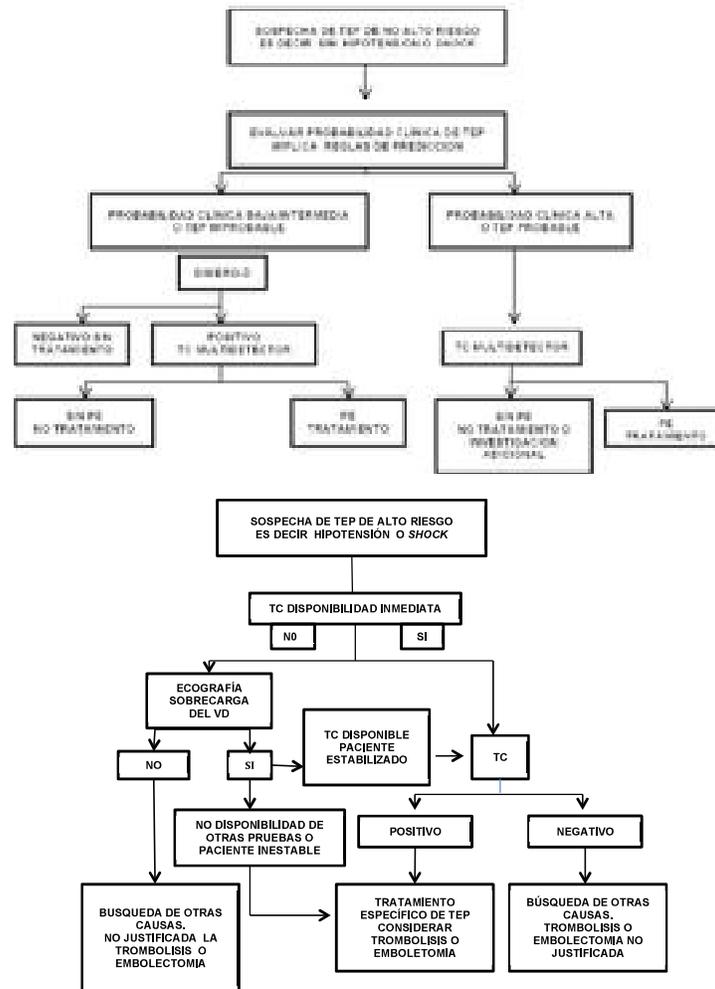


FIGURA 49. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

## TRATAMIENTO

La mortalidad del TEP cuando no es tratado adecuadamente es del 30%. Debe llevarse a cabo un soporte respiratorio y hemodinámico en los pacientes con sospecha de TEP o confirmado, que presenten hipotensión arterial o *shock*. El tratamiento trombolítico es de primera elección en pacientes con TEP masivo de alto riesgo que se presentan con hipotensión arterial persistente o *shock* cardiogénico, con muy pocas contraindicaciones absolutas (ACV hemorrágico en cualquier momento, ACV isquémico en los últimos seis meses, lesión en el SNC, politraumatismo mayor, cirugía o traumatismo craneal reciente, hemorragia digestiva en el último mes, trastorno hemorrágico conocido). Estos medicamentos disuelven gran parte de los trombos en las arterias pulmonares, previenen la liberación de serotonina que exacerba la hipertensión pulmonar y disuelven los trombos de las venas ilíacas y periféricas disminuyendo así la posibilidad de recurrencias de TEP; se pueden usar hasta 14 días después de la trombosis. La ACCP, recomienda que el tratamiento trombolítico ideal es el tPA 100 mg EV en dos horas. También se ha usado un régimen acelerado de estreptoquinasa en infusión endovenosa en 2 horas (Grado 1B). Una vez administrados los trombolíticos se deben iniciar la heparina y la warfarina a la dosis convencional (ver capítulo sobre los antitrombóticos).

El tratamiento anticoagulante desempeña un papel crucial en el manejo de los pacientes con TEP y persigue prevenir tanto la muerte como los episodios recurrentes con una tasa mínima de complicaciones hemorrágicas. La anticoagulación rápida solo se consigue con los anticoagulantes parenterales como la HNF endovenosa, las HBPM subcutáneas o el fondaparinux subcutáneo (Grado 1A). Se debe considerar el tratamiento anticoagulante en pacientes con sospecha de TEP mientras se espera la confirmación diagnóstica definitiva. La HNF se prefiere en forma de bolo de 80 U/kg, seguido de una infusión continua de 18 U/kg/h; este régimen es la opción preferida en el TEP de alto riesgo, con inestabilidad hemodinámica, en los pacientes que presentan alta posibilidad de hemorragias (el efecto anticoagulante se puede revertir con rapidez) y pacientes con insuficiencia renal grave (la HNF no se elimina por los riñones). También se pueden usar las HBPM (enoxaparina, dalteparina y tinzaparina) en TEP de bajo riesgo. Deben administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal con ajuste de dosis; no se recomiendan en el TEP de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica. La anticoagulación con warfarina se mantiene al menos por

6 meses si hubo un solo episodio de TEP y no existen riesgos persistentes, por 6-12 meses si existen factores mayores de riesgo e indefinidamente si hay TEP recurrentes y factores de riesgo continuo, como pacientes con estados de hipercoagulabilidad y cáncer.

**Embolectomía y fragmentación percutánea con catéter.** Esta es una técnica que puede considerarse una alternativa al tratamiento quirúrgico en los pacientes con TEP masivo agudo de alto riesgo cuando la trombolisis está absolutamente contraindicada o ha fallado.

**Tromboendarterectomía pulmonar.** Consiste en la extracción de trombos grandes de las arterias pulmonares principales; está indicada en los TEP recurrentes que desarrollan hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. Se practica electivamente bajo circulación extracorpórea, en centros muy especializados, y tiene una mortalidad operatoria del 25 a 50%.

## REFERENCIAS

- EIKELBOOM JW, WEITZ JI. Update on AntiThrombotic Therapy. New Anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-1532.
- EINSTEIN INVESTIGATORS. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2010;363:2499-2510.
- HUNT JH, BULL TM. Clinical Review of Pulmonary Embolism: Diagnosis, prognosis and Treatment. *Med Clin N Am* 2011; 95:1203-1222.
- KEARON, C, ET AL. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S
- KUCHER N, GOKDHABER SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005; 112: e28.
- LE GAL G, RIGHINI M, ROY PM, SANCHEZ O, AUJESKY D, ET AL. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
- MAGAÑA M, BERCOVITCH R, FEDULLO P. Diagnostic Approach to Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin*. 2011; 27:841-867.

- MORRIS TA. Natural history of Venous Thromboembolism. *Crit Care Clin.* 2011; 27:869-884.
- STEIN PD, MATTA F. Epidemiology and Incidence: The Score of the Problem and Risk Factors for Development of Venous Thromboembolism. *Crit Care Clin.* 2011;27:907-932.
- SCHULMAN S, ET AL. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Eng J Med.* 2009; 361:2342-52.
- TAPSON VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Eng J Med.* 2008; 358:1037-52.
- TAPSON, V. Treatment of Pulmonary Embolism: Anticoagulation, Thrombolytic Therapy, and Complication of Therapy. *Crit Care Clin.* 2011; 27:825-839.
- THE TASK FORCE for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society Of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart J.* 2008; 29: 2276-2315.

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

*Carlos Guillermo Cárdenas D.  
Nelsy C. González*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica es aquella que compromete las arterias desde la aorta abdominal hasta las extremidades inferiores y abarca las arterias renales y mesentéricas; sin embargo, los lineamientos europeos incluyen las arterias carótidas, vertebrales y extremidades superiores sin hacer énfasis en la aorta. En este capítulo se hace hincapié en la enfermedad arterial de miembros inferiores. La oclusión de las arterias periféricas es producida por múltiples factores; sin embargo, un 90% se debe a la aterosclerosis que incluye los mismos factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (edad avanzada, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo), el último de los cuales es considerado el factor más consistente en el desarrollo de la enfermedad arterial periférica y es dosisdependiente. Existe el consenso de que los pacientes con enfermedad coronaria requieren una evaluación vascular periférica por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. La gravedad de los síntomas depende del grado de estrechez, aunque algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante gran parte de su vida. Las manifestaciones agudas están relacionadas con trombosis, embolismo u oclusión de una arteria principal.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es importante hacer hincapié en que la piedra angular de la evaluación vascular es una buena historia clínica. Es muy frecuente que la enfermedad sea asintomática en sus comienzos; sin embargo, cuando se compromete el flujo sanguíneo en las extremidades inferiores, al caminar se puede presentar dolor en la pantorrilla, fatiga, calambres y claudicación intermitente, que desaparecen con el reposo; al progresar la enfermedad, el dolor también ocurre durante el

reposo y en la posición de pie. En los cuadros graves, la isquemia puede provocar gangrena y heridas de difícil cicatrización. En la extremidad superior puede haber dolor con la actividad del brazo, asociado a mareo y vértigo transitorios y ocasionado por el síndrome del “robo de la subclavia” ipsilateral; este se debe a la estenosis de la subclavia antes de la emergencia de la arteria vertebral, de manera que la irrigación del miembro superior se logra gracias al flujo arterial retrógrado del tronco vertebrobasilar (Figura 50). La afectación de las arterias mesentéricas ocasiona “angina abdominal” caracterizada por dolor postprandial, diarrea y pérdida de peso. La disfunción eréctil es una manifestación frecuente por compromiso de las arterias pudendas.



FIGURA 50. ESTENOSIS DE LA ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA, INMEDIATA AL NACIMIENTO DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN

Las arteriopatías obstructivas son complejas y difíciles de ordenar, sin embargo existe una clasificación por estadios de Fontaine y categorías de Rutherford, muy útiles en la práctica clínica (Tabla 119).

TABLA 119. CLASIFICACIÓN DE FONTAINE Y RUTHERFORD

Fontaine		Rutherford		
Estado	Clínica	Grado	Categoría	Clínica
<b>I</b>	Asintomático	0	0	Asintomático
<b>IIa</b>	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
<b>IIb</b>	Claudicación moderada a severa	I	2	Claudicación moderada
		I	3	Claudicación severa
<b>III</b>	Dolor isquémico en reposo	II	4	Dolor isquémico en reposo
<b>IV</b>	Úlceras	III	5	Pérdida menor de tejidos
	Gangrena	IV	6	Úlcera o gangrena

La enfermedad arterial periférica puede presentarse según su etiopatogenia en trombosis sobre una arteria previamente lesionada, embolia de origen cardiovascular sobre una arteria normal, vasculitis y por agresión física. Una clasificación simplificada agrupa las arteriopatías obstructivas así (Tabla 120):

TABLA 120. CLASIFICACIÓN ETIOPATOLÓGICA DE LAS ARTERIOPATÍAS OBSTRUCTIVAS

**Arteriopatías degenerativas con trombosis arterial aguda**

1. Aterosclerosis obliterante
2. Displasia fibromuscular
3. Arterioesclerosis de Mönckeberg

**Obstrucción arterial aguda por embolia de origen cardiovascular**

1. Arritmias cardíacas, particularmente la fibrilación auricular
2. Valvulopatías y prótesis valvulares
3. Miocardiopatías y aneurismas ventriculares
4. Mixoma auricular
5. Aneurismas y ateromas de la aorta
6. Infarto del miocárdico con trombos parietales

**Arteriopatías inflamatorias (vasculitis)**

1. Tromboangeítis obliterante (Enfermedad de Burger)
2. Enfermedades del tejido conectivo
3. Enfermedad de Takayasu

**Arteriopatías por agresión física**

1. Traumatismos con o sin fracturas óseas
2. Medicamentos: norepinefrina, dopamina y los derivados del cornezuelo de centeno
3. Cateterismo arterial, inyecciones intraarteriales y trombosis de puentes arteriales

El consenso de la Intersociedad Transatlántica para el Tratamiento de la Arteriopatía Periférica establece una clasificación basada en las letras A, B, C y D para los pacientes con enfermedad ilíaca y femoropoplítea.

**Tipo A**

- Estenosis unilateral o bilateral de la arteria ilíaca común
- Estenosis unilateral o bilateral por lesión corta ( $\leq 3$  cm) y única de la arteria ilíaca externa

**Tipo B**

- Estenosis corta ( $\leq 3$  cm) de la aorta infrarrenal
- Oclusión unilateral de la arteria ilíaca común
- Estenosis única o múltiple que involucra en total 3-10 cm de la arteria ilíaca externa y no compromete la arteria femoral común
- Oclusión unilateral de la arteria ilíaca externa que no involucra el origen de la arteria ilíaca interna o la arteria femoral común

**Tipo C**

- Oclusión bilateral de la arteria ilíaca común
- Estenosis bilateral de 3-10 cm de longitud de la arteria ilíaca externa que no se extiende a la arteria femoral común
- Estenosis unilateral de la arteria ilíaca externa que se extiende a la arteria femoral común.

- Oclusión unilateral de la arteria ilíaca externa que involucra el origen de la arteria ilíaca interna y la arteria femoral común
- Oclusión por placa muy calcificada unilateral de la arteria ilíaca externa con o sin compromiso de la arteria ilíaca interna y/o arteria femoral común

Tipo D:

- Oclusión aortoilíaca infrarrenal
- Enfermedad difusa que involucra la aorta y ambas arterias ilíacas que amerita tratamiento
- Estenosis difusa y múltiple que compromete las arterias ilíaca común, ilíaca externa y femoral común
- Oclusión unilateral de ambas: arteria ilíaca común e ilíaca externa
- Oclusión bilateral de la arteria ilíaca externa
- Estenosis de la arteria ilíaca en pacientes con aneurisma de la aorta abdominal que requieren tratamiento, no es susceptible de endoprótesis o tiene lesiones que requieren reparación quirúrgica de la aorta o las ilíacas

Esta clasificación, aunque tiene algunos años, permanece vigente y se acopla al avance de la tecnológica para el tratamiento de estos pacientes. Las lesiones tipo A y B ofrecen buenos resultados con los métodos endovasculares, a menos que se requiera una revascularización quirúrgica para resolver otras lesiones asociadas en la misma área anatómica. En las lesiones tipo C se han demostrado resultados superiores a largo plazo con la revascularización abierta, comparada con la endovascular, que solo se utiliza en pacientes con alto riesgo para soportar una reparación abierta. En las lesiones tipo D se reserva como tratamiento de primera elección la reparación abierta, ya que no se observan buenos resultados con los métodos endovasculares.

La revascularización abierta ofrece diferentes técnicas quirúrgicas para la isquemia de miembros inferiores. La corrección con *bypass* representa el abordaje más común para tratar la enfermedad oclusiva difusa; se funda en crear nuevos conductos a través de rutas anatómicas o extraanatómicas; en algunas circunstancias se hace endarterectomía local con o sin restauración con parches. Existen diferentes materiales de injerto como venas o arterias autólogas, mejores opciones pero no siempre disponibles, por lo que se deben considerar las prótesis sintéticas como sustituto; los injertos de venas safenas han demostrado mayor tasa de éxitos que las prótesis de materiales sintéticos.

Los homoinjertos (procedentes de humanos) representan la tercera opción para la sustitución vascular, especialmente en el caso de complicaciones infecciosas.

En los pacientes con extensa necrosis o gangrena y en los que no puedan caminar, se debe evaluar la amputación primaria como posible opción y última etapa quirúrgica para resolver isquemias irreversibles de miembros inferiores porque permite salvar la vida del paciente, seguida de la rehabilitación y prótesis. La reconstrucción de la piel es útil para cubrir grandes áreas de tejido lesionado.

### DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica exhaustiva es obligatoria y hay que insistir en la palpación ordinaria de los pulsos arteriales en los puntos habituales para el diagnóstico precoz de las arteriopatías obstructivas. Hay que observar la palidez de la piel, la temperatura, las lesiones cutáneas, la ausencia de vello, el estado de las uñas y la presencia de soplos vasculares porque se puede producir palidez de la piel con la elevación del miembro y rubor con el declive. Las técnicas básicas no invasivas usadas para evaluar la circulación de un miembro son índice tobillo brazo, prueba de claudicación de los miembros inferiores, ultrasonido doppler, angiogramografía multidetector (angioTC) y angiorresonancia.

**Índice tobillo brazo.** Se usa para evaluar la magnitud del flujo arterial en los miembros inferiores y ha demostrado ser un predictor de morbimortalidad cardiovascular. Para calcularlo se toma como referencia la tensión arterial sistólica de la arteria humeral mediante palpación o doppler y se compara con la tensión arterial sistólica de la arteria tibial posterior; luego, se divide la tensión arterial registrada en el tobillo sobre la tensión de la arteria humeral. El valor normal es 1.00 a 1.40, el límite, 0.91 a 0.99 y el anormal < 0.90; el último de los cuales habla de obstrucción arterial de los miembros inferiores. Un índice mayor a 1.40 indica arterias no compresibles, es decir, que hay esclerosis importante de la pared con disminución de la *compliance* arterial pero sin ocasionar estenosis.

**Prueba de la claudicación de los miembros inferiores.** Se utiliza para cuantificar el grado de incapacidad funcional debido al déficit de circulación arterial de los miembros inferiores y por lo general se relaciona con los valores del índice tobillo brazo antes y después del ejercicio. Se lleva a cabo en una banda sinfín (*treadmill*) haciendo caminar al paciente a una velocidad de 3.2 Km/hora con una inclinación de 10%, y debe ser supervisada para observar los síntomas

durante la marcha. Esta prueba de esfuerzo es una excelente herramienta para obtener información funcional, fundamentalmente sobre la aparición de síntomas y la distancia máxima recorrida. Es útil en pacientes con índice tobillo brazo límite en reposo y síntomas sugestivos de isquemia. Ayuda también a distinguir la claudicación vascular de la neurogénica, ya que la vascular se caracteriza por la disminución de la presión de la pierna después del ejercicio, y un descenso de la presión mayor del 20% inmediatamente después del ejercicio confirma el origen arterial de los síntomas. En la claudicación neurogénica, por el contrario, la presión de la pierna permanece estable o aumenta. La prueba de esfuerzo estandarizada también evalúa el seguimiento (eficacia de la rehabilitación con el ejercicio, tratamientos farmacológicos y la revascularización). Si no tolera la prueba por 5 minutos se debe continuar con la exploración diagnóstica convencional.

**Ecografía dúplex.** Permite la evaluación vascular de las diferentes ramas y es a menudo el primer estudio solicitado tras la evaluación clínica. Es un método ampliamente disponible para la selección y diagnóstico de las lesiones vasculares. Inicialmente, a través de sus modalidades doppler continuo se identifican y cuantifican estenosis graves por las velocidades pico sistólicas. Asimismo, es posible la evaluación anatómica a través de la exploración en modo B, doppler pulsado, color y doppler *power*, con los cuales se pueden detectar y localizar lesiones vasculares y cuantificar su extensión y gravedad. También es útil el ultrasonido para la medición del espesor íntima-media, que ha sido estudiado (sobre todo en las arterias carótidas) y validado como un marcador de carga aterosclerótica, además de que se ha establecido como un predictor de morbilidad cardiovascular. No es un método ideal para evaluar obstrucciones en grandes arterias (aortoilíaca), arterias distales ni en individuos con limitaciones técnicas como la obesidad importante y anasarca.

**Angiotomografía (angioTC).** Es un examen de imagen robusto y eficaz que ha superado totalmente a la angiografía invasiva para el diagnóstico y se considera la exploración de referencia de las arterias periféricas. La angioTC se ha convertido en la exploración de primera línea para el diagnóstico definitivo de la enfermedad arterial periférica; puede revelar con certeza la extensión, naturaleza y calidad de la circulación colateral; ofrece mayor información, que la angiografía invasiva tradicional, sobre el diámetro arterial, longitud de la oclusión, la ubicación precisa de las calcificaciones (central o periférica) y su cuantificación exacta. El incremento en la cantidad de calcio en las arterias de

los miembros inferiores se ha relacionado con mayor gravedad de la enfermedad, amputación y mortalidad. Con este procedimiento es posible medir el diámetro medio del segmento afectado y su relación con la arteria en el segmento previo y posterior a la oclusión, que en general es de menor calibre. Un diámetro menor de 5 mm puede deberse a un proceso trombótico o fibroesclerótico, que en última instancia podría complicar los procedimientos de recanalización. Un ejemplo ilustrativo es la patología aortoiliaca o síndrome de Leriche (Figura 51)

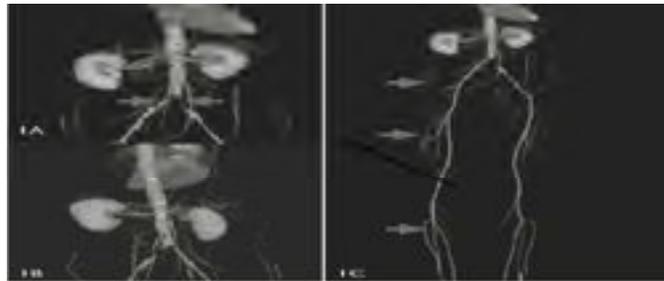


FIGURA 51. **IA.** ANGIOTOMOGRAFÍA EN RECONSTRUCCIÓN 3D. SE OBSERVA LA OCLUSIÓN EN EL SEGMENTO AORTOILIACO, QUE INCLUYE EL SEGMENTO PROXIMAL DE AMBAS ARTERIAS ILIACAS COMUNES (FLECHAS). **IB.** PLACAS CALCIFICADAS DISTRIBUIDAS EN FORMA DISPERSA. **IC.** CIRCULACIÓN COLATERAL HIPERTÓFICA, DILATADA, CON FLUJO DISTAL EN MIEMBROS INFERIORES

**Angiorresonancia.** Es una alternativa diagnóstica que facilita la evaluación del árbol arterial con el empleo del medio de contraste gadolinio (Figura 52 y 53). Ha demostrado ser precisa para la detección de estenosis vascular de los miembros inferiores; sin embargo, no detecta las características de las placa calcificada y hay riesgo latente de *fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)*. La FSN ocurre en pacientes con enfermedad renal terminal, inclusive bajo diálisis; tiene una incidencia del 3 al 7% en enfermos con filtración glomerular <30mL/min y no tiene predilección por género, raza o edad. Cursa con edema de miembros inferiores, lesiones cutáneas simétricas, particularmente en las extremidades y el tronco, pero raramente en la cara; se caracteriza por edema, eritema, placas eritematosas de color café, pápulas y nódulos acompañados de prurito, dolor y rubor. Una fibrosis generalizada es el desenlace final; puede afectar múltiples órganos y desencadenar falla multiorgánica. En estos pacientes es posible hacer el estudio sin gadolinio a través de secuencias sincronizadas con el

latido cardíaco y con excelentes resultados en la obtención de imágenes. Las contraindicaciones absolutas de la angiografía incluyen pacientes con marcapasos, desfibriladores, neuroestimuladores, implante coclear y embarazo en el primer trimestre.



FIGURA 52. PROYECCIÓN CORONAL DE UNA ANGIORRESONANCIA DE LA AORTA ABDOMINAL, QUE INCLUYE EL SEGMENTO PROXIMAL DE LAS ARTERIAS FEMORALES COMUNES. SE OBSERVA LA LUZ DE LOS SEGMENTOS CON MÚLTIPLES IRREGULARIDADES (FLECHA) QUE NO CONDICIONAN ESTENOSIS SIGNIFICATIVA



FIGURA 53. ANGIORRESONANCIA. PROYECCIÓN CORONAL EN MIP (MÁXIMA INTENSIDAD DE PROYECCIÓN). SE OBSERVA LA OCLUSIÓN DE LA AORTA A NIVEL DE LA BIFURCACIÓN AORTOILIACA (FLECHA) CON GRAN DESARROLLO DE CIRCULACIÓN COLATERAL

**Arteriografía convencional con medio de contraste.** La angiografía por sustracción digital fue el *estándar de oro* para el estudio de la imagen vascular; sin embargo, por ser invasiva y de **múltiples riesgos** ha sido sustituida por otras técnicas de diagnóstico **más eficaces y** no invasivas. Actualmente se usa para procedimientos endovasculares y farmacológicos.

### TROMBOSIS ARTERIAL AGUDA

La trombosis arterial aguda también denominada trombosis pseudoembólica, se desarrolla por lo general en personas de edad avanzada y en segmentos arteriales previamente afectados por aterosclerosis. Es común el antecedente de isquemia crónica de la extremidad, claudicación intermitente y trastornos tróficos de la piel y, las manifestaciones clínicas son similares a la embolia arterial. En esta trombosis, la isquemia puede mejorar mediante la técnica de embolectomía, como en la embolia arterial aguda, pero con relativa frecuencia se produce la retrombosis que desencadena un cuadro dramático que termina en amputación. Lamentablemente, en algunos pacientes, ni las pruebas funcionales ni el examen arteriográfico en esta trombosis nos ofrecen la información suficiente. La evolución de la isquemia y el estado general del paciente orientan unas veces al uso de anticoagulantes por tiempo indefinido y otras, a la cirugía arterial directa, bien sea desobstructiva, derivativa con puentes o la combinación de ambas.

### EMBOLIA ARTERIAL

Aproximadamente el 80% de los émbolos de las extremidades se origina de trombos sanguíneos provenientes del corazón como consecuencia de insuficiencia cardíaca, arritmias (fibrilación auricular), aneurismas ventriculares, valvulopatías (estenosis mitral), prótesis valvulares, mixoma auricular, endocarditis, placas de ateroma o aneurismas de los grandes troncos arteriales (ateroembolias). La obstrucción arterial ocurre generalmente en un vaso relativamente normal. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la presencia de dolor súbito severo en el territorio isquémico; la extremidad afectada se torna fría, pálida y luego cianótica. Con el transcurrir de las horas, de no practicarse una intervención de urgencia puede haber impotencia funcional del miembro, hipoestesia e, incluso, anestesia (signos de mal pronóstico). Cuando la embolia ocurre en una arteria previamente lesionada, la existencia de colaterales hace que el cuadro de embolia no sea tan aparatoso.

El tratamiento de una embolia arterial consiste en las siguientes alternativas, en orden de prioridad: trombolisis intraarterial, embolectomía con el catéter de Fogarty, anticoagulación inmediata con heparina no fraccionada en infusión continua o heparina de bajo peso molecular seguida de anticoagulantes orales y la intervención quirúrgica. La embolectomía se debe hacer en las primeras 8 horas y ofrece resultados excelentes para la recanalización de la arteria, aunque cualquiera que sea el tiempo transcurrido se debe intentar la extracción del émbolo, con la salvedad de que después de las 72 horas empeora el pronóstico. Este procedimiento está indicado y es más efectivo en las grandes arterias, y tan útil en los miembros inferiores como en los superiores. El uso indefinido de los anticoagulantes orales depende de la persistencia de la fuente embolígena.

Existe una condición en la cual pequeños coágulos de fibrina, plaquetas y colesterol provenientes de lesiones ateroscleróticas proximales, aneurismas o, después de procedimientos intraarteriales, obstruyen los pequeños vasos de los músculos y la piel de manera que los pulsos distales permanecen palpables. Clínicamente puede presentarse un ictus, insuficiencia renal o una isquemia de una extremidad y se conoce como ateroembolia o embolia de colesterol. La obstrucción vascular digital puede causar el síndrome de los dedos azules, especialmente en los pies. Los pacientes se quejan de dolor agudo, hay palidez y *livedo reticularis* en el sitio de la embolia y puede evolucionar a necrosis y gangrena de los dedos. El tratamiento es poco satisfactorio; aunque se ha sugerido el uso de estatinas.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica puede dividirse en tres aspectos fundamentales: medidas generales, tratamiento farmacológico y cirugía.

## MEDIDAS GENERALES

1. Cese del hábito tabáquico. El riesgo de muerte, infarto del miocardio y amputación son sustancialmente mayores en pacientes que continúan fumando. Asimismo, las tasas de éxito en la permeabilidad del vaso luego de la revascularización quirúrgica o percutánea, son más bajas en las personas que continúan con el hábito tabáquico, además de que también disminuye el tiempo de ejercicio en ausencia de síntomas. En este sentido se recomienda incrementar los esfuerzos para lograr la abstinencia de fumar.

2. Ejercicio. Se debe insistir en caminatas diarias progresivas hasta presentar la claudicación, alternando con períodos de reposo de 1 a 2 minutos o hasta que desaparezca el dolor. Se debe insistir en caminatas de 30 min/día. La bicicleta y natación son excelentes alternativas.
3. Disminución de peso en los obesos. Lo ideal es mantener un índice de masa corporal  $\leq 25 \text{ Kg/m}^2$  mediante una dieta hipocalórica.
4. Control de las hiperlipidemias. Disminuir el colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl, o  $< 70 \text{ mg/dl}$  en pacientes diabéticos.
5. Terapia antihipertensiva. Hacerla según los lineamientos establecidos, con disminución de la tensión arterial  $< 140/90 \text{ mmHg}$  o por debajo de 130/80 mmHg en pacientes diabéticos. Es importante mencionar que en la hipertensión leve a moderada, los betabloqueantes no están absolutamente contraindicados y no interfieren con la capacidad de caminata, la aparición de síntomas o la claudicación.
6. Posición adecuada en la cama. Elevar la cabecera a 15 a 20 grados de la horizontal o descender los miembros afectados unos 20 a 30 grados por debajo de la cama con objeto de fomentar la irrigación del miembro afectado. Evitar esta medida cuando exista edema del miembro comprometido.
7. Cuidados locales. Para evitar úlceras o gangrenas se debe poner atención al aseo (recorte de las uñas, uso de cremas hidratantes, evitar temperaturas extremas con el uso de medias gruesas, usar calzado holgado, acolchonado y protector).
8. Tratamiento de las úlceras o gangrena:
  - a. Cultivo y antibiograma de las secreciones para identificar y tratar adecuadamente las infecciones con antibióticos orales o parenterales
  - b. Limpieza local con agua tibia o solución fisiológica y emplear luego soluciones antisépticas y astringentes, bien sea permanganato de potasio, agua de manzanilla o ácido bórico. Para cerrar la cura se han empleado antimicrobianos locales como rifampicina, bacitracina o nitrofurazona
  - c. Utilizar el desbridamiento quirúrgico cuando exista material necrótico.

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**Analgésicos.** Se debe iniciar con analgésicos comunes e ir aumentando la potencia progresivamente hasta los opiáceos.

**Trombolíticos intraarteriales.** En nuestro país se emplea la estreptoquinasa y el activador del plasminógeno tisular (t-PA); este último es más efectivo y con menos efectos colaterales, pero su alto costo ha impedido su utilización masiva. Estas medicaciones actúan con más efectividad por la vía intraarterial mediante un catéter que llegue a la intimidad del trombo. Se han empleado en la trombosis arterial, aun de larga evolución, preferiblemente dentro de las dos primeras semanas. Sin embargo, el mayor éxito se ha logrado en la embolia arterial, sobre todo en las primeras 6 a 12 horas de iniciado el evento. Al usar estos agentes se debe continuar con la anticoagulación tradicional: heparina por dos a tres días y luego antiagregantes y/o anticoagulantes orales, si existe una fuente embolígena, por el tiempo que el paciente lo amerite. En caso de tratarse de una trombosis sobre una arteria enferma, luego de recanalizarse con trombolíticos se debe resolver definitivamente con angioplastia o cirugía de revascularización. La dosis recomendada de los trombolíticos por vía intraarterial son las siguientes:

*Estreptoquinasa:* 1.000 a 2.000 U cada 2, 3, 5 minutos con avances progresivos del catéter dentro del trombo; posteriormente se deja una infusión continua por la misma vía de 5.000 a 10.000 U/hora por 3 horas y simultáneamente se mantiene una infusión endovenosa continua de heparina 1.020 U/hora y se inicia de inmediato la warfarina.

*Activador del plasminógeno tisular:* 0.05 a 0.1 mg/Kg por hora (duración, 6 horas).

*Uroquinasa:* 3.000 U cada tres minutos por tres veces.

**Pentoxifilina.** Es un medicamento que actúa sobre la reología del eritrocito, análogo químico de la metilxantina e inhibidor de la *fosfodiesterasa*. Mejora la circulación al disminuir la viscosidad de la sangre y aumentar la deformidad de los eritrocitos, además de disminuir la agregabilidad plaquetaria. La dosis es de 400 mg VO BID o TID. En los procesos agudos se usan 400 mg diluidos en 250 ml de solución glucosada al 5% EV cada 8 horas.

**Cilostazol.** Es un inhibidor de la *fosfodiesterasa 3*. Se asocia con una mejoría absoluta de la caminata; incrementa la distancia máxima recorrida en un promedio de 36 m con dosis de 50 mg VO **día** y casi el doble (70 m) con la dosis de 100 mg/día. Mejora la calidad de vida y también retarda la claudicación. Debido a su propiedades farmacológicas se debe evitar en la insuficiencia cardíaca. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, mareos y palpitaciones.

**Sulodexida.** Es un glicosaminoglicano de origen natural que posee una leve actividad anticoagulante menor que la heparina con efecto antitrombótico para el tratamiento de patologías vasculares con riesgo de trombosis. La dosis es de 250 LSU BID (100 LSU corresponden a 5.000 mg/ml) y la dosis máxima es de 1.200 LSU/día. Se recomienda iniciar por vía parenteral durante 15 a 20 días y luego oral por 30 a 40 días.

**Carnitina y L-propionil carnitina.** Estos medicamentos son propensos a tener su efecto sobre el metabolismo del músculo isquémico, mejoran la distancia recorrida y la calidad de vida. Las dosis oscilan entre 500-1500 mg VO TID.

**Antiagregantes plaquetarios.** Se deben usar como medicamentos de mantenimiento para impedir futuros accidentes. La aspirina a dosis bajas, 81 a 150 mg VO diarios, ha demostrado ser suficiente para prevenir la agregación plaquetaria y, por consiguiente, la obstrucción arterial. El clopidogrel ha incrementado de forma significativa los beneficios en reducción anual de incidencia combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, cuando se compara con la aspirina. La combinación de ambos antiplaquetarios no ha demostrado mejoría sustancial e incrementa los riesgos de sangrado.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE REVASCULARIZACIÓN

Es necesario cuando el tratamiento médico ha fallado, la arteriopatía limita la calidad de vida, impide la actividad física o existe inminencia de *shock séptico* y la vida del paciente peligra por la persistencia de la gangrena. Los procedimientos empleados son la angioplastia percutánea transluminal, la tromboembolectomía, los puentes (*bypass*) y la amputación del segmento comprometido.

**Angioplastia percutánea transluminal.** Es un procedimiento de baja mortalidad, económico y de pocas complicaciones, particularmente en casos bien seleccionados, con lesiones cortas y preferentemente únicas; además, se pueden utilizar las endoprótesis (*stents*) intraarteriales. La cirugía de la arteria (revascularización abierta) se deja para casos de lesiones múltiples y/o fracaso de la angioplastia.

**Tromboembolectomía.** Es una técnica útil para la desobstrucción de las grandes arterias (aorta, femorales y humerales), aunque cualquier arteria puede de ser intervenida y debe ir seguida de heparina en infusión. Se practica una

sección proximal de la pared arterial y se remueven los trombos con el catéter de Fogarty. En casos de embolia o trombosis aguda debe acompañarse de un estudio angiográfico después de la tromboembolectomía para planificar algún otro procedimiento: angioplastia, tromboendarterectomía, arterioplastia con puente de safena autóloga o materiales sintéticos.

*Puentes (bypass) arteriales.* Se practican sobre el sitio de la obstrucción; los más empleados son las derivaciones aortofemoral, fémoroemoral, femorooplíteo y axiloemoral. Pueden usarse segmentos de vena safena, dacrón, politetrafluoroetileno o teflón. Recordemos que se debe seguir con antiagregantes plaquetarios (para auto injertos y prótesis arteriales de gran calibre) o anticoagulantes orales por tiempo indefinido, esto último solo para pacientes con malos lechos arteriales distales y con un alto riesgo de obstrucción arterial. Este procedimiento proporciona una mejoría significativa en el estado de salud y calidad de vida a largo plazo.

*Amputación.* Cuando la isquemia no se ha podido resolver con las medidas anteriores y la necrosis e infección del miembro ponen en peligro la vida del paciente, hay que recurrir a la amputación del segmento comprometido. Las indicaciones son las siguientes:

- a. Imposibilidad de hacer la reconstrucción quirúrgica vascular o si al practicarla es imposible corregir la irrigación del miembro.
- b. Dolor isquémico en reposo, gangrena e infección importante que no cedan con el tratamiento médico.

El nivel de amputación de un miembro depende de varios factores: el sitio de la obstrucción determinado por la clínica y los exámenes complementarios, la presencia de gangrena, los signos clínicos de adecuada circulación colateral y el estado general del paciente. Es importante señalar que el sangrado que ocurre en el sitio de la incisión durante el acto quirúrgico es un buen índice de irrigación sanguínea y, por tanto, útil para corroborar el nivel de la amputación. En la práctica se usan 4 niveles de amputación: digital, transmetatarsiana, infrapatelar (por debajo de la rodilla) y por encima de la rodilla. No debe olvidarse la rehabilitación del paciente, inclusive en el postoperatorio inmediato es conveniente iniciar con movimientos suaves del muñón. El adiestramiento protésico debe comenzar lo antes posible al promover la deambulación con muletas e implantación de la prótesis.

## REFERENCIAS

- ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS 2012. Key Data Elements and Definitions for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation*. 2012;125:395-467.
- COMPILATION OF 2005 AND 2011 ACCF/AHA. Guideline Recommendations. Management of Patients With Peripheral Artery Disease. *JACC*. 2013; 61 (14): 1556-1570.
- GORDON Y, PARTOVI S, MÜLLER-ESCHNER M, ET AL. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusión. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(2):147-164.
- GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERY DISEASES. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart J*. 2011; 32: 2851-2906.
- HUANG CH-L, WU I, WU YW ET AL. Association of Lower Extremity Arterial Calcification with Amputation and Mortality in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. 2014: 9 (2) e90201.
- MONETA L, OLIN JW, STANLEY JC, ET AL. Guidelines College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
- OHANA M, EL GHANNUDI S, GIRSOWICZ E, ET AL. Detailed cross-sectional study of 60 superficial femoral artery occlusions: morphological quantitative analysis can lead to a new classification. *Cardiovasc Diag Therp*. 2014;4(2):71-79.
- PULLI R, DORIGO W, GUIDOTTI A, ET AL. The Role of Infrainguinal Bypass Surgery in the Endovascular Era. *Ann Vasc Dis*. 2014; 7 (1): 7-10

- 
- SIMPSON EL, KEARNS B, MATTHEW D STEVENSON MD, ET AL. Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis. *Health technology assessment*. 2014;18 (10): 1366-5278.
- THIERFELDER KM, MEIMARAKIS G, NIKOLAOU K, ET AL. Non-Contrast-Enhanced MR Angiography at 3 Tesla in Patients with Advanced Peripheral Arterial Occlusive Disease. 2014; 9 (3) e91078. *PLOS ONE* 9(3): e91078. doi:10.1371/journal.pone.0091078.
- ANDERSON JL, HALPERIN JL, ALBERT NM. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations) *JACC*. 2013; 61 (14): 1555–70.



## TERAPIA ANTITROMBÓTICA

*James Yurgaky Sarmiento*

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de enfermedades vasculares oclusivas, agudas y crónicas se ha incrementado notablemente en las últimas décadas como consecuencia de múltiples factores: aumento del promedio de vida, diabetes mellitus, hiperlipidemias, cáncer, uso excesivo de tabaco, corticosteroides, anticonceptivos orales, embarazo, accidentes y procedimientos invasivos cardiovasculares.

Desde hace más de 150 años, Virchow propuso que los desórdenes trombóticos estaban asociados a una tríada de anormalidades: alteraciones de la pared vascular (endotelio/endocardio), anormalidades del flujo sanguíneo (hemorreología y turbulencia sanguínea en las bifurcaciones de los vasos sanguíneos, como ateromas de la pared vascular) y alteraciones de los componentes de la sangre (plaquetas, coagulación y fibrinólisis).

El trombo que se forma en condiciones de flujo sanguíneo lento (circulación venosa y estasis en cámaras cardíacas, como ocurre en la fibrilación auricular) está constituido principalmente por glóbulos rojos y fibrina; es una especie de coágulo blando que frecuentemente es llamado llama “trombo rojo”, mientras que el que se forma en condiciones de flujo sanguíneo rápido en el circuito arterial, está constituido por agregados plaquetarios y bandas de fibrina y se le llama “trombo blanco”.

Actualmente se considera que la patogenia de la arterioesclerosis involucra mecanismos de inmunidad celular y humoral como los principales factores responsables de la disfunción endotelial, además de las alteraciones de la hemostasia primaria y secundaria. La ateroesclerosis puede condicionar una insuficiencia arterial crónica con claudicación intermitente o producir una trombosis aguda que constituye una urgencia vascular como la angina inestable, el infarto del miocardio, el ictus isquémico y la obstrucción de arterias

periféricas. Por otra parte, múltiples alteraciones de la sangre contribuyen a la trombogénesis, como los estados de hipercoagulabilidad debidos a la deficiencia de factores plasmáticos (antitrombina, proteína C, S y plasminógeno), síndrome antifosfolípido, poliglobulia e hiperlipidemias.

El uso de los medicamentos antitrombóticos es crucial en el tratamiento de la patología tromboembólica, limitada obviamente por el riesgo de hemorragias. En la prevención, la estrategia depende de la etiología subyacente: antiagregantes plaquetarios en la etiología aterotrombótica arterial (trombo blanco) y anticoagulantes en la trombosis venosa o en la cardioembolia (trombo rojo). En el tratamiento agudo, una alternativa la constituyen los trombolíticos o fibrinolíticos. A continuación se describen los principales agentes antitrombóticos utilizados con fines profilácticos y terapéuticos en las diferentes patologías: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, trombosis arterial de extremidades, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

**Antiagregantes plaquetarios:** aspirina, triflusal, indobufeno, tienopiridinas (antagonistas del receptor de ADP: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor), dipiridamol, inhibidores de los receptores de glicoproteínas IIb/IIIa (tirofiban, abciximab y eptifibatida)

**Modificadores de la flexibilidad de los glóbulos rojos:** cilostazol y pentoxifilina

**Anticoagulantes:** heparinas, warfarina, inhibidores directos de la trombina (dabigatrán), inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, fondaparinux)

**Trombolíticos:** estreptoquinasa, tPA (reteplasa, tenecteplasa y alteplasa), uroquinasa, prouroquinasa, anistreplasa.

## ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

**ASPIRINA.** La aspirina o ácido acetilsalicílico (ASA) a dosis < de 1 g inhibe irreversiblemente, por acetilación, la actividad de la *prostaglandina sintetasa (ciclooxigenasa)* plaquetaria 1 (COX-1) responsable en las plaquetas de la conversión del ácido araquidónico a tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), sustancia que favorece la agregación plaquetaria y produce vasoconstricción. Sin embargo, ASA, a dosis > de 1 g, inhibe la COX-2, que favorece la conversión del ácido araquidónico a prostaciclina o prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. La aspirina se absorbe rápidamente

por el tubo digestivo, la concentración pico se alcanza en 15-20 minutos y su acción es efectiva a la hora; el efecto antiagregante dura 7-10 días (promedio de vida de las plaquetas), y al suspenderlo, luego de 5 días, el 50% de las plaquetas funciona normalmente. Los efectos colaterales son dosis dependientes como epigastralgia o pirosis por gastritis o úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, diarrea y equimosis, especialmente en miembros superiores, y exantema. Aun cuando la administración de la aspirina tiene una relación costo/efectividad muy favorable, la dosis óptima no está claramente establecida. La FDA recomienda dosis entre 50 y 325 mg para prevención de eventos vasculares, sin embargo, eventos vasculares (1, cilostazol, sin embargo se ha observado que 30-40% de los pacientes presenta una trombosis vascular toman aspirina. Esto ha llevado al concepto de *resistencia a la aspirina*. Se ha estimado en exámenes de laboratorio una tasa de resistencia a la aspirina del 15-30% en los pacientes con pruebas de agregometría, función plaquetaria PFA-100 y determinación de tromboxano B<sub>2</sub>. Algunos mecanismos se han planteado para explicar la resistencia a la aspirina: *Extrínsecos*: acentuación de trombosis plaquetaria por cigarrillo, incremento del recambio de la aspirina, dosis inadecuadas. *Intrínsecos*: pobre absorción, inhibición de COX-2 sin estar inhibida la COX1, polimorfismo de la COX-1, regeneración de la COX-1, polimorfismo de la glicoproteína IIb/IIIa. Cuando se emplea ASA en prevención secundaria, una conducta aceptable sería combinar la aspirina con dipiridamol o clopidogrel. La aspirina tiene hoy día indicaciones bien precisas en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares:

1. Pacientes mayores de 50 años como prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Se usan dosis bajas, 75-100 mg/día (grado 2B)
2. Pacientes con enfermedad coronaria establecida después de un síndrome coronario agudo con revascularización, estenosis coronaria mayor de 50% por arteriografía coronaria y/o evidencia de isquemia cardiaca con pruebas no invasivas. Se recomienda por 12 meses dosis bajas de aspirina y clopidogrel (grado 1A).
3. Pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a ICP electiva con colocación de *stent*, aspirina a dosis bajas más clopidogrel, 75 mg/día, prasugrel, 10 mg/día o ticagrelor, 90 mg/día durante un período mínimo de 6 meses para *stent* convencional y 12 meses para *stent* medicado (grado 1A). A partir de entonces se recomienda un solo antiplaquetario (grado 1B).

**TRIFLUSAL.** Es un agente antiplaquetario estructuralmente relacionado con la aspirina que ejerce su efecto antitrombótico semejante a esta; además, aumenta la síntesis de óxido nítrico en los neutrófilos, por lo cual tiene un potencial efecto vasodilatador. No debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos. La eficacia de la aspirina (325 mg/día), comparada con triflusal (600 mg/día), es idéntica en la prevención de ictus isquémico no fatal, infarto agudo del miocardio no fatal o muerte vascular, con la ventaja de que el triflusal tiene una tasa significativamente más baja de complicaciones hemorrágicas.

**INDOBUFENO.** Tiene efecto antiagregante al inhibir la liberación de los constituyentes plaquetarios (ADP, serotonina, factor plaquetario 4 y trombomodulina). Se usa en casos de intolerancia a la aspirina a la dosis de 200 mg VO BID.

**TIENOPIRIDINAS.** Las tienopiridinas disminuyen la agregación plaquetaria inducida por el ADP (difosfato de adenosina) al bloquear el receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>. También inhiben la respuesta plaquetaria a la trombina, colágeno, adrenalina y el factor activador de las plaquetas (von Willebrand). Además, las tienopiridinas inhiben la adhesividad plaquetaria *in vitro*, prolongan el tiempo de sangría e inhiben la retracción del coágulo. Disponemos de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

**TICLOPIDINA.** Es discretamente superior a la aspirina (9%) en la prevención de la trombosis, pero es más costosa y posee mayores efectos colaterales como diarrea, exantema, neutropenia reversible por anemia aplásica (entre el primer y tercer mes de tratamiento, con una incidencia de 1%) y, finalmente, aumento del colesterol total, la VLDL y los triglicéridos. No hay diferencias con la aspirina en cuanto a la frecuencia de fenómenos hemorrágicos (equimosis, petequias, epistaxis, hematuria microscópica y hemorragia subaracnoidea). Se ha demostrado que la ticlopidina sola o asociada a la aspirina reduce la frecuencia de ictus isquémico, angina inestable, infarto cardíaco, retrombosis de los puentes aortocoronarios y del *stent* coronario y, en las enfermedades vasculares periféricas. La dosis de ticlopidina es de 250 mg VO BID. Debido a sus efectos colaterales se ha restringido el uso y sustituido, en gran parte por las nuevas tienopiridinas.

**CLOPIDOGREL.** Es estructuralmente similar a la ticlopidina y tiene sus mismas indicaciones; es discretamente superior a la aspirina (13%) para prevenir eventos cerebrovasculares. Su acción se inicia dos horas de la administración

oral, su vida media es de 8 horas y la función plaquetaria retorna a la normalidad a los 7 días después de la última dosis. Su principal ventaja con relación a la ticlopidina es la mínima incidencia de trombocitopenia o anemia aplásica. La dosis es de 75 mg/día VO. Los pacientes que son llevados a ICP deben recibir una dosis de carga inicial de 600 mg más ASA a dosis bajas durante un período mínimo de 6 meses para *stent* convencional y 12 meses para *stent* medicado (grado 1A). En el contexto de un síndrome coronario agudo se combina con dosis bajas de aspirina, al menos por un año.

**PRASUGREL.** Representa la tercera generación de las tienopiridinas. Tiene un inicio de acción más rápido, es más potente que el clopidogrel y produce una inhibición plaquetaria más constante. Se absorbe rápidamente por el tubo digestivo y se convierte rápidamente en su metabolito activo, que alcanza la concentración máxima a los 30 minutos de ser administrado. La absorción no se ve afectada por los alimentos. El metabolito activo tiene una vida media de 4 horas y la excreción renal es la principal vía de eliminación de este metabolito. Los mejores beneficios del prasugrel se producen en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST, a la dosis de 60 mg VO como impregnación, seguida de 10 mg/día y hasta por 15 meses. Ha demostrado ser superior al clopidogrel en la reducción de muerte cardiovascular, IM, el ictus cerebral y la retrombosis de los *stents*.

**TICAGRELOR.** Este fármaco pertenece a la clase ciclopentil-triazolopirimidina, inhibidor directo reversible del receptor P2Y<sub>12</sub>, de manera que bloquea la agregación plaquetaria inducida por ADP de una manera no competitiva, probablemente a través de un mecanismo alostérico. El fármaco tiene un inicio de acción rápido, no requiere conversión hepática a metabolito activo y en 30 minutos logra un nivel de inhibición plaquetaria superior a la obtenida con una dosis de carga de clopidogrel, por lo que se considera más efectivo. La vida media es de 6 a 12 horas, su eliminación es 30% renal y 70% por el tubo digestivo y el tiempo de recuperación plaquetaria al cesar su uso es de 3 a 5 días. El ticagrelor está indicado para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo o infarto del miocardio con elevación del segmento ST y se debe combinar con aspirina. El efecto máximo inhibidor se logra a las 2 horas después de una carga de 180 mg de ticagrelor. La dosis de mantenimiento de 90 mg BID

**DIPIRIDAMOL.** Es un derivado pirimidopirimidina con propiedades vasodilatadoras y antiagregantes. Bloquea la degradación del AMP cíclico

plaquetario al inhibir la *fosfodiesterasa*. La alta concentración de AMPc reduce el calcio intracelular e inhibe la agregación plaquetaria; además, aumenta la prostaciclina. Tiene la ventaja de que no produce trastornos gastrointestinales pero es más costoso que la aspirina. El dipiridamol se enlaza fuertemente a las proteínas plasmáticas (91-99%), sobre todo a la albúmina y también a la alfa-1-ácido glicoproteína. Es metabolizado en el hígado y se excreta por la bilis, básicamente como monoglucurónido. El dipiridamol y sus derivados pueden sufrir circulación enterohepática y eliminarse por las heces. Por vía renal se excretan pequeñas cantidades. La vida media es de aproximadamente 10 a 12 horas, lo cual permite una dosis dos veces al día. El dipiridamol no aumenta el riesgo de hemorragia y sus efectos secundarios son principalmente cefalea e, infrecuentemente, un fenómeno de robo coronario. Se ha demostrado su utilidad a largo plazo (enfermedad coronaria y cerebrovascular) solo cuando se combina con la aspirina. La tableta que combina 25 mg de aspirina y 200 mg de dipiridamol (liberación prolongada) se usa dos veces al día.

**INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE LA GLICOPROTEINAS IIb/IIIa.** La agregación plaquetaria está mediada por las glicoproteínas IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), una integrina de membrana encontrada únicamente en las plaquetas y megacariocitos; el paso final en la formación de un trombo plaquetario es su agregación mediada por los receptores GPIIb/IIIa. La activación plaquetaria induce un cambio en la conformación de los receptores de la GPIIb/IIIa que permite la unión del fibrinógeno y el factor von Willebrand. Estas moléculas multivalentes pueden unirse simultáneamente a los receptores GPIIb/IIIa de dos plaquetas diferentes, dando como resultado una unión cruzada y agregación plaquetaria intensa para generar un trombo, una fibrina resistente a la lisis, escasa retracción del coágulo, facilitar el entrecruzamiento fibrina-fibrina y plaquetas-fibrina mediados por el factor XIIIa y generar inhibidores de la fibrinólisis (PAI-1, alfa 2-antiplasmina). Estructuralmente, estos agentes se agrupan en tres categorías: anticuerpos monoclonales humano/ratón (abciximab), péptidos sintéticos (eptifibatida) y pequeñas moléculas (tirofibán, lamifiban, xemilofiban, orbofiban, sibrafiban).

Estos antiagregantes plaquetarios intravenosos se han desarrollado con la premisa de que el bloqueo de los receptores de las GPIIb/IIIa (vía final de la agregación plaquetaria) es de mayor eficacia que los antiplaquetarios convencionales, los cuales bloquean una sola vía de la activación plaquetaria. Durante la ICP se produce daño en la placa, lo que facilita el estímulo

trombogénico, una situación que puede evolucionar a la abrupta obstrucción distal del vaso. El bloqueo de las GPIIb/IIIa reduce la acumulación plaquetaria en el sitio de la injuria vascular, disminuye la embolización de detritus de plaquetas/fibrina a la microcirculación distal y la liberación de aminas vasoactivas por las plaquetas activadas.

Estos medicamentos están aprobados por la FDA para los eventos coronarios agudos y la ICP para prevenir los trombos agudos de las prótesis endovasculares coronarias (*stents*). Pueden producir hemorragias, trombocitopenia, hipotensión arterial, vómitos y fiebre. Dada su eliminación renal, se debe reducir la dosis si hay disminución del aclaramiento de la creatinina. El tirofiban y la eptifibatida bloquean en 30 minutos el 90% de la agregación plaquetaria y su función se recupera 4 horas después de interrumpirlos. El abciximab bloquea la agregación plaquetaria por 4 a 6 días. El tirofiban se indica a una dosis de carga de 0.4 mg/kg/minuto EV en 30 min; de mantenimiento, 0.1 mg/Kg/minuto por 48-96 horas. El abciximab, 0.25 mg/Kg en bolo, seguida 0.125 mg/kg/minuto (máximo 10mg/minuto) durante 12-24 h, y la eptifibatida, 180 mg/kg en bolo, seguida de 2 mg/kg/minuto durante 72-96 horas.

**CILOSTAZOL.** Es un potente inhibidor de la *fosfodiesterasa III* y además inhibe la captación de adenosina dando como resultado un aumento de los niveles de AMPc. El cilostazol inhibe por tanto la agregación plaquetaria, tiene efecto antitrombótico, relaja el músculo liso e inhibe su mitogénesis y migración. En el corazón ejerce efecto inotrópico y cronotrópico positivo, por lo que tiene efectos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica clase III-IV. El cilostazol disminuye los triglicéridos y aumenta discretamente el HDL-colesterol. Se metaboliza en el hígado y tiene una vida media de 10-13 horas. Es efectivo en la claudicación intermitente para prevenir eventos trombóticos en pacientes con enfermedad arterial periférica y para evitar reestenosis del *stent* de arterias periféricas y coronarias. En Japón se usa ampliamente en las manifestaciones de aterosclerosis cerebral, pues aumenta el flujo sanguíneo del cerebro. La dosis más utilizada es de 50-100 mg/día, VO.

**PENTOXIFILINA.** Es un análogo químico de la metilxantina que favorece la circulación al disminuir la viscosidad de la sangre y mejorar el comportamiento reológico del eritrocito (aumenta su flexibilidad y disminuye la agregación), además de reducir la agregabilidad plaquetaria al aumentar el AMPc por disminución de su metabolismo. Se ha empleado con cierta eficacia en la claudicación intermitente de la arteriopatía obstructiva periférica. La dosis es de 600 mg VO BID o TID.

## ANTICOAGULANTES

**HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF).** La HNF es el ácido glicosaminoglicano, un mucopolisacárido sulfatado con un peso molecular 15.000 kDa que ejerce su acción anticoagulante al aumentar la actividad de la antitrombina (inhibidor natural de la trombina). La HNF se une eficientemente a la antitrombina para inactivar la trombina (factor II activado), además de inhibir los factores de la coagulación XI, X y IX activados. Obviamente, este fármaco no es efectivo en los pacientes con deficiencia congénita de antitrombina y paradójicamente tiene un efecto procoagulante al activar las plaquetas y los factores V y VIII. La heparina tiene una vida media de 1-2 horas y la biodisponibilidad depende de la vía de administración. Los mecanismos de aclaramiento son por unión a receptores endoteliales y macrófagos y por excreción renal. Previene la propagación del coágulo y el embolismo pulmonar, pero no desintegra el trombo ya formado. Sus efectos secundarios más importantes son sangrado y trombocitopenia precoz benigna no inmune; afortunadamente, esta última no llega a niveles críticos en la mayoría de los pacientes y es reversible al suspender el medicamento; sin embargo, se ha observado una trombocitopenia importante inmune mediada por anticuerpos IgG entre el 5° y 15° día de tratamiento, razón por la que se debe insistir en el monitoreo periódico de las plaquetas. Otros efectos secundarios son hipersensibilidad cutánea local, necrosis de la piel en el sitio de inyección subcutánea, anafilaxis, hipoaldosteronismo, hiperkalemia y, frecuentemente, elevación de las aminotransferasas. Si el tratamiento se prolonga por más de 6 meses se ha observado osteoporosis con fracturas patológicas y alopecia.

La HNF se debe administrar con dosis ajustada hasta alcanzar y mantener una prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa). La efectividad de la anticoagulación se controla con el TPTa, 4 a 6 horas posterior al inicio, este se debe llevar a un valor de 50 a 70 segundos, o a una relación paciente/control de 1.5 a 2.5, que corresponde a una actividad anti Xa de 0.3-0.7 UI/ml. Se debe sospechar resistencia a la heparina en pacientes que requieren más de 40.000 U/día; esto se puede deber a un déficit congénito de antitrombina, unión de la heparina a los glóbulos blancos, células endoteliales y proteína reactantes de fase aguda, altas concentraciones de factor VIII o incremento de la eliminación renal (estas desventajas no se observan con los nuevos anticoagulantes). En estos casos, se deben incrementar las dosis de heparina hasta lograr un anti Xa de heparina ideal (Tabla 121).

TABLA 121. AJUSTE DE LA DOSIS DE HEPARINA

TPTa (seg)	DOSIS
Dosis inicial	Bolo 60- 80 U/kg y luego una infusión 12-18 U/kg hora
< 35	Bolo 60- 80 U/kg aumentar infusión 4 U/kg hora
35-45	Bolo 40 U/kg aumentar infusión 2 U/kg hora
46 -70	Sin cambios
71-90	Disminuir la infusión 2 U/kg hora
> 90	Suspender por 1 hora la infusión y continuar con reducción de dosis de 3 U/kg hora

La heparina se emplea con seguridad en el embarazo (particularmente en el primer trimestre, las últimas 6 semanas y durante el parto) y lactancia. Se ha usado en diferentes modalidades (intermitente y continua), las dos con resultados satisfactorios; sin embargo, con el uso intermitente se presentan más hemorragias. El sangrado por el exceso de heparina se controla con la suspensión inmediata y la administración de sulfato de protamina (derivado del esperma de peces), 1 mg EV neutraliza 100 U de heparina. En líneas generales, la heparina se usa por 5 a 7 días, tiempo necesario para lograr una anticoagulación óptima con los anticoagulantes orales.

**Heparina intermitente.** Se inicia con un bolo de 10.000 a 15.000 U EV para aprovechar sus efectos antiplaquetarios y activar la fibrinólisis endógena. Después se continúa con 4.000 a 5.000 U EV cada 4 a 6 horas según la respuesta del paciente. El TPTa se controla antes del inicio del medicamento a las 6 horas de la primera dosis y se repite las veces que sea necesario para llegar al valor ideal; una vez establecida la dosis se puede controlar el TPTa diariamente en la mañana. Actualmente, esta vía está en desuso por lo poco práctica y la mayor incidencia de sangrado.

**Heparina por infusión continua.** En una persona promedio (peso, talla y edad) se aplica un bolo de 5.000 a 10.000 U y luego un promedio de 1.250 U cada hora (12-18 U/Kg/hora). Se debe hacer un control del TPTa a las 6 horas y repetirlo hasta alcanzar un nivel terapéutico óptimo. *Es la vía más recomendada debido a que mantiene niveles séricos más estables, ocasiona menos sangrados y es la más recomendada en el embolismo pulmonar masivo con inestabilidad hemodinámica.*

**HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM).** Las HBPM son fragmentos de heparina estándar producida por su depolarización química o enzimática, poseen menos de 18 sacáridos y un peso molecular de 4.000 a 6.500 Dalton. Es el fármaco más popular en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) por su acción inmediata y relativa seguridad. Ejercen su actividad anticoagulante al unirse directamente al factor Xa y catalizar su inhibición por la antitrombina sin unirse directamente a ella, poseen una vida media más prolongada que la HNF y el pico de anti-factor Xa ocurre 5 horas después de la primera dosis. Las dosis fijas proporcionan menos variabilidad en la respuesta anticoagulante, mejor relación entre la seguridad y eficacia no ameritan el control de los tiempos de coagulación, menor riesgo de trombocitopenia y pueden ser usadas en el embarazo y en el hogar. Debido a estas características farmacológicas se usan a dosis ajustadas al peso corporal, vía SC, una o dos veces al día y sin monitoreo. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas como la obesidad mórbida, la insuficiencia renal severa y el embarazo, las dosis deben ser ajustadas según la depuración de creatinina y evaluar el nivel plasmático de anti Xa 4 horas después de su administración (aunque en estos pacientes es preferible la HNF). El rango terapéutico es de 1,0 TU/ml y 2,0 IU/ml cuando se usa dos veces diarias. Al comparar la HNF con las HBPM para el tratamiento inicial de TVP aguda no hay diferencia estadísticamente significativa para la recurrencia de la enfermedad tromboembólica y sangrado mayor. La gran ventaja de las HBPM radica en la comodidad de su administración y el relativo bajo costo al poder tratar a los pacientes en su hogar o egresarlos en corto tiempo. No hay diferencias en cuanto a la eficacia y la seguridad de las diferentes HBPM: enoxaparina, dalteparina, tinzaparina y nadroparina (Tabla 122).

*Enoxaparina.* Tiene una acción antifactor Xa de 100 UI por mg (1 mg = 100 UI). Como profiláctico de TVP en pacientes de alto riesgo (postcirugía, obstetricia e inmovilidad prolongada), 40 mg SC día mientras exista el riesgo, y para el tratamiento como anticoagulante de la TVP, 1 mg/Kg SC cada 12 horas. Si la creatinina es mayor de 2 mg/dl o la tasa de filtración glomerular es menor a 30 ml/min, se debe reducir la dosis al 50%.

*Dalteparina.* Uso profiláctico para TVP 2.500 a 5.000 U SC día. Como terapéutica para pacientes con TVP confirmada, 100 U/Kg SC cada 12 horas, y para adultos mayores de 75 años, disminuir la dosis en un 25%.

*Tinzaparina:* 175 U/kg SC una vez al día.

TABLA 122. HEPARINAS: INDICACIONES-DOSIS-COMENTARIOS

INDICACIONES	DOSIS	COMENTARIOS
Evento coronario agudo	Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas o HNF por 5 días (independientemente de la terapia fibrinolítica)	Disminución de la mortalidad a los 30 días
Prevención de TVP	Enoxaparina, 40 mg SC día y 60 mg para pacientes obesos	Disminución de la tasa de eventos tromboticos
Evento trombotico en pacientes con neoplasia activa	Enoxaparina, 1 mg/kg SC cada 12 horas Dalteparina, 5.000 U SC cada 12 horas.	Mejor que warfarina, menor tasa de sangrados, disminución de la mortalidad y la tasa de retrombosis
Tratamiento de TVP	HNF 60-80 U/kg dosis inicial y luego infusión 12-18 U/kg/hora Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas	Menor tasa de retrombosis Disminución de la mortalidad
Síndrome antifosfolípido	Enoxaparina, 1 mg/kg SC cada 12 horas	Menor tasa de pérdidas gestacionales Disminución de eventos tromboticos Disminución de la mortalidad

**INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA.** Los antitrombóticos son anticoagulantes con la propiedad de inhibir directamente la trombina libre y la unida a la fibrina; no requieren, como la heparina, de la antitrombina como cofactor ni se unen a las proteínas plasmáticas, por lo que se espera de ellos una acción más predecible. Forman un complejo que bloquea las enzimas proteolíticas que actúan sobre el fibrinógeno, además de inhibir los factores de la coagulación V, VIII y XIII. Al bloquear el factor V, inhiben el *complejo protrombinasa*, por lo que interrumpen la subsiguiente producción de trombina. Tienen la ventaja de que previenen la agregación plaquetaria inducida por la trombina, no son inactivadas por el factor plaquetario, carecen

de inmunogenicidad y no producen trombocitopenia. Estos medicamentos han dado mejor resultado que la heparina y la han sustituido cuando se usan antes de los trombolíticos o de la ICP (angioplastia, implantación de *stent*) y puentes aortocoronarios. Los inhibidores directos de la trombina por vía parenteral más disponibles son bivalirudina, lepirudina y argatrobán.

La *bivalirudina*, análogo sintético de la hirudina, tiene una semivida plasmática de 25 min; es degradada por *peptidasas* y parcialmente por el riñón, y se controla con el tiempo de coagulación y el TPTa. Antes de la ICP se usa a la dosis de 0.5 mg/kg en bolo, seguida de un goteo lento de 1.75 mg/kg/hora. La *lepirudina* es una forma recombinante de la hirudina, tiene una semivida plasmática de 60 minutos por vía endovenosa y es eliminada por el riñón; también se controla con el TPTa.

El *argatrobán* es metabolizado por el hígado, por lo que se puede usar en insuficiencia renal, semivida plasmática de 45 minutos y se controla con el TPTa.

**FONDAPARINUX e IDRAPARINUX.** Son inhibidores directos del factor X activado al unirse y activar la antitrombina, semejante a la heparina, y no cataliza la inhibición de la trombina. Ambos se eliminan por vía renal (contraindicada con una depuración de creatinina < de 30 ml/min), no es necesario el monitoreo de la anticoagulación ni existe un antídoto. Fondaparinux es un análogo sintético de la pentasacárido AT con un peso molecular de 1.728; tiene una actividad específica anti-Xa mayor que las HBPM (alrededor de 700 U/mg vs 100 U/mg respectivamente) y una vida media más larga que las HBPM (17 horas); su eficacia es comparable a las heparinas, no causa trombocitopenia como ellas y las tasas de hemorragias son similares. Para prevenir TVP, 2.5 mg SC OD. Para la TVP y embolismo pulmonar en pacientes con menos de 50 Kg, 5 mg SC OD; entre 50 y 100 Kg, 7,5 mg SC OD, y mayores de 100 Kg, 10 mg OD). Para síndrome coronario agudo, 2,5 mg SC OD; en la ICP, fondaparinux a la dosis de 2,5 mg/SC QID. El idraparinix tiene una vida media de 3 a 4 días; para la TVP se administran 2.5 mg SC una vez a la semana.

**WARFARINA SÓDICA.** Es un derivado de la hidroxycoumarina que inhibe la síntesis hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), involucrados en la transformación de protrombina a trombina, y su acción se basa en inhibir la carboxilación de estos factores en su porción N terminal. Curiosamente, interfiere con la actividad de las proteínas C y S

(anticoagulantes naturales), por lo que puede inducir fenómenos procoagulantes durante 36-48 horas después de administrar la primera dosis.

La warfarina tiene una absorción gastrointestinal del 90%; el pico de acción anticoagulante ocurre después de los tres días de iniciado el tratamiento tras reducir los factores procoagulantes biológicamente activos, en especial la protrombina o factor II (Tabla 123). La mayor actividad terapéutica de la warfarina ocurre al sexto día y coincide con la depleción de los factores II, IX y X (el factor VII tiene una vida media de solo 7 horas), por cuya razón, en pacientes con fenómenos trombóticos agudos y de alto riesgo de eventos embólicos se recomienda el inicio concomitante de heparina hasta obtener un rango de anticoagulación adecuado con la warfarina.

TABLA 123. VIDA MEDIA DE FACTORES DE COAGULACIÓN

FACTOR	VIDA MEDIA (horas)
Factor VII	2-5
Factor V	12-36
Factor X	32-48
Factor IX	20-52
Protrombina	72- 120

La unión de la warfarina a las proteínas plasmáticas es superior al 90% y debido a que solo la fracción libre es biológicamente activa, todo fármaco capaz de ocupar la albúmina y desplazar la warfarina potencia en forma considerable sus propiedades anticoagulantes. De igual manera, todos aquellos medicamentos con metabolismo a través del citocromo p450 tienen efectos en la concentración plasmática de warfarina por incremento o disminución de su metabolismo, por consiguiente, existe una interacción importante con drogas de uso rutinario (Tabla 124).

TABLA 124. INTERACCIONES COMUNES DE LA WARFARINA

AUMENTAN EL EFECTO ANTICOAGULANTE	DISMINUYEN EL EFECTO ANTICOAGULANTE
Acetaminofen	Azatioprina
Antiinflamatorios no esteroides	Colestipol y colestiramina
Corticoesteroides, esteroides anabólicos	Barbitúricos
Alopurinol	Metimazol
Amiodarona, propranolol, propafenona, quinidina	Carbamazepina
Antitrombóticos en general	Rifampicina
Isoniacida	Vitamina K (vegetales verdes)
Fluconazol, ketoconazol, itraconazol	Hormonas tiroideas
Metronidazol	Haloperidol
Macrólidos	Anticonceptivos hormonales
Cloranfenicol	Griseofulvina
Ciprofloxacina	Sucralfato
Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación	Diuréticos
Trimetoprim-sulfametoxazol	
Disulfiram	
Difenilhidantoína, primidona,	
Cimetidina, omeprazol	
Antidepresivos tricíclicos	
Clofibrato	
Vitamina E	
Tamoxifeno	
Testosterona	

Es conveniente mencionar algunos de los mecanismos frecuentes mediante los cuales se incrementa la posibilidad de sangrado en los pacientes anticoagulados

con warfarina: disfunción plaquetaria (uso de antiagregantes plaquetarios), gastritis por AINES, interferencia en el metabolismo de la warfarina, disminución de la síntesis de vitamina K (antibióticos), interferencia con el metabolismo de vitamina K (acetaminofen). Se debe destacar que los menores efectos adversos son con los inhibidores de COX-2 selectivos (meloxicam, celecoxib) y pantoprazol. Otro factor a tener en cuenta es la dieta del paciente, por tanto se debe recordar que los vegetales verdes (espinacas, perejil, lechuga, repollo, acelgas, coles de bruselas y brócolis) tienen alto contenido de vitamina K, por lo que se debe orientar al paciente con respecto al consumo adecuado de dichos vegetales y recordar que la cantidad diaria permitida de vitamina K no debe sobrepasar de 85 mg/día.

La warfarina está contraindicada en el embarazo y lactancia; cruza la barrera placentaria con grandes consecuencias como hemorragias del neonato, desprendimiento prematuro de placenta, teratogenicidad como hipoplasia nasal, anomalías de las epífisis y del SNC, por cuya razón se debe evitar en el primer trimestre del embarazo y en las últimas 6 semanas.

La warfarina sódica se debe comenzar el primer día de iniciada la heparina; esto disminuye el tiempo de hospitalización y se llega a niveles de anticoagulación más rápido. La dosis de ataque recomendada es de 5 mg VO OD, con cuya dosis se garantiza un adecuado rango de anticoagulación en la mayoría de los pacientes; no se recomiendan dosis mayores por el riesgo de producir un estado de hipercoagulabilidad transitorio debido a la disminución brusca y simultánea de las proteínas C y S inducida por la warfarina. El control se hace con el INR (relación internacional normalizada); esta se obtiene con el tiempo de protrombina y la sensibilidad de la tromboplastina usada para el tiempo de protrombina (TP). El INR se hace diariamente los primeros días y advertir al bioanalista que el paciente recibe warfarina (para que use una tromboplastina de alta sensibilidad), luego, semanalmente, y por último cada mes. Las recomendaciones de rangos de INR para las diferentes patologías son las siguientes:

1. Reemplazo valvular aórtico (origen biológico): 2.0-3.0
2. Reemplazo valvular mitral (origen biológico), en pacientes con bajo riesgo de sangrado: 2.5 -3.5
3. Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar: 2.0-3.0

4. Síndrome antifosfolípido, prótesis valvular mecánica y embolias recurrentes: 2.5-3.0 (pacientes con bajo riesgo de sangrado: 3-3.5)
5. Fibrilación auricular (prevención de la embolia arterial sistémica): 2.0-3.0
6. Disfunción ventricular severa con fracción de eyección inferior a 30% o con trombos intracavitarios, documentado por ecocardiografía: 2.0 a 3.0

El tiempo recomendado de la anticoagulación oral depende de la severidad y persistencia de los factores de riesgo. Generalmente es de alrededor de 6 meses en un episodio de trombosis aislada secundaria a un factor de riesgo transitorio, hasta un tiempo indefinido, como ocurre con los estados de hipercoagulabilidad, síndrome antifosfolípido, cáncer y eventos tromboembólicos recurrentes.

#### GUÍA PRÁCTICA PARA LA ANTICOAGULACIÓN

1. Iniciar con HNF 5.000 a 10.000 U EV en bolo
2. Mantener la heparina en infusión continua o intermitente según el TPTa
3. Hacer el TPTa cada 24 horas y mantener la dosis una vez que dos controles consecutivos se encuentren en rango terapéutico (no es necesario con el uso de la HBPM)
4. Iniciar simultáneamente warfarina, 5 mg VO OD los primeros días y luego modificar la dosis según el INR
5. Mantener la heparina y warfarina simultáneamente hasta que el INR esté en rango terapéutico entre 2,0 a 3,0
6. Continuar la heparina hasta que el INR llega al rango terapéutico por lo menos en 2 días consecutivos
7. Continuar warfarina por 3 a 12 meses (según las patologías) y monitorear el INR 3 veces en la primera semana, 2 veces en la segunda y luego cada 2 semanas
8. Obtener previamente niveles de Hb, conteo plaquetario, PT y TPTa, así como repetir el conteo plaquetario cada dos días hasta que la heparina sea suspendida.

**PACIENTE QUIRÚRGICO.** En la mayoría de pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor, es apropiado suspender la warfarina 5 días previos al procedimiento y, según el riesgo de eventos

trombóticos, usar HBPM a dosis anticoagulantes antes y después de la cirugía. Si la inmovilidad postoperatoria es prolongada, usar dosis antitrombóticas de HBPM. Algunas cirugías menores no requieren suspender la warfarina como procedimientos dentales simples y periodontal, intervención dermatológica menor. Al suspender la warfarina, el rango seguro del INR para cualquier procedimiento debe ser menor de 1.5. Hay conductas para pacientes que reciben warfarina, van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores y deben recibir anticoagulación. Para ellos se prefiere usar la HNF debido a que esta es más fácil de revertir (Tabla 125).

TABLA 125. USO DE WARFARINA Y CIRUGÍA

TIEMPO	PACIENTES DE BAJO RIESGO	PACIENTES DE ALTO RIESGO
Antes de la cirugía	Retirar warfarina 5 días antes Noche antes del procedimiento: si INR > 2 administrar 1.5 mg de vitamina K EV Día cirugía: INR < 1.5 llevar a cirugía. Mayor de 1.5 administrar plasma 10-15 ml/ kg	Retirar warfarina 5 días antes 48-72 horas antes del procedimiento iniciar HNF o HBPM a dosis anticoagulantes Si usa HNF suspender 4-6 horas antes; en el caso de HBPM 24 horas antes de la cirugía
Posterior a la cirugía	Iniciar warfarina a la dosis previas 12 horas posterior al procedimiento Usar prevención de trombosis a las dosis usuales	Iniciar warfarina tan pronto como sea posible Iniciar heparina 12 horas del post-operatorio. Si usa HNF llevar TPTa 1.5 veces. Suspender heparina 48 horas después de lograr el objetivo de INR

La hemorragia ha sido la complicación más temida en los pacientes tratados con warfarina. La necrosis cutánea resulta de un descenso en la actividad del la proteína C y S que puede llegar hasta un 50% durante las primeras 24 horas de tratamiento; esta complicación se asocia frecuentemente a procesos malignos, déficit innato o adquirido de proteína C, S y mutación del factor V de Leiden. El tratamiento consiste en suspender el medicamento, continuar con HNF en infusión continua hasta obtener rangos de anticoagulación, y en caso en que la extensión de la necrosis persista y a pesar de suspender la warfarina, considerar el uso de concentrados de proteína C. El síndrome del primer dedo azul de uno o ambos pies es una rara complicación del uso de warfarina y es

descrita en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica subyacente. Estos pacientes pueden presentar además de *livedo reticularis*, gangrenas, dolor abdominal e infarto renal. Los índices de riesgo para identificar la probabilidad de hemorragias en pacientes ambulatorios son útiles para adoptar estrategias preventivas (Tabla 126).

TABLA 126. ÍNDICE HEMORRÁGICO

FACTOR	AUSENTE	PRESENTE
Enfermedad hepática o renal	0	1
Creatinina > 1.5 mg/dl	0	1
Abuso de alcohol	0	1
Edad > 75 años	0	1
Malignidad	0	1
Trombocitopenia y uso de AINES	0	1
Sangrado previo	0	2
Hipertensión arterial no controlada	0	1
Anemia (Hto menor de 30%)	0	1
Factores genéticos (mutaciones de CYP 2C9)	0	1
Riesgo alto de caídas, enfermedad neuropsiquiátrica	0	1
Ictus previo	0	1

Riesgo de sangrado expresado en relación a 100 pacientes año.

0 puntos: 1.9; 1 punto: 2.5; 2 puntos: 5.3; 3 puntos: 8.4; 4 puntos: 10.4; mayor o igual a 5 puntos: 12.3

Los sitios de sangrado con más frecuencia son tracto gastrointestinal, urinario y tejidos blandos. El riesgo de sangrado se presenta generalmente cuando el INR pasa de 4 y un valor superior a 5.0 se ha relacionado a hemorragias. Sin embargo, en la hemorragia gastrointestinal y genitourinaria debe sospecharse de una enfermedad estructural subyacente (cáncer), razón por la que se debe investigar. El tratamiento de esta complicación está directamente relacionado con la presencia de hemorragia activa, su severidad y los valores de INR (Tabla 127).

TABLA 127. CONDUCTA SOBRE HEMORRAGIAS Y DOSIS DE WARFARINA

CONDICIÓN	TRATAMIENTO
INR menor de 5 sin sangrado significativo	Omitir la warfarina, reanudar anticoagulación una vez que se obtenga el rango terapéutico (generalmente 2 días), considerar reducción de la dosis previa
INR > 5.0 < 9.0, sin hemorragia significativa	Omitir la warfarina. Reiniciar dosis reducida cuando el INR esté en rango terapéutico (2-3 días). Para pacientes de alto riesgo de sangrado, suspender la warfarina y administrar 1.0-1.25 mg de vitamina K VO, IM o EV y reiniciar warfarina (3-4 días), con dosis reducida y un INR en rango terapéutico
INR > 9.0 hemorragia menor	Omitir la warfarina. Administrar vitamina K 2.5 a 5 mg VO o EV. Repetir vitamina K si es necesario. Solicitar el INR cada 12-24 horas y reiniciar tratamiento cuando el INR alcance el rango terapéutico (4-5 días)
Hemorragia mayor	Vitamina K 10 mg EV. Plasma fresco congelado 15 ml/kg. Concentrados de factores dependientes de vitamina K 50 U/kg/día. Readministrar vitamina K cada 12 horas
Hemorragia que amenaza la vida del paciente	Vitamina K 10 mg EV. Plasma fresco congelado 15 ml/kg. Transfusión de concentrado globular. Concentrados de factores dependientes de vitamina K a la dosis de 50 U/kg/día. Readministrar vitamina K cada 12 horas

*Hemorragia menor (epistaxis, gingivorragia):* evento este que no requiere valoración médica o estudios adicionales

*Hemorragia mayor (hematemesis, hematoquezia):* requiere tratamiento médico y/o transfusión de al menos 2 unidades de concentrado de glóbulos rojos

*Hemorragia que amenaza la vida (cerebral, hematemesis masiva):* genera inestabilidad de signos vitales, secuelas neurológicas irreversibles y requiere procedimientos quirúrgicos para su control

## NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

**DABIGATRÁN.** Es un profármaco oralmente absorbible, inhibidor directo selectivo e irreversible de la trombina. El dabigatrán etexilato está formulado para conservar la absorción intestinal incluso en un pH gástrico alto. Su vida media es de 14 a 17 horas y la eliminación es 80% renal. Se usa para la prevención y

tratamiento de la TVP de miembros inferiores, la cirugía de reemplazo de rodilla y cadera y la prevención de embolia cerebral o sistémica en la fibrilación auricular no valvular. Para prevenir la TVPMI y en pacientes con FA no valvular, la dosis es de 150 mg VO BID; en enfermos mayores de 75 años, reducir la dosis a 110 mg BID. Está contraindicado con una depuración de creatinina < de 30 ml/min.

**RIVAROXABÁN.** Es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo que no inhibe la trombina ni tiene efectos sobre las plaquetas. Ha demostrado ser tan efectivo como las HBPM y warfarina para prevenir eventos tromboticos y las complicaciones hemorrágicas son comparables. Su absorción intestinal es rápida (alcanza la C máx en 2-4 horas), con una alta biodisponibilidad (80-100%); su farmacocinética es lineal, la unión a proteínas plasmáticas es de hasta 95% y la semivida de eliminación está entre 7 y 11 horas. De la dosis administrada, un tercio se elimina inalterado por los riñones y los dos restantes se metabolizan mediante CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP; sus metabolitos resultantes son inactivos. No amerita monitorización de la anticoagulación y carece de antídoto. Su uso ha sido aprobado en la profilaxis de la TVP, tras la cirugía de reemplazo total de rodilla y cadera, a la dosis de 10 mg/día VO, y en la profilaxis de embolismo cerebral o sistémico en fibrilación auricular no valvular, hasta 20 mg/día (no usar con una depuración de creatinina < de 30 ml/min). También se ha empleado para el tratamiento de la TVPMI a la dosis de 15 mg VO BID por tres semanas, y luego, 20 mg OD hasta por 12 meses.

**TROMBOLÍTICOS.** El sistema fibrinolítico es importante para mantener la fluidez de la sangre, particularmente en los vasos pequeños. Los trombolíticos o fibrinolíticos tienen la propiedad de activar la transformación del plasminógeno (proenzima inactiva) a plasmina (enzima proteolítica), potente fibrinolítico natural con propiedades de lisar la fibrina y, en menor grado, el fibrinógeno circulante a 9,5. El plasminógeno unido a la fibrina es más susceptible de activarse a plasmina que el circulante en el plasma. El plasminógeno es convertido continuamente a plasmina por el tPA; ambos, la plasmina y el tPA, son permanentemente inactivados por la alfa2-antiplasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno tisular (I-tPA) respectivamente. La plasmina, unida a la fibrina, no es atacada por la alfa2- antiplasmina, pero sí la plasmina libre circulante.

Los trombolíticos se dividen en dos clases, los de primera generación (estreptoquinasa y uroquinasa) y los de segunda generación, el activador del plasminógeno tisular (tPA) y sus nuevas moléculas por ingeniería recombinante (reteplasa, tenecteplasa y alteplasa), prouroquinasa (activador del plasminógeno

tipo uroquinasa de una sola cadena o scu-PA) y la anistreplasa (complejo acilado activador plasminógeno-estreptoquinasa o APSAC). Unos actúan predominantemente sobre el plasminógeno circulante (estreptoquinasa y uroquinasa) y los demás sobre el plasminógeno unido a la fibrina; sin embargo, ambos grupos tienen algún grado de acción dual.

Las contraindicaciones para el uso de los trombolíticos son *absolutas*: sangrado interno, historia de menos de dos meses de un ictus, y *relativas*: ictus mayor de 2 meses, neurocirugía o cirugía oftalmológica menor de 1 mes, cirugía o biopsia reciente menor de 10 días, sangrado gastrointestinal menor de 10 días, hipertensión arterial no controlada (> de 180/110 mm Hg), embarazo, punción arterial en los 14 días previos, politraumatismos menores de 15 días, resucitación cardiopulmonar prolongada, trombocitopenia menor de 100.000 mm<sup>3</sup> y tiempo de protrombina menor del 50% del normal. Con el uso de los trombolíticos ocurren hemorragias mayores en un 5%; hemorragia intracraneal 0.62% y fiebre 15 a 25%. Son infrecuentes las reacciones alérgicas cutáneas, la insuficiencia renal y la disfunción hepática. En líneas generales, si se excluyen los pacientes contraindicados y se evitan los procedimientos invasivos, los sangrados son tan iguales con el uso de trombolíticos que con heparina. Para el control de las hemorragias se usa el plasma fresco.

**ESTREPTOQUINASA.** Es una proteína no enzimática que activa indirectamente el plasminógeno; se obtiene del *Streptococcus -hemolítico* del grupo C y se combina con el plasminógeno circulante para formar un complejo intermedio; posteriormente origina una enzima lítica o plasmina activa, que lisa directamente la fibrina y el fibrinógeno. Posee un efecto trombolítico sistémico y su vida media es de 20 minutos. Tiene el inconveniente de los efectos antigénicos con reacciones alérgicas, exantema, fiebre, escalofríos, vómitos, hipotensión y anafilaxia. Si el paciente ha sufrido infecciones estreptocócicas o ha recibido estreptoquinasa en los últimos 6 meses, puede tener anticuerpos antiestreptoquinasa que hacen poco efectivo el medicamento, razón por la que se debe sustituir por otro trombolítico o duplicar las dosis de ser necesario.

**ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TISULAR (tPA).** Es producido endógenamente por muchos tejidos, incluyendo el endotelio vascular, y se puede sintetizar por la técnica del DNA recombinante. Se une más al plasminógeno del coágulo de fibrina, es más rápido y fisiológico. Su vida media es de 5 a 10 minutos pero es inactivo en ausencia de fibrina. El tPA produce menos fibrinólisis sistémica, pero los sangrados son iguales que otros trombolíticos; se usa como

excelente alternativa de la estreptoquinasa y es tan efectivo como ella en el infarto del miocardio porque produce menos insuficiencia cardiaca y restablece el flujo coronario rápidamente.

**UROQUINASA.** Es una enzima producida por las células tubulares del riñón y eliminada por la orina. Se combina directamente con el plasminógeno (unido a la fibrina y el libre) para formar plasmina que causa la fibrinólisis sistémica. Tiene la propiedad de no ser antigénica ni pirógena, es más efectiva que la estreptoquinasa y se puede usar las veces que sean necesarias. Lamentablemente es de 7 a 10 veces más costosa que la estreptoquinasa.

**PRO-UROQUINASA** (uroquinasa de una sola cadena o scu-PA). Es una proteína natural, aunque también se obtiene por el método del DNA recombinante. Es un activador sanguíneo natural de la fibrinólisis que induce la lisis del trombo al unirse específicamente a la fibrina del coágulo y con una alta afinidad por el plasminógeno. Es una verdadera enzima que activa pequeñas cantidades de plasminógeno a plasmina, y esta, a su vez, convierte la prouroquinasa en uroquinasa activa. Es inactivada por la trombina y no es potenciada por la heparina. Tiene pocas complicaciones hemorrágicas.

**ANISTREPLASA (APSAC).** Es una combinación acilada del activador del plasminógeno más estreptoquinasa. Es una proteína natural, aunque también se obtiene por el método del DNA recombinante. Tiene predilección por la fibrina del coágulo y una sobrevida de 100 minutos y es altamente antigénica como la estreptoquinasa, y dado su alto costo es de poco uso.

Las indicaciones más importantes de los trombolíticos son en infarto del miocardio, ictus isquémico agudo, trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, trombosis arterial y embolia pulmonar.

**Infarto del miocardio.** El uso de los trombolíticos ha mejorado la sobrevida y función ventricular de los pacientes con infarto del miocardio, dolor torácico con elevación del segmento ST o bloqueo de la rama izquierda del haz de His de reciente aparición. Su uso está indicado en las primeras 3 horas de haberse iniciado los síntomas, aun cuando puede haber beneficio hasta las 12 horas. Los más usados son la estreptoquinasa, tPA, la reteplasa (rPA) y la tenecteplasa (TNK), que son más eficaces que la estreptoquinasa para restaurar la perfusión completa y prolongar la supervivencia. El tPA es superior a la estreptoquinasa en pacientes jóvenes, infarto muy reciente, antecedente de infarto y cuando se haya usado previamente la estreptoquinasa. Las complicaciones que se presentan con el uso de los agentes

trombolíticos son las arritmias ventriculares por reperfusión, hipotensión arterial severa y sangrados.

La *estreptoquinasa* se usa a la dosis de 1.500.000 U EV a pasar en una hora. El *tPA* se inicia con un bolo de 15 mg, luego, 0.75 mg/Kg (máximo 50 mg) EV en 30 minutos, y finalmente, 0.5 mg/Kg (máximo 35 mg) en una hora (la dosis total no debe exceder de 100 mg; este tiene una eficacia de reperfusión del 52 al 75%, es más rápido que la estreptoquinasa pero implica mayor riesgo de retrombosis; también se puede administrar directamente en las coronarias a través de la ICP. La *reteplasa* activador del plasminógeno no glicosilado dura 3 a 4 veces más que el tPA; la dosis es de 10 U por 2-3 min seguida de 10 U en 30 min. La TNK, 0.53 mg/Kg en 10 segundos. Una vez empleados estos medicamentos es recomendable usar la heparina a dosis anticoagulantes por 3-5 días; además del uso previo de antiagregantes plaquetarios: aspirina, 325 mg VO día más clopidogrel.

Los otros trombolíticos son de poco uso; la uroquinasa, 1.5 millones EV en bolo, y luego, 1.5 millones U en 90 minutos. Esta produce reperfusión coronaria en un 64%, disminuye la mortalidad intrahospitalaria en un 50% y no hay ventajas de la uroquinasa sobre la estreptoquinasa. La pro-uroquinasa se usa a la dosis de 100 mg EV en 90 min y produce una reperfusión del 71%. La anistreplasa 30 U EV en 5 minutos logra una reperfusión del 60%.

**Ictus isquémico agudo.** El rtPA es ampliamente recomendado para pacientes seleccionados y deben ser tratados dentro de 3 horas de iniciado el ictus isquémico; sin embargo, puede haber beneficios hasta las 4,5 horas de haber comenzado los síntomas. La determinación del subtipo del ictus (cardioembolia, oclusión de una gran arteria o de una pequeña arteria) no es un prerrequisito para la administración de rtPA. La dosis es de 0,9 mg/kg/EV, máximo, 90 mg, a pasar 10% en un bolo en 1 minuto y el 90% restante en infusión en 60 minutos. Los pacientes con ictus mayores y alteración de la conciencia tienen pobre pronóstico; en casos seleccionados pueden beneficiarse con el rtPA, aunque presentan mayor riesgo de hemorragia. Pacientes cuya tensión arterial pueda ser disminuida sin una infusión de nitroprusiato sódico son elegibles para el tratamiento, pero hay que confirmar la estabilidad de la tensión arterial antes de administrar el tratamiento. Lamentablemente, por el tiempo limitado de 3 horas, la mayoría de los hipertensos severos no puede ser incluida en el protocolo. Si el paciente convulsiona, todavía puede ser incluido, pero hay que estar seguro de que el déficit neurológico es por el ictus y no por la convulsión.

Con el *doppler* transcraneal se ha encontrado que un 1/3 de los pacientes presenta reoclusión de la arteria luego de la trombolisis; los pacientes con recanalización parcial son los que presentan mayor probabilidad de reoclusión y peor evolución neurológica. Se están investigando nuevos agentes trombolíticos como la reteplasa y tenecteplasa.

**Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores (TVPMI).** Debido a los riesgos de complicaciones hemorrágicas, la trombolisis está indicada en casos de trombosis venosa profunda a nivel iliofemoral, en pacientes jóvenes o en individuos con trombosis extensa que ocasiona compromiso de todo el miembro inferior (flegmasia cerúlea dolens). El cuadro clínico debe ser confirmado por métodos auxiliares no invasivos como el ecosonograma *doppler* y los niveles séricos elevados del dímero D. Los mejores resultados se han obtenido cuando se emplean en las primeras horas de instalado el evento y si es la primera vez. Los trombolíticos tienen la ventaja sobre la heparina de no dejar válvulas venosas anormales y causar menos secuelas (úlceras y fenómenos posttrombóticos). Se recomienda seguir los pasos siguientes para el uso de los trombolíticos:

1. Obtener estudios básicos de la coagulación (TP y TPTa)
2. Administrar estreptoquinasa, 250.000 U EV en 30 minutos, y luego, 50.000 a 100.000 U hora por 24-72 horas. Cuando el trombo tiene más de una semana se debe prolongar hasta por 7 días. En caso de fiebre o reacciones alérgicas se indica acetaminofen o hidrocortisona, 100 mg EV cada 6 horas. También puede emplearse el tPA en dosis de 100 mg en infusión endovenosa en un lapso de 2 horas. Una vez terminados los trombolíticos se inicia una infusión con heparina, 1.200 U/hora (sin dosis de impregnación) por 3 días, y simultáneamente, warfarina sódica por 6 meses.

**Trombosis arterial periférica.** La terapia trombolítica intraarterial es efectiva cuando ocurre una oclusión arterial aguda causada por un trombo en un vaso aterosclerótico o en un cortocircuito (*bypass*) arterial. Otras indicaciones incluyen oclusiones arteriales distales en vasos pequeños o pacientes con contraindicaciones quirúrgicas. Los mejores resultados (67% de éxito) se han obtenido con el uso intraarterial de los trombolíticos en las primeras 24 horas de iniciado el evento. Actualmente son preferibles las dosis bajas con igual efectividad y menos complicaciones de sangrado. Se introduce un catéter (5,6 o 7 F) en la arteria femoral común, se lleva a la intimidad del coágulo y cada 2, 3 y 5 minutos se instila estreptoquinasa, 1.000 a 2.000 U, y luego, 5.000 a 10.000 U/hora por 3 horas. El rtPA

de 0.05 a 0.1 mg/Kg/hora por un promedio de 6 horas. La uroquinasa, 3.000 U cada 3 minutos por 3 oportunidades. Si al final del procedimiento se logra confirmar una estenosis arterial, se intenta la angioplastia con balón, seguida por heparina en 24 a 48 horas. Posteriormente se recomienda continuar indefinidamente con ASA, 25 mg, más dipiridamol, 200 mg VO BID. Si el paciente tiene una fuente embolígena se indica warfarina indefinidamente.

**Embolia pulmonar.** En pacientes con embolia pulmonar aguda masiva, asociada con hipotensión (tensión arterial sistólica <90 mm Hg) y sin riesgo de sangrado, se recomienda la administración sistémica de agentes trombolíticos; estos pacientes no desarrollan hipertensión pulmonar ni respuesta anormal al ejercicio y su recuperación es más rápida. Cabe destacar que la reducción es igual que la heparina, y aunque la gammagrafía de perfusión pulmonar mejora más rápidamente el primer día, a los 7 días no hay diferencias con la heparina. Los regímenes trombolíticos aprobados son:

*Streptoquinasa:* 250.000 UI EV de dosis de carga durante 30 min, seguido de 100.000 UI/h durante 12-24 horas. Régimen acelerado: 1.5 millones UI EV durante 2 horas. Cuando el trombo tiene más de una semana se debe prolongar hasta por 7 días.

*tPA:* 100 mg durante 2 horas o 0,6 mg/Kg durante 15 min (dosis máxima, 50 mg), seguido de la anticoagulación con heparina y warfarina a la dosis convencional.

*Uroquinasa:* 4.400 UI/Kg como dosis de carga durante 10 min, seguida por 4.400 UI/Kg/h durante 12-24 horas. Régimen acelerado: 3 millones UI durante 2 horas.

## REFERENCIAS

AL-YASEEN E, WELLS P, ANDERSON J, MARTIN J, KOVACS M. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:100-2.

CONNOLLY SJ ET AL. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139.

- DAVID G, PATRONO C. Platelet activation and atherotrombosis. *N Engl J Med.* 2007; 357:2482–2494.
- EIKELBOOM JW, WEITZ JI. New anticoagulants. *Circulation.* 2010; 121: 1523.
- GORDON H, GUYATT GH, CROWTHER M; for the American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S.
- HIRSH, J, BAUER, K, DONATI M, ET AL. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133:141S.
- HYLEK E, REGAN S, HENAULT L, GARDNER M ET AL. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531–1538.
- INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009; 360: 753.
- KEARON, C, KAHN, SR, AGNELLI, G, ET AL. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133:454S.
- MACKMAN N. Triggers, targets and treatments of thrombosis. *Nature.* 2008; 451: 914.
- PATRONO C, BAIGENT C, HIRSH J, ROTH G. Chest Physicians Evidence-Based Clinical Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133; 199-233.
- POLLAK AW AND MCBANE II RD. Succinct Review of the New VTE Prevention and Management Guidelines.
- MAYO CLIN PROC. 2014;89(3):394-408.
- WALLENTIN L ET AL. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045.

## CALCIOANTAGONISTAS

Marcos L. Troccoli H.

### INTRODUCCIÓN

Los calcioantagonistas o “bloqueadores de los canales del calcio” (canales tipo L) tienen la propiedad de inhibir la entrada a la célula del ión calcio necesario para la interacción de la actina y miosina en la contracción del músculo liso y miocárdico. Estos fármacos, al actuar sobre las células musculares lisas de las arteriolas, provocan vasodilatación arterial periférica y coronaria. Igualmente, su acción sobre las células miocárdicas y el sistema de conducción de los nódulos sinusal y auriculoventricular produce inotropismo y cronotropismo negativos respectivamente. Estos medicamentos pueden ser divididos en tres clases principales: dihidropiridinas, fenilalquilaminas y benzotiazepinas.

**Dihidropiridinas.** Se identifican por el sufijo *pina*. Son potentes vasodilatadores con un efecto directo relativamente pequeño sobre el corazón. La vasodilatación arteriolar puede provocar taquicardia refleja y desencadenar una angina pectoris en pacientes con enfermedad coronaria. La taquicardia se ha reducido con las nuevas moléculas de acción prolongada para ser usadas una vez al día como la *nifedipina* de liberación sostenida (oros): 30-120 mg OD, *amlodipina*: 2,5-10 mg OD, *felodipina*: 2,5-10 mg OD, *lercanidipina*: 10-20 mg OD. Otros agentes lipofílicos, con inicio de acción lenta y larga vida media son *isradipina*: 2,5-10 mg BID, *nicardipina*: 20-40 mg TID, *nitrendipina*: 10-40 mg OD. Otro calcioantagonista de este grupo y que tiene una gran afinidad por los vasos cerebrales es la *nimodipina*, útil en los pacientes con hemorragia subaracnoidea; su mecanismo de acción se basa en la liberación del vasoespasmó que genera el componente isquémico, hecho que ensombrece el pronóstico de estos pacientes. Se recomienda iniciar el uso de las dihidropiridinas con dosis bajas, especialmente en ancianos, e incrementarlo progresivamente. Los efectos adversos incluye mareos, cefalea, “bochorno” o fogaie facial, edema en miembros inferiores, estreñimiento e hipertrofia gingival. El edema en los miembros inferiores, probablemente es causado por una acción

directa sobre la microcirculación local y la circulación linfática, y no refleja necesariamente una retención intravascular de sodio y líquidos, ya que no responde prontamente a los diuréticos.

**Fenilalquilaminas.** Son relativamente cardiosselectivas: deprimen la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el automatismo y la conducción, liberan el espasmo coronario con mínimo efecto vasodilatador periférico, reducen la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular crónica, pueden revertir el *flutter* auricular y la taquicardia supraventricular paroxística. El agente disponible es el *verapamil*. La presentación en tabletas de liberación convencional (no sostenida) se usa en dosis de 40-160 mg TID y las de liberación sostenida 240 mg OD (dosis máxima 480 mg). Las contraindicaciones para su uso son el síndrome de nodo sinusal enfermo, bloqueos aurículoventriculares de 2° y 3° grado, TA sistólica <90 mmHg, disfunción severa del ventrículo izquierdo, *shock* cardiogénico, insuficiencia cardiaca crónica, pacientes con *flutter* o fibrilación auricular y un tracto accesorio, así como pacientes con taquicardia ventricular. Su uso debe ser evitado en ancianos que reciben digoxina. Los efectos adversos más frecuentes incluyen estreñimiento, náuseas, rinitis, “bochorno”, cefalea, mareos, fatiga, edema periférico, bloqueos AV, bradicardia, hipotensión y parestesia.

**Benzotiazepinas.** Tienen propiedades intermedias entre las dihidropiridinas y las fenilalquilaminas. Su efecto cronotrópico negativo previene la taquicardia refleja en respuesta a la vasodilatación inducida por estos fármacos. Se usan como antihipertensivos y en el tratamiento de la angina pectoris. El agente disponible es el *diltiazem* a la dosis usual de 180-240 mg/día, repartidos en 2 a 3 tomas (dosis máxima 360 mg/día). Los efectos adversos más comunes incluyen cefalea, mareos, astenia, bochorno, náuseas, exantema, edema, bloqueo AV de 1er grado, bradicardia. Las contraindicaciones son semejantes a las señaladas para el verapamil.

A continuación se describen las situaciones clínicas en las cuales resultan útiles los calcioantagonistas:

**Angina de pecho.** Los calcioantagonistas son útiles en la insuficiencia coronaria: angina de Prinzmetal, isquemia miocárdica silente y anginas estable e inestable. El medicamento de elección es el *diltiazem*; sin embargo, cuando coexiste insuficiencia coronaria con hipertensión arterial se recomiendan las dihidropiridinas. Cuando se asocian arritmias supraventriculares se sugiere usar el verapamil.

**Hipertensión arterial.** Los calcioantagonistas tienen múltiples ventajas como antihipertensivos: escasa o ninguna reducción del flujo sanguíneo cerebral, producen discreta o nula hipotensión ortostática y tienen una gran compatibilidad con otras drogas antihipertensivas. En pacientes con insuficiencia renal y proteinuria las dihidropiridinas son menos protectoras renales que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de los antagonistas de los receptores de angiotensina, sin embargo son buenos coadyuvantes para alcanzar un buen control de la tensión arterial. Los medicamentos de elección son los agentes del tipo dihidropiridina por su gran acción vasodilatadora y el escaso efecto sobre la contractilidad y conductibilidad miocárdica. La dosis total diaria, repartida cada 12 horas, de estos calcioantagonistas es felodipina (2.5 a 10 mg) y nicardipina (20 a 100 mg). Los calcioantagonistas de una sola dosis diarias son nifedipina de acción prolongada (30 a 120 mg), isradipina (2,5 a 10 mg), nitrendipina (5 a 40 mg) y amlodipina (2.5 a 10 mg). Las dihidropiridinas de acción corta no deben ser usadas para tratar la hipertensión arterial debido a que ocasionan una caída brusca de la presión arterial con una activación simpática refleja, lo cual puede precipitar una isquemia miocárdica, infarto, ictus cerebral y muerte.

**Arritmias cardíacas.** El más indicado es el *verapamilo* de acción prolongada. Deprime la conducción de los nódulos sinusal y auriculoventricular. Se debe evitar en la insuficiencia cardíaca y bloqueos auriculoventriculares o asociarlo a otros agentes con efecto inotrópico negativo como los betabloqueadores. Se emplea en la taquicardia supraventricular paroxística (taquicardia auricular paroxística y taquicardia nodal), además de en la fibrilación auricular y el aleteo (flüter) auricular con respuesta ventricular rápida. La dosis del verapamilo en condiciones de emergencia es de 5 a 10 mg EV en 2 a 3 minutos, que se puede repetir a los 30 minutos si no hay respuesta. Para la prevención de las arritmias supraventriculares recidivantes 80 a 120 mg VO repartidas en 2 tomas.

**Hemorragia subaracnoidea.** El más empleado es una dihidropiridina liposoluble, la *nimodipina*, la cual atraviesa la barrera hematoencefálica. Actúa selectivamente en la circulación cerebral y no disminuye la tensión arterial, la frecuencia cardíaca ni la contractilidad del miocardio. Es notable la mejoría del déficit neurológico por el espasmo arterial secundario a un aneurisma cerebral accidentado, además de ser útil en los infartos cerebrales o encefalopatía hipóxica por paro cardíaco al impedir el efecto nocivo del calcio en el interior de la célula nerviosa. La dosis máxima es de 360 mg VO diarios repartidos cada 4 a 6 horas por 4 semanas.

**REFERENCIAS**

- ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002; 288: 2981-2997.
- DAHLOF B, SEVER P, POULTER N, ET AL. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
- JAMERSON K, WEBER M, BAKRIS G, ET AL. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417- 2428.
- JULIUS S, KJELDSSEN S, WEBER M, ET AL. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine. *Lancet*. 2004; 363: 2022-2031.
- WEBER M, MATERSON B. Hypertension guidelines: A major reappraisal critically examines the available evidence. *J Clin Hyperten*. 2010; 12: 229.

## CARDIOPATÍA EN EL EMBARAZO

*Virginia Salazar Matos*

### INTRODUCCIÓN

Los progresos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardíacas congénitas durante la infancia y adolescencia han determinado que una cantidad creciente de pacientes llegue a la edad reproductiva. En la actualidad, las pacientes embarazadas con cardiopatías congénitas igualan a las gestantes con enfermedades cardíacas adquiridas.

Los cambios hormonales, la relajación del músculo liso, la formación de la placenta y la circulación fetal determinan un incremento del volumen sanguíneo materno, que se inicia en la 5ª semana de la gestación y alcanza alrededor de un 50% al final del embarazo, aumento este mayor en los embarazos múltiples. La resistencia vascular sistémica (RVS) y la presión arterial disminuyen; la frecuencia cardíaca en reposo aumenta de 10 a 20 latidos/min. El resultado final es un aumento en un 30 a 50% del gasto cardíaco (GC) logrado principalmente por incremento del volumen latido. Durante el trabajo de parto y el periodo expulsivo se produce otro aumento del GC, se eleva la presión arterial e incrementa el consumo de oxígeno, particularmente durante las contracciones uterinas. El GC se eleva nuevamente durante el postparto inmediato debido a la sangre adicional que alcanza la circulación materna por la contracción uterina, hecho que determina finalmente un aumento significativo de la precarga, que explica por qué las pacientes con riesgo cardiovascular desarrollan a menudo insuficiencia cardíaca (IC) y edema pulmonar en ese momento.

Idealmente, las pacientes con cardiopatías congénitas deberían ser asesoradas antes del embarazo, ya que son menos capaces de soportar las condiciones sobreimpuestas de este y, por consiguiente, mayor riesgo de complicaciones materno-fetales. En líneas generales, en pacientes con enfermedades cardíacas

preexistentes, el pronóstico materno-fetal se relaciona directamente con los siguientes factores:

1. Estado funcional. El índice de mortalidad materna es de 0,5% en las clases funcionales I y II (según la clasificación de la New York Heart Association-NYHA), y se eleva a 7%, en la III y IV.
2. Tipo de lesión cardíaca. Las lesiones obstructivas presentan mayor incidencia de IC (30%) y las cardiopatías cianógenas son las de peor pronóstico. Los hijos de estas madres, generalmente son pretérmino, con limitaciones en el crecimiento intrauterino o fallecen por el SDRA. La presencia la hipertensión pulmonar como en el síndrome de Eisenmenger, es especialmente preocupante porque el índice de mortalidad materna llega hasta el 50%. Otras cardiopatías de alto riesgo de mortalidad materno-fetal son la estenosis aórtica severa, el síndrome de Marfan con afectación de la raíz aórtica y las cardiopatías clase funcional III y IV.
3. Cirugía correctiva paliativa. La cirugía correctiva previa es responsable de la reducción significativa de complicaciones cardiovasculares durante la gestación. La tetralogía de Fallot no tratada tiene un riesgo de mortalidad materna de 4% y fetal 30%, y si se hace corrección quirúrgica completa, la mortalidad es igual al de la población obstétrica general. Sin embargo, la cirugía paliativa con disfunción cardíaca residual presenta riesgo de complicaciones.
4. Factores de riesgo adicionales. Las pacientes con antecedentes de IC o arritmias tienen mayor probabilidad de descompensarse durante el embarazo. Las portadoras de válvulas protésicas poseen mayor riesgo de hemorragias, complicaciones tromboembólicas, IC y endocarditis infecciosa. El uso de medicamentos teratogénicos como warfarina, IECAS o ARA II, o los que produzcan alteraciones del crecimiento fetal, como betabloqueantes y diuréticos, interfieren con el curso normal del embarazo.
5. Expectativa de vida de la madre y su capacidad para cuidar al niño.
6. Riesgo de recurrencia de la cardiopatía congénita en la descendencia. En la mayoría de las cardiopatías congénitas hay riesgo de recurrencia del 3 al 5% en una paciente de primer grado. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de la tetralogía de Fallot es del 13% y en el síndrome de Marfan hasta de un 50%.

## CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

**Cardiopatías de alto riesgo.** Toda paciente en clase funcional III o IV durante el embarazo es de alto riesgo, independientemente de su condición basal, debido al déficit de la reserva cardiovascular. A continuación se describen las condiciones de alto riesgo como hipertensión pulmonar, obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo y enfermedades cardíacas cianógenas.

**HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA.** La enfermedad vascular pulmonar severa con defecto septal (síndrome de Eisenmenger) o sin él, es asumida ampliamente como la condición que acarrea el mayor riesgo de mortalidad materna (30 a 50%). Esto se debe principalmente al incremento de la resistencia vascular pulmonar por la trombosis y necrosis fibrinoide de las arteriolas pulmonares, que rápidamente se exacerban durante el período peri y postparto y puede conducir a resultados fatales incluso en quienes previamente presentan poca o ninguna discapacidad. En el síndrome de Eisenmenger, el *shunt* de derecha a izquierda aumenta durante el embarazo debido a la vasodilatación sistémica y la sobrecarga del ventrículo derecho; además, disminuye el flujo sanguíneo pulmonar, aumenta la cianosis y la muerte súbita puede llegar hasta un 70%. En el síndrome de Eisenmenger se debe indicar profilaxis contra trombosis por cursar con eritrocitosis secundaria e hiperviscosidad sanguínea.

**OBSTRUCCIÓN SEVERA DEL TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.** La resistencia del tracto de salida del VI es incapaz de soportar el aumento del GC producido durante el embarazo, hecho que genera frecuentemente falla cardíaca, aumento de la presión capilar pulmonar y edema pulmonar. La valvulotomía con balón puede mejorar las embarazadas sintomáticas que no se logren compensar con tratamiento médico, y debe hacerse preferiblemente durante el 2º trimestre de gestación. Este procedimiento está contraindicado si la válvula está calcificada o si hay regurgitación significativa, en cuyos casos la cirugía es la alternativa de elección. El *bypass* cardiopulmonar puede conducir a una mortalidad fetal del 20%, por lo que se debe hacer el esfuerzo por continuar y mantener el embarazo hasta que el feto sea viable y el parto se produzca por cesárea antes de recurrir a la cirugía cardíaca.

**ENFERMEDAD CARDÍACA CIANÓGENA.** En la mayoría de estas condiciones, la mortalidad materna está alrededor del 2%, con alto riesgo de complicaciones como endocarditis infecciosa, arritmias e IC (30%). El pronóstico fetal es también muy pobre debido al riesgo incrementado de abortos

espontáneos (50%), partos pretérminos (30-50%) y recién nacidos con bajo peso por hipoxia materna.

## TRATAMIENTO

El embarazo no es recomendado en pacientes con cardiopatías de alto riesgo. Si la gestación ocurre se debe advertir sobre el riesgo materno termine o no el embarazo (mortalidad 8-35% y morbilidad 50%). La cesárea electiva debe ser recomendada en las embarazadas con cardiopatías congénitas de alto riesgo. A pesar que el GC aumenta con la anestesia (general o epidural), el incremento es menor (30%) que durante un parto espontáneo (50%). A continuación se describen las conductas a seguir con estas pacientes.

1. Restringir la actividad física e indicar reposo en cama si presenta síntomas de IC
2. Administrar oxígeno en caso de hipoxia. En cardiopatías cianógenas severas es muy importante el monitoreo de la saturación de oxígeno
3. Hospitalizar los pacientes al final del 2º trimestre de gestación
4. Administrar heparina o heparina de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo, particularmente en pacientes cianóticas
5. Monitoreo hemodinámico invasivo durante el parto o cesárea en pacientes con hipertensión pulmonar importante, síndrome de Marfan con afectación aórtica, estenosis aórtica o mitral severa, lesiones cianógenas no corregidas o pacientes en clase funcional III y IV.

**Cardiopatías de bajo riesgo.** Las pacientes con *shunts* de pequeños a moderados sin hipertensión arterial pulmonar (HAP) o regurgitación valvular leve a moderada, se benefician de la disminución de la resistencia vascular periférica que ocurre durante el embarazo. Las enfermas con obstrucción del tracto de salida del VI de leve a moderada también toleran bien el embarazo, así como las que presentan obstrucción del tracto de salida del VD (estenosis pulmonar) de moderada a severa; estas, rara vez necesitan intervención durante el embarazo.

La mayoría de las pacientes que tienen cirugía cardíaca previa sin prótesis valvular puede tolerar bien el embarazo; sin embargo, pueden quedar defectos residuales (2 a 50%), por lo que necesitan ser evaluadas clínicamente y con

ecocardiograma durante la gestación. Las embarazadas con cardiopatías de bajo riesgo deben ser evaluadas desde el punto de vista cardiovascular cada trimestre y a la detección de enfermedad cardíaca congénita en el feto se llega con la ecocardiografía fetal (semana 20 de gestación).

**COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (CIA).** El defecto del *ostium secundum* es el más frecuente y responsable del 40% de todos los casos de cardiopatía congénita, en adultos mayores de 40 años. La mayoría de los defectos del tabique interauricular son aislados, sin embargo, en un 20 a 30% se documenta además prolapso de la válvula mitral. Generalmente, la CIA conduce a una sobrecarga progresiva de volumen del ventrículo derecho, bien tolerada por pacientes entre 20 a 40 años; sin embargo, es frecuente que por la hipervolemia asociada al embarazo se descubra una CIA hasta ese momento oculta. Las pacientes con CIA toleran por lo general bien el embarazo si no sobreviene hipertensión pulmonar. La CIA sin complicaciones no requiere profilaxis contra endocarditis bacteriana.

**COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (CIV).** Las pacientes con CIV, por lo general toleran bien el embarazo, sobre todo si el defecto es pequeño y aislado. Los defectos moderados no complicados solo requieren profilaxis antibiótica para la endocarditis bacteriana. Los defectos grandes no corregidos predisponen al desarrollo de IC y arritmias con un riesgo de mortalidad materna de 5,5%.

**PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.** Representa el 5 a 10% de las cardiopatías congénitas. Las pacientes con esta patología no corregida y *shunt* importante de izquierda a derecha, a menudo desarrollan IC e hipertensión pulmonar durante la infancia o la edad adulta temprana, así como un riesgo aumentado de muerte durante el embarazo. Las mujeres adultas con persistencia del conducto arterioso de escasa magnitud toleran bien el embarazo y ameritan tratamiento profiláctico contra endocarditis durante el trabajo de parto.

**ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR.** La obstrucción del tracto de salida del VD tiende a ser bien tolerada durante el embarazo, a pesar de que la sobrecarga de volumen gestacional impone una adicional sobrecarga de presión al VD. Cuando la estenosis es severa, el embarazo puede precipitar insuficiencia cardíaca derecha, arritmia auricular o regurgitación tricuspídea, en cuyos casos, la valvulotomía con balón es una opción.

**TETRALOGIA DE FALLOT.** El embarazo en pacientes con tetralogía de Fallot corregida favorece el riesgo de complicaciones maternas y fetales vinculadas directamente al grado de cianosis materna. El riesgo de complicaciones es mayor cuando la saturación de oxígeno es menor de 85%. El aumento del volumen sanguíneo y del retorno venoso a la aurícula derecha con la caída de la resistencia vascular sistémica, aumenta el *shunt* de derecha a izquierda y la cianosis, por lo cual es necesario un estricto control de la presión arterial y gases arteriales durante el parto.

El riesgo del embarazo en pacientes con esta cardiopatía corregida depende de su estado hemodinámico. Todos los pacientes con tetralogía de Fallot deben recibir asesoramiento genético preconcepcional para evaluar el síndrome de delección 22q11 a través de hibridización fluorescente *in situ*. En ausencia de esta, el riesgo del defecto en el feto es de 4%.

**COARTACIÓN AÓRTICA.** Es una cardiopatía congénita poco frecuente (9%) durante la gestación. Idealmente debe ser corregida antes del embarazo. El tratamiento de la hipertensión arterial es difícil en embarazadas con esta alteración cardíaca y la ruptura aórtica es la causa más común de muerte. El aumento del volumen sanguíneo y el GC son las mayores causas de riesgo de disección aórtica durante el embarazo. La corrección quirúrgica es rara vez indicada durante el embarazo, a menos que la HTA sistólica no sea controlada y la IC esté presente.

**ARRITMIAS CARDIACAS ASOCIADAS A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.** Debido a los cambios hemodinámicos, hormonales y emocionales del embarazo, la incidencia de arritmias, supraventriculares y ventriculares se incrementa en las pacientes con CC y se pueden desarrollar en más de un 80% de los casos. Además, los cambios fisiológicos del embarazo pueden alterar la absorción, excreción y concentración plasmática efectiva de todas las drogas antiarrítmicas. La digoxina es usualmente la primera droga prescrita para prevenir episodios de arritmias, pero en ocasiones es poco efectiva. La quinidina, el verapamil y los betabloqueantes han sido usados en tratamientos a largo plazo de arritmias ventriculares y supraventriculares sin evidencia de efectos teratogénicos en fetos. La amiodarona es un excelente antiarrítmico que solo debe ser usado cuando otras terapias han fracasado. Los episodios de taquicardia sostenida o *flutter* auricular, que son los más comunes del adulto con CC, generalmente no son bien tolerados, ya que causan hipoperfusión fetal, por lo cual es recomendable la conversión cardiovascular de emergencia para

restaurar el ritmo sinusal. Si la taquicardia es hemodinámicamente bien tolerada se puede intentar con medicamentos.

**SÍNDROME DE MARFAN.** Es un serio desorden del tejido conectivo relacionado con el déficit de fibrilina-1. De carácter hereditario autosómico dominante, afecta principalmente el ojo, huesos y corazón. El 80% de los pacientes con este síndrome presenta compromiso cardíaco: prolapso de la válvula mitral y su regurgitación, arritmias, aneurisma y disección aórtica; esta última es la causa más común de muerte. El embarazo en estas pacientes es de alto riesgo, puesto que la frecuencia de disección aórtica es mayor, principalmente en el último trimestre o en el postparto inmediato. Si el diámetro de la raíz aórtica es mayor de 4 cm, el riesgo de disección en el embarazo es del 10%, y si es mayor de 4,5 cm se debe indicar cesárea. La disección aguda de la aorta ascendente es una emergencia quirúrgica.

**CARDIOPATIAS VALVULARES ADQUIRIDAS.** La enfermedad valvular cardíaca reumática es el mayor problema de salud pública de los países en vías de desarrollo.

**ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA REGURGITANTE.** La regurgitación aórtica y mitral severa en mujeres jóvenes es frecuentemente de origen reumático. El pronóstico del embarazo en jóvenes con prolapso de la válvula mitral (PVM) es excelente, a menos que la regurgitación sea severa y pobremente tolerada. El aumento del volumen sanguíneo y del GC durante el embarazo puede elevar la sobrecarga de volumen sobre el VI e incrementar la regurgitación; sin embargo, existe una compensación por la disminución de la resistencia vascular periférica que reduce la fracción regurgitante. En la insuficiencia aórtica, el acortamiento de la diástole como consecuencia de la taquicardia contribuye también a reducir el volumen regurgitante. Esto explica por qué el embarazo es frecuentemente bien tolerado en pacientes con insuficiencia valvular, aunque sea severa. Los pacientes pueden desarrollarla progresivamente, por lo general en el tercer trimestre de la gestación. El parto vaginal es seguro en la mayoría de las pacientes. La cirugía cardíaca debe ser evitada por el riesgo fetal y solo considerarla en casos de IC refractaria al tratamiento médico.

En estas pacientes se deben administrar vasodilatadores (nitratos o calcioantagonistas dihidropiridínicos) para reducir la postcarga, a menos que la presión arterial sea muy baja. Los IECAS y ARA II están contraindicados durante el embarazo. El monitoreo hemodinámico solo es necesario en casos muy

severos. Se debe emplear la antibióticoprofilaxis para endocarditis infecciosa en todos los casos, con excepción del prolapso de la válvula mitral sin insuficiencia.

**ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA CON ESTENOSIS.** El incremento del GC a través de una válvula estenosada puede determinar un aumento sostenido en el gradiente de presión transvalvular y el embarazo ser pobremente tolerado en pacientes con estenosis aórtica o mitral severa. El comienzo del empeoramiento funcional ocurre frecuentemente en el segundo trimestre de la gestación.

**Estenosis mitral.** Es la enfermedad valvular más frecuente en las embarazadas y su origen es generalmente reumático. El gradiente transmitral aumenta particularmente en el segundo y tercer trimestre, y la taquicardia, al acortar la diástole, contribuye a un mayor aumento de la presión en la aurícula izquierda. En pacientes con un área de la válvula mitral menor de 1,5 cm<sup>2</sup>, el embarazo genera riesgo de IC, edema pulmonar, arritmias auriculares (fibrilación o *flutter*) y retardo de crecimiento intrauterino por el bajo gasto. El tratamiento con betabloqueantes debe ser iniciado en pacientes sintomáticos o con elevada presión arterial pulmonar (>50 mmHg). La elección de agentes selectivos como el atenolol o metoprolol, baja el riesgo de interacción con las contracciones uterinas. Los diuréticos se agregan si los signos de congestión pulmonar persisten. Si las manifestaciones clínicas no mejoran, se debe liberar la estenosis. El riesgo de muerte fetal durante la cirugía del corazón abierta es de alrededor 20-30%, por cuya razón, la valvulotomía mitral cerrada (valvulotomía percutánea con balón) es considerada el procedimiento de elección durante el embarazo porque es segura para la madre a pesar de implicar un riesgo de mortalidad fetal de 2-12%.

**Estenosis aórtica.** Es menos frecuente que la estenosis mitral en el embarazo. La mayoría de los casos es congénita. El parto es seguro cuando la tolerancia funcional es buena. En los casos severos con signos de IC, el índice de mortalidad materna es cerca del 17% como consecuencia de la disminución del volumen minuto, isquemia miocárdica o cerebral y muerte súbita, particularmente al final del embarazo o en el parto. En estos casos, la valvulotomía aórtica percutánea con balón debe ser intentada durante la gestación para evitar el reemplazo valvular aórtico.

**PRÓTESIS VALVULAR.** La tolerancia hemodinámica del embarazo y el parto es generalmente buena en estas pacientes; el problema es la necesidad de terapia anticoagulante en pacientes con prótesis mecánica. En general

se recomienda que la reparación valvular se haga en lo posible antes de la concepción y considerar para eso los sustitutos biológicos (prótesis biológica).

Los cumarínicos atraviesan la placenta y aumentan el riesgo de abortos, embriopatías y prematuridad, por lo que su administración debe suspenderse antes del embarazo. Los efectos teratogénicos de la warfarina (embriopatía por warfarina) se observan hasta en un 30% con la exposición al fármaco entre la 6ª y 9ª semana de la gestación. Se describe hipoplasia nasal, anomalías esqueléticas (condrodisplasia *punctata*) y múltiples alteraciones del SNC. La exposición en el segundo y tercer trimestre de gestación se asocia también con aumento del riesgo de defectos del SNC y hemorragia fetal durante el parto (2-5%).

El anticoagulante de elección durante el embarazo es la heparina, la cual no atraviesa la placenta, sin embargo, el ajuste de su dosis es difícil y aumenta considerablemente el riesgo de eventos tromboembólicos para la madre. Por este motivo se ha intentado el uso de warfarina durante el segundo y tercer trimestre de la gestación cuando sus efectos teratogénicos son menores. Las heparinas de bajo peso molecular se han empleado exitosamente durante la gestación y su administración supera en ventajas a las heparinas no fraccionadas. La eficacia de las heparinas de bajo peso molecular se ha demostrado en embarazadas con tromboembolismo venoso y pacientes con prótesis valvular. El parto vaginal con anestesia epidural es seguro en pacientes con prótesis valvular. En mujeres anticoaguladas, la heparina debe retirarse 4 horas antes de la cesárea, o al empezar el trabajo de parto, y reanudarse 6 a 12 horas después. En pacientes de alto riesgo con endocarditis infecciosa previa o prótesis valvular, la antibióticoprofilaxis debe ser indicada al comenzar el trabajo de parto, durante este y en el postparto. La lactancia no está contraindicada en las pacientes anticoaguladas. La heparina no es secretada en la leche materna y la cantidad de warfarina es muy baja.

**ENFERMEDAD CORONARIA.** Es poco común en el embarazo y cuando se presenta, la mortalidad materna alcanza 35-45%. Estas embarazadas pueden desarrollar angina durante el embarazo y necesitan tratamiento para mantener un adecuado flujo coronario y preservar el embarazo. Este consiste en oxigenoterapia, alivio del dolor con morfina, vasodilatadores y betabloqueantes. La angioplastia coronaria inmediata e implantación de *stent* pueden considerarse. Los trombolíticos no deben ser administrados en el embarazo.

**MIOCARDIOPATÍA PERIPARTUM.** Es una forma de miocardiopatía dilatada en pacientes previamente sanas que ocurre en el período periparto. Generalmente se desarrolla en el último mes de gestación o dentro de los cinco primeros meses del postparto, aunque el momento más frecuente de presentación es en los primeros días del postparto. Se produce una disfunción sistólica ventricular izquierda inexplicable que debe confirmarse por ecocardiografía. Las pacientes que la desarrollan, usualmente se presentan con IC y, con menos frecuencia, con eventos tromboembólicos o arritmias. La falla cardíaca puede ser fulminante y ameritar inotrópicos, asistencia ventricular y trasplante cardíaco. La mortalidad materna varía de un 25 a 50%, y la fetal, entre un 10 y 30%. Los casos menos severos necesitan terapia convencional para IC y los anticoagulantes son importantes debido al riesgo de tromboembolismo sistémico. Del porcentaje de pacientes que se recupera, un 50% tiene recurrencia en embarazos subsecuentes. La biopsia cardíaca muestra usualmente miocarditis aguda de etiopatogenia desconocida, posiblemente por reacción autoinmune por el feto (ajeno), por cuya razón la terapia inmunosupresora con inmunoglobulina EV se ha intentado con aparente beneficio, en un pequeño grupo de pacientes. Otras causas que podrían estar implicadas son la viral, isquémica o infiltración por amiloide.

**ENDOCARDITIS INFECCIOSA.** Es rara en el embarazo y se presenta en un 0,1% durante el parto. Los antibióticos deben ser seleccionados para asegurar la vida de la madre, pero sobre todo para evitar el daño fetal. La necesidad de tratamiento quirúrgico debe hacerse tomando en cuenta el riesgo de la pérdida del infante, pero su elección no debe ser demorada; la indicación es por regurgitación valvular aguda, obstrucción pulmonar con *shunt* o si el paciente se encuentra en estado tóxico por *S. aureus*, que no responde al tratamiento médico. La antibióticoprofilaxis es la misma que en la no embarazada. La incidencia de bacteremia después del parto normal es entre 0-5% y de un 20% durante la cesárea.

**ARRITMIAS.** Tanto los latidos ectópicos como las arritmias sostenidas son frecuentes durante el embarazo. En general, su tratamiento es igual a la no embarazada, pero tan conservadora como sea posible, reservando el tratamiento definitivo, hasta después del parto. La cardioversión eléctrica no está contraindicada y debe ser aplicada en cualquier taquicardia sostenida que cause inestabilidad hemodinámica y atente contra la seguridad materno-fetal. Las drogas betabloqueantes selectivas son la primera elección para la profilaxis. El verapamil es efectivo pero tiende a causar bradicardia fetal. Si un antiarrítmico clase III se hace necesario, la amiodarona es preferible al sotalol, sin embargo,

su uso prolongado puede causar hipotiroidismo neonatal (9%) y bocio e hipertiroidismo materno, por lo que solo debe ser indicado cuando otras terapias han fracasado. El marcapasos externo para aliviar la bradicardia sintomática puede ser implantado en cualquier etapa del embarazo con el uso de ecoguía.

## REFERENCIAS

- ADAMSON-DAWN L, NELSON-PIERCY C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. *Heart*. 2007; 93:1630-1636
- BOZKURT B, VILLANUEVA FS, HOLUBKOV R, ET AL. Intravenous Immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:177-80.
- CHAN WS, ANAND S, GINBERG JS. Anticoagulation of pregnancy women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000; 160:191-6.
- ELKAYAM U, TUMMALE PP, RAO K, ET AL. Maternal and fetal outcome of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 2001; 344:1567-71.
- ERBEL F, ALFONSO F, BOILEAU C, ET AL. Task Force report: diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1642-81.
- HAMEED A, KARAAALF IS, TUMMALE PP, ET AL. The effect of valvular Herat disease on maternal and fetal outcome during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 893-9.
- JINDAL RAVI, KAUR BAJWA S, ET AL. Pregnancy in cardiac disease: clinical, obstetric and anaesthetic concerns. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 33:174-182.
- MONTALESCOT G, POLLE V, COLLET JP, ET AL. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation*. 2000; 101:1083-6.
- PEARSON GD, VEILLE JC. Peripartum cardiomyopathy: Nacional Heart, Lung and Blood Institute and Office of Rare disease workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000; 283:1183-8
- REPORT OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES (Writting COMMITTE

TO Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2006; 48(3):e1-148.

TAN HL, LIE KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. Eur Heart J. 2001; 22; 458-64.

THE TASK FORCE on the Management of cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the management of Cardiovascular Disease during pregnancy. European Heart Journal 2011; 32: 3147-3197.

WARNES CA ET AL. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of adults with congenital heart disease. Circulation. 2008; 118: e714.

# MIOCARDIOPATÍAS

Marcos Troccoli H.  
Nelsy Coromoto González

## INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías son enfermedades que afectan al músculo cardíaco en forma exclusiva o como parte de una enfermedad sistémica. Hoy día se acepta el término *miocardiopatía* como un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio, asociadas usualmente a disfunción mecánica y eléctrica, que cursan con hipertrofia o dilatación ventricular. Para su diagnóstico es necesario descartar previamente las miocardiopatías como consecuencia de hipertensión arterial sistémica o pulmonar, la enfermedad coronaria, las valvulopatías y las cardiopatías congénitas. Como se puede apreciar, las miocardiopatías son patologías de *exclusión diagnóstica*.

La OMS clasifica las miocardiopatías en dos grandes grupos, *miocardiopatías primarias*, o enfermedades intrínsecas del miocardio, en las que el único órgano afectado es el corazón, y *miocardiopatías secundarias o de causas específicas*, que incluyen afectación del músculo cardíaco como parte de enfermedades sistémicas.

## CLASIFICACIÓN DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

### **MIOCARDIOPATÍAS PRIMARIAS**

#### **Genéticas**

1. Miocardiopatía hipertrófica
2. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
3. Ventrículo izquierdo no compacto (esponjoso)

4. Canalopatías (iónicas): síndrome de QT largo y QT corto, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, síndrome de fibrilación ventricular idiopática
5. Miopatías mitocondriales
6. Defectos de conducción
7. Enfermedades por depósito de glucógeno

**Adquiridas:** miocarditis (inflamatoria), asociada al estrés (*tako-tsubo*), alcohol, parto, inducida por taquicardia, hijos de madres diabéticas insulino-dependientes

**Mixtas (genética y adquirida)**

1. Miocardiopatía dilatada
2. Miocardiopatía restrictiva

#### MIOCARDIOPATÍAS SECUNDARIAS

Infiltrativa: amiloidosis, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler

Depósito: hemocromatosis, enfermedad de Fabry

Toxicidad: fármacos, metales pesados

Endomiocárdicas: fibrosis endomiocárdica, síndrome hipereosinofílico

Inflamatorias: sarcoidosis

Endocrinas: diabetes mellitus tipo 2, hipertiroidismo, feocromocitoma

Nutricional: beriberi, pelagra

Autoinmune: LES, esclerosis sistémica, artritis reumatoide

Alteraciones electrolíticas: deficiencia de potasio, fosfato y magnesio

Radio y quimioterapia para el cáncer: antraciclina (doxorrubicina).

En un 30% de los pacientes con miocardiopatías no se puede demostrar su etiopatogenia y la generación del daño miocárdico crónico y progresivo, razón por la que actualmente, para identificarlas se insiste en los estudios de defectos genéticos familiares e imagenológicos. Entre los más estudiados están las alteraciones de la sarcómera, disco Z y citoesqueleto, desmosoma, membrana

nuclear y acoplamiento de excitación-contracción. En las miocardiopatías restrictivas se buscan las enfermedades de depósito (glucógeno, PRKAG2 defectuosa). Por su frecuencia e importancia clínica, en este capítulo se describen básicamente las miocardiopatías dilatadas, restrictivas, hipertróficas, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, síndrome de Brugada, miocardiopatía por estrés (*tako-tsubo*), alcohólica, periparto y secundarias a la terapia del cáncer.

### MIOCARDIOPATÍAS DILATADAS

Es la variedad más frecuente de las miocardiopatías en general y representa más del 90% de los casos, con una tasa de mortalidad alta y una mediana de supervivencia de 1,7 años para los hombres y de 3,2 años para las mujeres. Es una enfermedad progresiva y costosa con una discapacidad y morbilidad que está entre las más altas. Desde el punto de vista etiológico se clasifica en dos grandes grupos, isquémica y no isquémica; recordar que las arterias coronarias angiográficamente normales no son suficientes para excluir la cardiopatía isquémica como causa subyacente. La RM cardiaca con técnica de reforzamiento tardío es útil para determinar si la disfunción del ventrículo izquierdo es de origen isquémico; la mayoría de pacientes con miocardiopatía dilatada por infarto previo muestra reforzamiento tardío por fibrosis, esta compromete el endocardio (aunque puede afectar todo el grosor de la pared) y sigue la distribución de una arteria coronaria. Solo un 13% de los pacientes de con miocardiopatía dilatada por infarto previo muestra reforzamiento tardío; esto puede deberse a recanalización espontánea después de un evento coronario oclusivo, vasoespasma o embolización de una placa mínimamente estenótica pero inestable.

La miocardiopatía dilatada no isquémica puede ser primaria o secundaria a otras patologías. La primaria incluye la mayoría de este grupo; sin embargo, se deben investigar las secundarias, potencialmente reversibles. Las causas secundarias más comunes se enumeran a continuación.

#### **1. Enfermedades inflamatorias.** Pueden ser de etiología infecciosa y no infecciosa.

**Infeciosas (miocarditis):** virus (coxsackie, adenovirus, echovirus, influenza, VIH); bacterias (difteria), rickettsia (fiebre Q), espiroquetas (*Borrelia burgdorferi* en la enfermedad de Lyme), micobacterias, hongos, parasitosis (toxoplasmosis, tripanosomiosis, esquistosomiosis, triquinosis).

Una vez que los virus penetran por la vía respiratoria o gastrointestinal, se acoplan a ciertos receptores específicos, por ej., coxsackie-adenovirus en el corazón. Las proteasas del virus degradan la proteína *distrofina* de la membrana del miocito, que ocasionan lisis y daño del miocardio. Por su parte, los productos antigénicos generan una respuesta inmune en el paciente para “contener” el virus, pero lamentablemente inducen la producción de linfocitos T citotóxicos, citoquinas y anticuerpos inespecíficos que atacan y destruyen las proteínas de la célula miocárdica. Aunado a esto se asocian factores genéticos que directa o indirectamente favorecen la aparición de la miocardiopatía.

**No infecciosas:** miocardiopatía periparto, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, miocarditis de células gigantes), rechazo de trasplante cardíaco, sarcoidosis.

2. **Tóxicas:** miocardiopatías por alcohol, cocaína, anfetaminas, cobalto, plomo, mercurio, monóxido de carbono, fenotiazinas, cloroquina, antineoplásicos (doxorubicina, trastuzumab, bleomicina, 5-fluoracilo, interferón, radiación) y fármacos antirretrovirales (zidovudina, didanosida, zalcitabina).
3. **Metabólicas.** Deficiencias nutricionales (tiamina, selenio, carnitina); alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipofosfatemia, uremia); patologías endocrinas (hipertiroidismo, feocromocitoma, diabetes mellitus, enfermedad de Cushing); patologías del músculo estriado (enfermedad de Duchenne y Becker) y hemocromatosis.

Fisiopatológicamente, la miocardiopatía dilatada se caracteriza en los casos avanzados por disfunción contráctil sistólica y dilatación ventricular, generalmente izquierda, aunque puede ser biventricular y raras veces solo del ventrículo derecho. La dilatación ventricular es generalmente severa y la cámara cardíaca adopta una forma anormal esférica en lugar de la ovoide, hecho este que disminuye la función sistólica por pérdida de la disposición espiral de las fibras miocárdicas. Las paredes del corazón se adelgazan aunque la masa ventricular izquierda aumenta debido a que se produce una hipertrofia excéntrica producto del remodelado adverso cardíaco. La dilatación cardíaca puede causar una distensión del anillo mitral que produce insuficiencia mitral, de manera que parte de la eyección ventricular se desvía hacia la aurícula izquierda.

Las manifestaciones clínicas consisten en una fase inicial asintomática y una etapa avanzada con un cuadro clínico clásico de insuficiencia cardíaca

crónica (ICC): disnea progresiva, edema, ingurgitación yugular, hepatomegalia, ritmo de galope, soplos de insuficiencia tricuspídea y mitral por dilatación de los anillos valvulares y tendencia a la hipotensión arterial sistémica. Una vez instalada la ICC, la sobrevida no supera el 50% a los 5 años. En estos pacientes es frecuente la tromboembolia venosa de los miembros inferiores que puede generar un tromboembolismo pulmonar (TEP). Las arritmias se observan en etapas avanzadas cuando ya existe un daño miocárdico importante. Las causas frecuentes de muerte son ICC refractaria al tratamiento médico, embolia pulmonar y muerte súbita por arritmias cardíacas o por bloqueo aurículoventricular completo. El diagnóstico de las miocardiopatías dilatadas se orienta por los hallazgos del electrocardiograma, la radiografía del tórax, el ecocardiograma, los estudios de imagen cardiovascular no invasiva y la biopsia miocárdica.

**Electrocardiograma.** Puede mostrar una taquicardia sinusal y trastornos difusos e inespecíficos de la repolarización (segmento ST y onda T), además de fibrilación auricular crónica, arritmias supraventriculares y ventriculares complejas, bloqueo de rama izquierda del haz de His, bloqueo AV completo y criterios de hipertrofia ventricular. Es necesario identificar las arritmias y controlar la respuesta al tratamiento mediante la monitorización electrocardiográfica ambulatoria con el uso del *holter*.

**Tele-radiografía del tórax.** Evidencia una cardiomegalia que al principio ocurre a expensas del ventrículo izquierdo y luego se hace global acompañada de hipertensión venosa capilar pulmonar.

**Ecocardiograma bidimensional y doppler.** Confirma el diagnóstico al verificar la dilatación de las cavidades ventriculares y la disminución de la fracción de eyección por la hipocinesia global, usualmente <45%, además de permitir la visualización de trombos intracavitarios, patología valvular estructural o derrame pericárdico. Es frecuente encontrar asociada una disfunción diastólica. El grosor de las paredes del ventrículo izquierdo suele estar disminuido o normal. El estudio *doppler* permite estimar la severidad de la insuficiencia mitral y tricuspídea de tipo funcional. En casos seleccionados, si hay dudas acerca de una alteración de la movilidad regional, se hace un ecocardiograma de estrés con dobutamina, el cual contribuye además a excluir una enfermedad coronaria.

**Estudios de imagen cardiovascular no invasiva.** La imagen no invasiva desempeña un papel importante en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con miocardiopatías. Las guías del American College of

Cardiology (ACC) resaltan la necesidad preliminar de averiguar la fracción de eyección, estructura del ventrículo izquierdo y alteraciones de otras áreas (pericardio, válvulas y el ventrículo derecho) que podrían ser la causa o contribuir a esta patología. La RM cardiovascular (RMC) permite estudiar las características morfológica y funcional de las estructuras cardiacas; además, con la administración de gadolinio se valora la presencia de reforzamiento tardío (RT) y su distribución. La TC multicorte permite descartar con excelente precisión la etiología isquémica de la miocardiopatía por su alcance para estudiar la anatomía de las arterias coronarias.

La RM para el diagnóstico de miocarditis, que secundariamente genera miocardiopatía dilatada, se basa en los siguientes hallazgos (criterios de Lake-Louis) (Figura 54):

1. Áreas hiperintensas en la secuencia T2
2. Reforzamiento temprano (incremento en la acumulación de gadolinio en el miocardio durante la fase temprana).
3. Reforzamiento tardío que clásicamente afecta el subepicardio. Este puede tener distribución difusa o focal y el segmento más frecuentemente afectado es el inferolateral.

Si los tres criterios están presentes en la RM se diagnostica daño miocárdico y/o fibrosis causada por inflamación del miocardio. El realce tardío persistente después de 4 semanas de iniciados los síntomas es predictor del estado funcional y clínico del paciente.

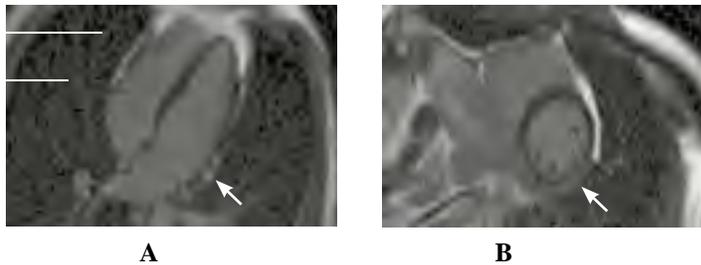


FIGURA 54. PACIENTE MASCULINO DE 35 AÑOS DE EDAD QUE PRESENTA DOLOR TORÁCICO, ENZIMAS CARDIACAS ELEVADAS Y TRASTORNOS DE CINESIA REGIONAL EN EL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO; CORONARIAS NORMALES. **A.** REALCE TARDÍO SUBEPICÁRDICO DE LA CARA INFEROLATERAL EN 4 CÁMARAS. **B.** LOS MISMOS HALLAZGOS EN EJE CORTO

**Biopsia del miocardio.** Existe el consenso de que la biopsia endomiocárdica no debe emplearse sistemáticamente en la miocardiopatía dilatada. Aunque el riesgo en manos expertas es bajo, la información anatomopatológica es de poca utilidad clínica por no observarse hallazgos específicos y no contribuir a un tratamiento en particular. En líneas generales existe una destrucción progresiva de las miofibrillas, fibrosis, alteración de tipo degenerativo de las organelas subcelulares y, en ocasiones, infiltración de mononucleares como expresión de miocarditis.

**Tratamiento.** Es básicamente sintomático debido a que en la mayoría de los pacientes se desconoce el agente etiológico; no obstante, en pacientes isquémicos, el tratamiento específico está dirigido a la resolución del problema. Se deben tratar la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los fenómenos tromboembólicos (ver capítulos específicos). Los antiarrítmicos solo se usan cuando aparecen arritmias ventriculares complejas, deterioro hemodinámico o síncope; es de hacer notar que estos medicamentos no prolongan la vida del paciente y muchos de ellos tienen propiedades proarrítmicas o inotrópicas negativas que agravan la insuficiencia cardíaca. El antiarrítmico más recomendable es la amiodarona, cuyo efecto se inicia a las dos semanas de haberlo comenzado y la acción dura 6 meses después de suspenderlo; la dosis inicial es de 400 a 800 mg VO diarios por una semana y luego 200 mg VO diarios 5 veces a la semana. Cuando se produce bloqueo AV completo o el síndrome del nódulo sinusal enfermo asociado a descompensación hemodinámica, es necesario el implante de un marcapaso definitivo. Cuando se presentan arritmias ventriculares complejas que ponen en peligro la vida del paciente se prefiere implantar un defibrilador.

Los medicamentos inmunosupresores y los corticoesteroides se indican cuando la clínica, los estudios de imagen y la biopsia revelan una miocarditis aguda; los corticoesteroides son útiles en la miocardiopatía por sarcoidosis. Los quelantes se emplean para la hemocromatosis y los agentes metabólicos específicos en casos de deficiencia de carnitina, tiamina o fosfato. En centros especializados se ha empleado el trasplante cardíaco, tratamiento de elección en los pacientes en fase terminal, ya que prolonga la supervivencia en más de 70% a los 5 años. También se usa la cardiomioplastia, que consiste en insertar parte del músculo dorsal ancho alrededor del ventrículo izquierdo y la resección de zonas posteriores del ventrículo izquierdo (operación de Batista) con objeto de optimizar la relación masa contráctil-volumen del ventrículo izquierdo.

## MIOCARDIOPATÍAS RESTRICATIVAS

Es la menos frecuente de las miocardiopatías; puede ser primaria (idiopática o familiar) o por amiloidosis, la última de las cuales es la causa principal de las miocardiopatías restrictivas; a menudo es primaria por el depósito de sustancia amiloide, sobre todo alrededor del sistema de conducción y las arterias coronarias. Otra causa importante de miocardiopatía fibrótica es debida a la radiación del tórax por cáncer de mama, pulmón y linfomas. Una entidad rara en nuestro medio es la fibrosis endomiocárdica, relativamente frecuente en algunas regiones del África ecuatorial y norte del Brasil.

La característica histopatológica de la miocardiopatía restrictiva es inespecífica, con áreas de fibrosis intersticial distribuidas irregularmente. Fisiopatológicamente se presenta rigidez con dificultad del llenado ventricular, presión diastólica ventricular izquierda elevada y volumen diastólico reducido de ambos ventrículos. No se produce hipertrofia ni dilatación cardíaca y se confunde clínicamente con la pericarditis constrictiva. El volumen de ambos ventrículos es normal o disminuido y hay dilatación biauricular; las válvulas auriculoventriculares y la función sistólica están conservadas.

Se pueden producir manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha según el predominio del daño miocárdico o subendocárdico, y comparada las otras miocardiopatías no es constante la cardiomegalia. Puede haber manifestaciones de insuficiencia mitral y/o tricuspídea por compromiso fibrótico de los músculos papilares que, de hecho, son de naturaleza endomiocárdica. Inicialmente, los pacientes se presentan con signos de insuficiencia cardíaca derecha e ingurgitación yugular, que aumenta durante la inspiración (signo de Kussmaul), con un descenso profundo de la onda "Y" del pulso venoso. El apex no está desplazado ni es hiperdinámico o sostenido como en las otras miocardiopatías. A la auscultación, el componente pulmonar del segundo ruido puede estar aumentado por hipertensión pulmonar. Si el ritmo cardíaco es sinusal se puede auscultar un cuarto ruido con ritmo de galope.

El *electrocardiograma* es casi siempre anormal pero muy inespecífico, puede revelar bajos voltajes, dilatación auricular, arritmias auriculares, poca o ninguna evidencia de hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama a predominio izquierdo y bloqueos AV. Los pacientes con amiloidosis presentan con frecuencia arritmias ventriculares o supraventriculares que pueden causar muerte súbita o severo deterioro hemodinámico. El *ecocardiograma* puede

mostrar engrosamiento endomiocárdico, grandes dilataciones auriculares, cavidades ventriculares no dilatadas, disfunción diastólica, función sistólica normal o ligeramente disminuida (30-50%) con espesor de la pared normal en los casos idiopáticos y aumentado en los procesos infiltrativos. El pericardio suele ser normal, aunque pueden detectarse pequeños derrames. La *biopsia* presenta en el interior del miocardio infiltración total o parcial de sustancias extrañas como amiloide, glucógeno b, nódulos por sarcoidosis, fibrosis del endocardio, y en el endomiocardio subyacente, infiltrados eosinofílicos, como ocurre en la fibrosis endomiocárdica.

La RMC es extremadamente útil en la identificación de amiloidosis cardiaca; aproximadamente un 75% de estos pacientes presenta un patrón de realce tardío, este es más frecuente es el subendocárdico, aunque puede ser transmural global, y los segmentos más involucrados son los medioventriculares. Otra característica es que resulta difícil anular la intensidad de señal del miocardio normal debido a grados menores de depósito de amiloide. El realce tardío se encuentra inclusive en pacientes a quienes aún no se les ha manifestado el engrosamiento de la pared, de manera que puede identificar el compromiso cardiaco antes de presentarse las anomalías morfológicas. La extensión transmural del realce tardío se correlaciona significativamente con el volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo. Los segmentos con extensión transmural en >50% presentan trastornos de la movilidad segmentaria. La presencia de realce tardío es predictor de mortalidad

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa desconocida que afecta el corazón en un 20-30% de los casos y presenta mayor incidencia en ciertas razas como la japonesa (> del 50%). La característica histopatológica de la sarcoidosis cardiaca incluye infiltrados del miocardio en parches con tres etapas sucesivas: edema, formación de granulomas con células epitelioides, no caseificantes y fibrosis; deja como secuela cicatrices postinflamatorias. La clínica se inicia con un cuadro restrictivo y en etapas avanzadas se expresa con manifestaciones de dilatación. Las técnicas de imagen cardiovascular pueden mostrar características de la sarcoidosis cardiaca como adelgazamiento parietal, dilatación de los ventrículos izquierdo/derecho, disfunción sistólica y derrame pericárdico. Si el compromiso cardiaco se presenta posterior a una sarcoidosis con manifestaciones generales, el diagnóstico es relativamente fácil, pero si ocurre una falla cardiaca en el contexto de una manifestación aislada de la enfermedad constituye realmente un desafío. Los

granulomas reemplazan las porciones de la pared miocárdica y frecuentemente ocurre muerte súbita, por lo que su detección precoz es necesaria. La RM puede identificar los 3 estadios histopatológicos comentados anteriormente, es posible hacer secuencias especiales para identificar edema, la nitidez de las imágenes y la posibilidad de cubrir todo el corazón, incluyendo ápex o todo el VD para no dejar pasar ningún área en donde se podría encontrar un granuloma y, por supuesto, la secuencia de realce tardío con gadolinio muestra un incremento de la señal en el corazón afectado por esta enfermedad. Las secuencias en T1 muestran imágenes hipointensas, en T2, áreas hiperintensas, y en las secuencias de realce tardío, captación del contraste por su componente fibrótico. La RMC y la TC multicorte cardiovascular, además de demostrar la existencia del compromiso miocárdico, descartan el pericardio engrosado en la pericarditis constrictiva, lo cual evita la toracotomía exploradora para establecer el diagnóstico diferencial de ambas entidades (Figura 55).



FIGURA 55. VISTA EN EJE CORTO DE UNA SECUENCIA DE REFORZAMIENTO TARDÍO POR RMC. SE OBSERVA EL COMPROMISO TRANSMURAL DIFUSO DEL MIOCARDIO CON DIFICULTAD PARA ANULAR LA INTENSIDAD DE SEÑAL DEL MIOCARDIO NORMAL. **A:** TERCIO BASAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO. **B:** TERCIO MEDIO. OBSERVE LOS MÚSCULOS PAPILARES (FLECHA)

En líneas generales no existe terapéutica específica para este tipo de miocardiopatía. En la fase aguda de la enfermedad endomiocárdica, la infiltración eosinofílica puede responder a inmunosupresores como la azatioprina a la dosis de 2 mg Kg VO diarios. En la etapa crónica se ha intentado con éxito la resección de las capas fibróticas endomiocárdicas (endomiocardiectomía). El reemplazo de la válvula mitral es a veces necesario. Los calcioantagonistas son útiles y se deben evitar los vasodilatadores y digitálicos.

## MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Es una miocardiopatía primaria de origen genético transmitida en forma autosómica dominante. Hasta el momento se conocen 11 genes sarcoméricos, con 400 mutaciones en cada uno de ellos, que pueden causar la enfermedad. Más del 80% de las mutaciones se localizan en la cadena pesada de la miosina  $\beta$ , en la proteína C que se liga a la miosina o en la troponina T cardíaca.

La miocardiopatía hipertrófica se detecta fundamentalmente durante la segunda a tercera década de la vida; se caracteriza por un engrosamiento excesivo de la pared, particularmente del ventrículo izquierdo, que usualmente afecta de manera predominante el *septum* interventricular que ocasiona una hipertrofia septal asimétrica; el ventrículo derecho puede estar afectado en un 20% de los pacientes. En esta entidad, la hipertrofia ocurre en ausencia de una postcarga aumentada como la observada en la hipertensión arterial o estenosis aórtica. La hipertrofia involucra con frecuencia la parte superior del *septum* y además se produce una alteración de la alineación de las fibras musculares del miocardio que crea una actividad eléctrica anormal con arritmias, como la fibrilación auricular (esta es un marcador de enfermedad avanzada). Esta miocardiopatía es la principal causa de muerte súbita de origen cardíaco en jóvenes, aun cuando la hipertrofia no sea importante. Es relativamente isquémica, pues la angiogénesis no puede llenar los requerimientos del miocardio hipertrófico. Fisiopatológicamente se produce también una disminución de la distensibilidad ventricular como consecuencia de la hipertrofia, de tal manera que el llenado diastólico se dificulta.

La miocardiopatía hipertrófica puede ser obstructiva y no obstructiva según afecte o no la base del *septum* interventricular y cause obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; esta última se presenta en un 25% de los casos y tradicionalmente ha recibido el nombre de *miocardiopatía hipertrófica asimétrica obstructiva o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática*. La obstrucción del tracto de salida es causada por el contacto entre la valva anterior de la válvula mitral y el *septum* interventricular durante la sístole ventricular. Muchos pacientes que no presentan la obstrucción al flujo en reposo lo hacen durante situaciones fisiológicas o ejercicio que reducen el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo o factores que aumentan la contractilidad ventricular izquierda como la maniobra de Valsalva, inhalación de nitrato de amilo o administración endovenosa de agentes inotrópicos. Esta fisiopatología facilita que el gasto cardíaco se reduzca drásticamente y produzca síncope e insuficiencia cardíaca. La hipertrofia muscular condiciona un exceso en la

demanda de oxígeno con isquemia relativa del miocardio, particularmente con el ejercicio, que ocasiona un angor de esfuerzo típico.

El examen físico revela un pulso arterial con doble impulso (pulso *bisferiens*), el primero de ascenso normal o rápido, un descenso después y finalmente un segundo impulso menos amplio, hecho que lo diferencia de la estenosis aórtica, en la cual el segundo impulso es mayor que el primero. El ápex se encuentra desplazado hacia abajo y a la izquierda, es sostenido y da una sensación de un doble latido sistólico; este fenómeno se debe a que en la segunda mitad de la sístole, la obstrucción se hace más severa y se reduce el flujo de sangre hacia la aorta, de manera que ocurre una fase rápida y otra lenta. A la auscultación, el primer ruido es normal, se oye un soplo mesosistólico de eyección aórtica en el borde esternal izquierdo (aumenta con las maniobras que disminuyen el volumen ventricular, como la maniobra de Valsalva o ponerse de pie desde la posición en cuclillas, y disminuye al aumentar el volumen ventricular, como la posición de cuclillas o aumentar la resistencia periférica al apretar los puños). A veces se acompaña de un soplo holosistólico de regurgitación mitral. Es frecuente auscultar un cuarto ruido prominente.

El ECG confirma la hipertrofia ventricular izquierda y se observan ondas Q en las derivaciones septales izquierdas ( $V_1$ - $V_3$ ) indicativas de hipertrofia septal y alteraciones de la repolarización (segmento ST y onda T). La Rx de tórax revela discreta cardiomegalia a expensas del ventrículo y la aurícula izquierda.

El ecocardiograma ayuda a confirmar el diagnóstico; hay hipertrofia del ventrículo izquierdo, mucho mayor en el septum que en la cara posterior y se confirma por un grosor  $\geq 15$  mm en algún segmento del ventrículo. Típicamente se observa un movimiento sistólico anterior de la válvula mitral con un contacto de la valva anterior con el septum interventricular durante la sístole, usualmente asociado a regurgitación mitral cuya severidad está en relación con el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica presenta evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica y dilatación de la aurícula izquierda.

El cateterismo cardíaco es raramente requerido para el diagnóstico; sin embargo, este permite hacer la diferenciación con la estenosis de la válvula aórtica, medir presiones intracardiacas y excluir una enfermedad arterial coronaria coexistente en pacientes con dolor torácico. La biopsia del miocardio demuestra una hipertrofia miofibrilar, zonas de fibrosis y una curiosa disposición

de las fibras en forma de “remolino”. No obstante, en la actualidad, estos procedimientos cardiovasculares invasivos están quedando solo para terapéutica debido a que son sustituidos por métodos de imagen cardiovascular con gran precisión para el diagnóstico de estas entidades.

La RMC permite definir la ubicación exacta de la hipertrofia y precisa el sitio y grado de la hipertrofia (grosor de cada segmento). Un espesor de la pared mayor de 30 mm es indicador de pronóstico importante en estos pacientes. La RMC también evalúa las anomalías del músculo papilar que se ha asociado con la obstrucción en la vía de salida del VI, independientemente del espesor de pared. Con la secuencia de realce tardío se identifican zonas de fibrosis (depósito de colágeno) que existen no solo en la miocardiopatía hipertrófica grave, sino también (aunque con menos frecuencia) en regiones con espesor de pared normal. El patrón de realce tardío característico es intramiocárdico en parches en el *septum* interventricular, principalmente en los sitios de unión con el VD; también puede ubicarse en el ápex en la variante apical de la enfermedad. La presencia de realce tardío se asocia con arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita (Figura 56).

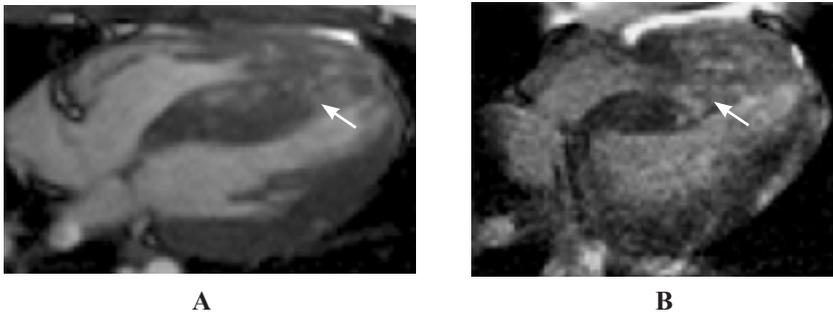


FIGURA 56. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA. VISTA APICAL DE 4 CÁMARAS: **A**. SE OBSERVA INCREMENTO EN EL GROSOR DE PARED DEL SEPTUM INTERVENTRICULAR. **B**. SECUENCIA DE INVERSIÓN RECUPERACIÓN. SE PUEDE OBSERVAR REALCE TARDÍO CARACTERÍSTICO EN PARCHES

El tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica se basa en disminuir la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo y mejorar su llenado con el objeto de reducir o eliminar la obstrucción y normalizar la circulación venosa capilar pulmonar. Es importante que los pacientes eviten los deportes competitivos y ejercicios físicos intensos. Betabloqueadores y calcioantagonistas son efectivos para controlar los síntomas en un 50% de los pacientes, pero no reducen la elevada

incidencia de muerte súbita. La amiodarona, antiarrítmico con efecto inotrópico negativo débil, es útil en pacientes con arritmias supraventriculares, especialmente fibrilación auricular. Los medicamentos más usados en esta patología son el propranolol, 160-320 mg VO día; como alternativa, el verapamilo, 480 mg VO día, o el diltiazem, 360 mg/día. No se recomienda la combinación de betabloqueadores y calcioantagonistas no dihidropiridínicos por la posibilidad de producir bradicardia y, eventualmente, edema pulmonar. Si el paciente presenta insuficiencia cardiaca se recomienda tratarlo en la forma usual, pero hay que tener cuidado con los diuréticos y digitálicos, ya que estos agentes disminuyen el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y aumentan la obstrucción.

El implante de desfibriladores como medida preventiva de muerte súbita es útil en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que presenten dos o más de los siguientes factores de riesgo: antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca en menores de 40 años, hipertrofias severas (grosor de la pared del ventrículo izquierdo >30 mm), síncope inexplicado, respuesta hipotensora al ejercicio, taquicardia ventricular no sostenida demostrada por *holter* o con una prueba de esfuerzo. La implantación de marcapasos secuenciales en los pacientes sintomáticos refractarios al tratamiento médico constituye una alternativa terapéutica, especialmente en aquellos con gradientes intraventriculares importantes.

La *ablación septal* es una técnica que consiste en crear un “infarto septal controlado” con la inyección de etanol en una arteria septal, es en definitiva una miomectomía química percutánea. Su utilidad es solo para pacientes refractarios al tratamiento convencional, debe practicarse en centros con alta experiencia y su utilidad se debe confirmar con un seguimiento continuo. En pacientes que no responden al tratamiento médico (clase funcional III y IV) se puede practicar una miomectomía (técnica de Morrow) en la parte superior del tabique y prótesis de la válvula mitral; la primera ofrece mejores resultados porque alivia la obstrucción.

#### **DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO.**

Se observa una tendencia familiar a esta patología que se caracteriza por reemplazo progresivo de tejido fibroadiposo del ventrículo derecho originando arritmias y muerte súbita en personas jóvenes relativamente sanas. Las RMC, a través de criterios estandarizados en las diferentes secuencias y los estudios electrofisiológicos, son esenciales para el diagnóstico. La biopsia endomiocárdica puede contribuir en casos no diagnosticados por métodos no invasivos.

**SÍNDROME DE BRUGADA.** Es un tipo de miocardiopatía primaria de origen genético considerada una canalopatía, de la cual se han descrito formas familiares autosómicas dominantes y también casos esporádicos. Fue descrita en 1992 y se asocia a muerte súbita de origen cardíaco en personas jóvenes. El síndrome se identifica por un patrón electrocardiográfico consistente en un bloqueo de la rama derecha del haz de His y una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales anteriores (V1-V3). El patrón electrocardiográfico característico puede desaparecer tras la administración de bloqueadores de los canales de sodio como la procainamida y flecainida.

**MIOCARDIOPATIA POR ESTRÉS (TAKO-TSUBO).** Es una entidad clínica descrita en Japón caracterizada por una disfunción sistólica ventricular izquierda aguda y reversible; se asocia a un profundo estrés psicológico y es de evolución benigna, aunque un 10% puede reaparecer. Típicamente afecta a mujeres después de los 50 años e involucra especialmente la porción distal del ventrículo izquierdo con un “balonamiento” apical e hipercontractilidad basal que toma la forma de un cántaro de cuello angosto (*tako-tsubo*). El ECG presenta una elevación del ST que semeja un infarto agudo del miocardio. La RMC revela las alteraciones segmentarias típicas de la motilidad del ventrículo izquierdo y la ausencia de realce descarta la etiología isquémica.

**MIOCARDIOPATIA ALCOHÓLICA.** El alcohol directamente y el acetaldehído, su metabolito primario, afectan la fibra miocárdica. Es una causa relativamente frecuente de miocardiopatía dilatada. El consumo moderado de alcohol aumenta las HDL y disminuye la tensión arterial, pero su ingesta excesiva puede afectar el corazón por toxicidad sobre los miocitos, inflamación y fibrosis; además, indirectamente, el abuso del alcohol puede causar hipertensión arterial y deficiencia de vitamina B<sub>1</sub>, ambos deletéreos para el miocardio. Una miocardiopatía por alcohol no requiere que el consumo sea prolongado, ya que un solo día de ingestión exagerada en un no bebedor puede ser suficiente para causar fibrilación auricular (corazón festivo o *Holiday heart syndrome*) o insuficiencia cardíaca en pacientes con daño estructural. Para el diagnóstico es necesario un alto índice de sospecha, los síntomas suelen ser insidiosos y el paciente niega frecuentemente su calidad de consumidor excesivo de alcohol debido al estigma social. El tratamiento incluye suplementos de vitamina B<sub>1</sub> y la abstinencia completa del consumo alcohólico, la cual suele ser muy difícil, pero si se logra, la mejoría de la disfunción ventricular izquierda suele ser muy satisfactoria.

**MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO.** Se caracteriza por una disfunción sistólica global del ventrículo izquierdo que se presenta en el último mes del embarazo o en los primeros 5 meses del postparto. La causa es desconocida pero se sospechan mecanismos autoinmunes y tóxicos relacionados con el embarazo y el feto. Entre los factores de riesgo se incluyen episodios similares previos, obesidad y desnutrición, especialmente si hay hábitos alcohólicos y tabáquicos. Clínicamente hay manifestaciones de insuficiencia cardíaca y el ecocardiograma revela la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección deprimida. En la RM, los hallazgos característicos son incremento de los volúmenes ventriculares y disfunción sistólica; en las imágenes ponderadas en T2 se observan zonas hiperintensas (indicativas de edema miocárdico). Generalmente no hay realce tardío y en caso de encontrarse, su patrón es inespecífico. Muchos casos van de leves a moderados y autolimitados, pero puede recurrir en los próximos embarazos. El tratamiento es el mismo de la insuficiencia cardíaca, pero hay que tener en cuenta que durante el embarazo, los IECAS están contraindicados.

**MIOCARDIOPATÍA POR TERAPIA DEL CÁNCER.** Varios agentes usados en el tratamiento del cáncer han sido implicados como causantes de miocardiopatía. El más frecuente es la doxorubicina (adriamicina); otros involucrados son la ciclofosfamida, trastuzumab (anticuerpo monoclonal) y las radiaciones. La toxicidad de la doxorubicina se manifiesta como una miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica global; se presenta inmediatamente después del tratamiento o tras un período de latencia de 2-3 años, esta última es de peor pronóstico. El determinante más notable de cardiotoxicidad es la cantidad total administrada, y la mayor peligrosidad ocurre con una dosis  $>400\text{mg/m}^2$  de superficie corporal. El deterioro del ventrículo izquierdo es gradual, por lo que el seguimiento periódico de estos pacientes se debe hacer por ecocardiografía. Se sugiere suspender el tratamiento si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuye a  $<45\%$  o si sufre una disminución  $>20\%$  del basal, aunque permanezca por encima de  $45\%$ . Si se produce una miocardiopatía dilatada, es irreversible.

## REFERENCIAS

AUSTIN BA, TANG W, RODRIGUEZ R, ET AL. Delayed Hyper-Enhancement Magnetic Resonance Imaging Provides Incremental Diagnostic and Prognostic

- Utility in Suspected Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2009; 2:1369 -77.
- CUMMINGS KW, BHALLA S, JAVIDAN-NEJAD C, ET AL. A Pattern-based Approach to Assessment of Delayed Enhancement in Nonischemic Cardiomyopathy at MR Imaging. *RadioGraphics*. 2009; 29:89-103.
- GRUPO DE TRABAJO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y CRÓNICA 2012 DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10): 938.e1-e59.
- JESSUP M. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119: 1977.
- KARAMITSOS TD, FRANCIS JM, MYERSON S, ET AL. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1407-24.
- LARAUDOGOITIA E, DIEZ I. Miocarditis y Miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl E):21-9.
- MARON BJ, ET AL. Contemporary and classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Associations Scientific Statement From the council on clinical Cardiology, Heart Failure and trasplantation Committee. *Circulation*. 2006; 13:1807-1816.
- MCCROHON JA, MOON JC, PRASAD SK, ET AL. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003; 108: 54-9.
- MOUQUET F, LIONS C, DE GROOTE P, ET AL. Characterization of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2008
- PERUGINI E, RAPEZZI C, PIVA T, ET AL. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart*. 2006; 92:343-349.

- RENZ DM, RÖTTGEN R, HABEDANK D, ET AL. New Insights Into Peripartum Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Rofo*. 2011;183(9):834-841.
- SHAH DJ, JUDD RM, KIM RJ. Myocardial viability. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Cruess JV, editors. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 3<sup>rd</sup> edition. New York, NY: Elsevier, 2006.
- TOWBIN JA, VATTA M. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy , in *Cardiovascular Genetics and Genomics*, American Heart Association Clinical Series, D Rodin (ed). Oxford, Wiley-Blackwell, 2009.
- YANCY CLYDE, ET AL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, published online June 5, 2013.
- YEH ET. BICKFORD CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 2231.

## ANEXOS

### ANTIBIÓTICOS

TIPO, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, DOSIS E INTERVALO DE INDICACIÓN

<b>TIPO</b>	<b>VÍA de administración</b>	<b>DOSIS</b>	<b>INTERVALO de indicación (horas)</b>
Aciclovir	EV	10 mg/Kg	8
Amikacina	EV	7.5 mg/Kg	12
Amoxicilina	EV/VO	0.5-1g	8-12
Amoxicilina/Clavulánico	VO	500-875/125 mg	8-12
Ampicilina/Sulbactan	EV	1.5-3 g	6
Ampicilina	EV	1-2 g	4-6
Azitromicina	EV / VO	500 mg	24
Aztreonam	EV	1-2 g	6-8
Cefadroxilo	VO	0.5-2 g	12
Cefalexina	VO	0.25-1 g	6-8
Cefazolina	EV/IM	0.5-2 g	8-12
Cefepima	EV	1-2 g	8
Cefixima	VO	400 mg	24
Cefoperazona	EV	1-2 g	12
Cefotaxima	EV	1-2 g	6
Cefotetan	EV	2-3 g	12
Cefoxitina	EV/IM	1-3 g	6-8
Cefradina	VO	0.5-1g	6
Ceftazidima	EV	1-2 g	8
Ceftibuten	VO	400 mg	24
Ceftizoxima	EV/IM	1-3	8-12
Ceftriaxona	EV	1-2 g	12-24
Cefuroxima	VO	750-1500 mg	8-12
Cepodoxima	VO	100-400 mg	12

<b>Ciprofloxacina</b>	EV/VO	500-750 (VO) 200-400 mg (EV)	12
<b>Clarithromicina</b>	EV/VO	0.5 g	12
<b>Clindamicina</b>	EV/VO	300-600 mg	6
<b>Cloxacilina y dicloxacilina</b>	EV/VO	0.5-2 g	4-6
<b>Doripenem</b>	EV	0.5-1 g	8
<b>Doxiciclina</b>	VO	100 mg	12
<b>Eritromicina</b>	VO	250-1000 mg	6
<b>Ertapenem</b>	EV/IM	1 g	24
<b>Fosfomicina</b>	VO	3 g	72
<b>Ganciclovir</b>	EV	5 mg/Kg	12 (inicio) 24 (mantenimiento)
<b>Gentamicina y tobramicina</b>	EV	12 mg/Kg	8
<b>Imipenem</b>	EV	500 mg	6
<b>Levofloxacina</b>	EV/VO	500-750 mg	24
<b>Linezolid</b>	EV/VO	600 mg	12
<b>Lomefloxacina</b>	VO	400 mg	24
<b>Mandelato de metenamina</b>	VO	1 g	6
<b>Meropenem</b>	EV	1-2 g	8
<b>Metronidazol</b>	EV/VO	500 mg	6
<b>Minociclina</b>	VO	100 mg	12
<b>Moxifloxacina</b>	VO	400 mg	24
<b>Nitrofurantoína</b>	VO	100 mg	6
<b>Norfloxacina</b>	VO	400 mg	12
<b>Ofloxacina</b>	EV/VO	200-400 mg	12
<b>Oxacilina y Nafcilina</b>	EV/VO	0.5-2 g	4-6
<b>Penicilina cristalina</b>	EV	4-6 millones U.	4-6
<b>Penicilina benzatínica</b>	IM	600.000 -1.200 000 U.	Semanal

<b>Penicilina G procaínica</b>	IM	400.000 a 800.000 U.	24
<b>Penicilina V</b>	VO	250-500 mg	6
<b>Piperacilina/ Tazobactatan</b>	EV	4/0,5 g	4-6
<b>Rifampicina</b>	VO	300 mg	12
<b>Teicoplanina</b>	EV/IM	6 mg/kg	12-24
<b>Telitromicina</b>	VO	800 mg	24
<b>Tetraciclina</b>	VO	250-500 mg	6
<b>Tigeciclina</b>	EV	100 mg (dosis inicial) 50 mg	12
<b>Trimetoprim/ Sulfametoxazol*</b>	VO/EV	80/400-160/800 mg (VO) 8-10 mg/Kg (EV), basado en trimetoprim	12
<b>Vancomicina</b>	EV (lentamente)	500 mg	6

**Fuente:** The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014. Todos requieren ajuste dependiendo de la función renal, excepto: azitromicina, ceftriaxona, moxifloxacina, clindamicina y linezolid.

\**P. carinii*: (SMX 800 mg/TMP 160 mg) VO BID; 8-10 mg por kg (componente TMP) EV por día, dividido cada 6, 8 o 12 h. Para shigellosis: 2.5 mg por kg EV c/6

## ABREVIATURAS

<b>AAF</b>	Anticuerpo antifosfolípido
<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology/American Heart Association
<b>ACTH</b>	Hormona adrenocorticotropa
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>ADH</b>	Hormona antidiurética
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AFB</b>	Anfotericina B
<b>AINES</b>	Anti-inflamatorios no esteroideos
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa (anteriormente SGPT)
<b>AM</b>	Anticuerpos antimitocondria
<b>AMPc</b>	Adenosina monofosfato cíclico
<b>ANCA</b>	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
<b>Anti-HBc IgG e IgM</b>	Anticuerpos IgG e IgM contra el antígeno central del virus de la hepatitis B
<b>Anti-HBe</b>	Anticuerpo anti-e (nucleocápsida) del virus de la hepatitis B
<b>Anti-HBsAg</b>	Anticuerpo anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
<b>Anti-LKM</b>	Anticuerpos contra microsomas hepáticos y renales
<b>Anti-RNP</b>	Anticuerpos anti-ribonucleoproteínas
<b>Anti-VHA IgG e IgM</b>	Anticuerpo IgG e IgM contra el virus de la hepatitis A
<b>Anti-VHC</b>	Anticuerpo anti-virus de la hepatitis C
<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>ARA II</b>	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
<b>ASLO o ASO</b>	Antiestreptolisina O
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa (anteriormente SGOT)
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>AVP</b>	Arginina vasopresina
<b>BCG</b>	Bacilo de Calmette-Guérin
<b>BID</b>	Cada 12 horas
<b>BRA</b>	Bloqueadores de los receptores de angiotensina II
<b>BUN</b>	Nitrógeno de la urea sanguínea
<b>C3</b>	Fracción 3 del complemento
<b>C4</b>	Fracción 4 del complemento
<b>C°</b>	Grados centígrados
<b>Ca<sup>++</sup></b>	Calcio sérico ionizado

<b>cap</b>	Capítulo
<b>cGy</b>	Centigray
<b>CH50</b>	Complemento hemolítico total
<b>CI</b>	Curio
<b>CIA</b>	Comunicación interauricular
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>CIM</b>	Concentración inhibitoria mínima
<b>CK-MB</b>	Creatina-quinasa (isoenzima MB)
<b>CK-MM</b>	Creatina-quinasa (isoenzima MM)
<b>CK-T</b>	Creatina-quinasa total
<b>Cl</b>	Cloro
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CMHC</b>	Concentración de hemoglobina corpuscular media
<b>CO</b>	Monóxido de carbono
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono o anhídrido carbónico
<b>CPRE</b>	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
<b>CRH</b>	Hormona liberadora de ACTH
<b>DDAVP</b>	1-desamino-8-D-arginina-vasopresina
<b>dl</b>	Decilitros (100 ml)
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ECA</b>	Enzima convertidora de la angiotensina
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EDS</b>	Endoscopia digestiva superior
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immuno Asorbent Assay (prueba de inmunoadsorción ligada a enzima)
<b>EPO</b>	Eritropoyetina
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>EV</b>	Vía endovenosa
<b>FA</b>	Fosfatasa alcalina o fibrilación auricular
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FENA</b>	Fracción de excreción de sodio
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
<b>FIO<sub>2</sub></b>	Fracción de oxígeno inspirado
<b>FNT</b>	Factor de necrosis tumoral

---

<b>FOD</b>	Fiebre de origen desconocido
<b>FR</b>	Factor reumatoide
<b>FTA-ABS</b>	Prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos
<b>FV</b>	Fibrilación ventricular
<b>g</b>	Gramo
<b>G-CSF</b>	Factor estimulante de colonias granulocíticas
<b>g/dl</b>	Gramos por decilitro
<b>GGTP</b>	Gamma-glutamyl transpeptidasa (transferasa)
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GLP-1</b>	Péptido similar al glucagón 1
<b>G6PD</b>	Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
<b>Gy</b>	Gray
<b>H<sup>+</sup></b>	Hidrogeniones
<b>HAD</b>	Hormona antidiurética
<b>HAP</b>	Hipertensión arterial pulmonar
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HBA<sub>1c</sub></b>	Hemoglobina glucosilada
<b>HB-DNA polimerasa</b>	DNA polimerasa del virus de la hepatitis B
<b>HBcAg</b>	Antígeno c (central o core) del virus de la hepatitis B
<b>HBcAg</b>	Antígeno e (nucleocápsida) del virus de la hepatitis B
<b>HBsAg</b>	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
<b>HBPM</b>	Heparinas de bajo peso molecular
<b>HCM</b>	Hemoglobina corpuscular media
<b>HCl</b>	Ácido clorhídrico
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Ión bicarbonato
<b>H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Ácido carbónico
<b>HDL-C</b>	Colesterol de la lipoproteína de densidad alta
<b>HDS</b>	Hemorragia digestiva superior
<b>HDV</b>	Hemorragia digestiva variceal
<b>Hg</b>	Mercurio
<b>HLA</b>	Antígeno del leucocito humano; complejo principal de histocompatibilidad humano ( <i>human leucocyte antigen</i> )
<b>Hto</b>	Hematocrito
<b>Hz</b>	Herzio (ciclos/segundo)
<b>ICC</b>	Insuficiencia cardíaca crónica
<b>IDL-C</b>	Colesterol de la lipoproteína de densidad intermedia

---

<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
<b>IFI</b>	Inmunofluoresencia indirecta
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IIR</b>	Índice de insuficiencia renal
<b>IM</b>	Vía intramuscular o infarto del miocardio
<b>IMCEST</b>	Infarto del miocardio con elevación del segmento ST
<b>INR</b>	Razón internacional normalizada
<b>IPPB</b>	Respiración con presión positiva inspiratoria
<b>IRMA</b>	Análisis inmunorradiométrico o radioinmunoanálisis
<b>ITU</b>	Infección del tracto urinario
<b>J</b>	Joules
<b>K</b>	Potasio
<b>Kcal</b>	Kilocaloría (caloría alimenticia)
<b>KCl</b>	Cloruro de potasio
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>L</b>	Litro
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LDH</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>LDL-C</b>	Colesterol de la lipoproteína de densidad baja
<b>LES</b>	Lupus eritematoso sistémico
<b>LLA</b>	Leucemia linfoide aguda
<b>LLC</b>	Leucemia linfoide crónica
<b>LMA</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>LMC</b>	Leucemia mieloide crónica
<b>m<sup>2</sup></b>	Metro cuadrado
<b>mcg</b>	Microgramo
<b>mEq/L</b>	Miliequivalentes por litro
<b>Mg</b>	Magnesio
<b>mg</b>	Miligramo
<b>mCi</b>	Microcurio
<b>min</b>	Minuto
<b>ml</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetro o milimicra (= nanómetro)
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>mm<sup>3</sup></b>	Milímetro cúbico
<b>MO</b>	Médula ósea
<b>mosmol/L</b>	Miliosmol por litro

---

<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodio
<b>NAC</b>	Neumonía adquirida en la comunidad
<b>NaCl</b>	Cloruro de sodio
<b>NH<sub>4</sub></b>	Ión amonio
<b>ng</b>	Nanogramo (= milimicrogramo)
<b>nm</b>	Nanómetro (= milimicra)
<b>nmol</b>	Nanomol
<b>NN</b>	Neumonía nosocomial
<b>NTA</b>	Necrosis tubular aguda
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>OD</b>	Una vez al día
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ORL</b>	Otorrinolaringología
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de dióxido de carbono
<b>PAI</b>	Inhibidor del activador del plasminógeno
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de oxígeno
<b>PAS</b>	Ácido peryódico-reactivo de Schiff
<b>PCAP</b>	Presión en cuña de la arteria pulmonar
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva o reacción en cadena de la polimerasa
<b>PEEP</b>	Presión positiva al final de la espiración
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>pg</b>	Picogramo (= micromicrogramo)
<b>pH</b>	Concentración de iones de hidrógeno
<b>PMN</b>	leucocito polimorfonuclear
<b>pOs</b>	Osmolaridad plasmática
<b>PPD</b>	Tuberculina ( <i>purified protein derivative</i> )
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>PTH</b>	Hormona paratifoidea
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>QID</b>	Cuatro veces al día
<b>RIA</b>	Radioinmunoanálisis
<b>RCP</b>	Reanimación cardiopulmonar
<b>RM</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>RPPI</b>	Respiración con presión positiva intermitente
<b>Rx</b>	Radiografía

---

<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturación arterial de oxígeno
<b>SAV</b>	Soporte avanzado de vida
<b>SC</b>	Vía subcutánea
<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>SDRA</b>	Síndrome de dificultad respiratoria agudo
<b>seg</b>	Segundo
<b>SFM</b>	Sistema fagocítico mononuclear
<b>SGOP</b>	Transaminasa glutámico pirúvica (sinonimia: ALT)
<b>SGOT</b>	Transaminasa glutámico oxalacética (sinonimia: AST)
<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SOS</b>	Si es necesario
<b>STAT</b>	Una sola vez
<b>Stem cel</b>	Célula madre
<b>TBC</b>	Tuberculosis
<b>TBG</b>	Proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas
<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>T<sub>3</sub></b>	Triyodotironina
<b>T<sub>3</sub>L</b>	T <sub>3</sub> libre
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroxina
<b>T<sub>4</sub>L</b>	T <sub>4</sub> Libre
<b>TC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TCD</b>	Túbulo contorneado distal
<b>tCO<sub>2</sub></b>	Concentración total de dióxido de carbono
<b>TCP</b>	Túbulo contorneado proximal
<b>TIBC</b>	Capacidad total de unión del hierro a la transferrina
<b>TID</b>	Tres veces al día (cada 8 horas)
<b>TIPS</b>	Derivación portosistémica intrahepática transyugular
<b>TMP-SMX</b>	Trimetoprim-sulfametoxazol
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TnC</b>	Troponina C
<b>TnI</b>	Troponina I
<b>TnT</b>	Troponina T
<b>TORCH</b>	Toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple (prueba)
<b>TP</b>	Tiempo de protrombina
<b>tPA</b>	Activador del plasminógeno tisular

---

<b>TRH</b>	Hormona estimulante de la tiotropina
<b>TRM</b>	Traumatismo raquimedular
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de la tiroides (tiotropina)
<b>TT</b>	Tiempo de trombina
<b>TTPa</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activada
<b>TV</b>	Taquicardia ventricular
<b>TVSP</b>	Taquicardia ventricular sin pulso
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>U</b>	Unidades
<b>UI</b>	Unidades internacionales
<b>U/L</b>	Unidades por litro
<b>U/ml</b>	Unidades por mililitro
<b>uOs</b>	Osmolaridad urinaria
<b>VCM</b>	Volumen corpuscular medio
<b>VDRL</b>	Venereal Diseases Research Laboratory
<b>VHA</b>	Virus de hepatitis A
<b>VHB</b>	Virus de hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VMA</b>	Ácido vainillimandélico
<b>VN</b>	Valores normales
<b>VO</b>	Vía oral
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

## ÍNDICE ALFABÉTICO

### A

- Absceso hepático amibiano, 275
  - diagnóstico, 276
  - drenaje, 278
  - manifestaciones clínicas, 275
  - tratamiento, 277
- Absceso,
  - intraabdominal, 786
  - perirrenal, 787
  - pulmonar, 1483
- Acalasia, 293
- Acamprosato, 477
- Acarbosa, 723
- Accidente cerebrovascular, 403
  - aneurisma, ruptura, 422
  - aterotrombótico, 404
  - arteria carótida interna, 408, 420
  - arteria basilar, 411
  - arteria cerebral
    - anterior, 408
    - media, 408
    - posterior, 409
  - diagnóstico, 412
  - eco-Duplex, 413
  - embólico, 407, 420
  - escala de Hunt-Hess, 424
  - evolución, 405
  - formas clínicas, 404
  - hemorrágico, 421
  - isquémico, 404
  - macroangiopatía, 406
  - microangiopatía, 406
  - prevención
    - primaria, 414
    - secundaria, 415
  - pronóstico, 420
  - síndromes neurovasculares, 407
  - tratamiento, 414
    - cirugía, 422
    - farmacológico, 417
    - hipertensión arterial, 419
    - medidas generales, 416
  - vertebrobasilar, 409, 411
- Aceites de pescado, 699
- Aciclovir, 999, 1033
- Ácido,
  - fábrico (derivados), 697
  - fólico
    - deficiencia, 40
    - metabolismo, 41
    - pruebas, 45
  - nicotínico, 698
  - valproico, 399
- Acitretina, 1163
- Acné, 1141
  - antiandrógenos, 1145
  - manifestaciones clínicas, 1141
  - tratamiento, 1143
- ACTH, tumores productores, 646, 653
- Actinomicetoma, 1177, 1178
  - tratamiento, 1179
- Actinomicosis, 1180
  - tratamiento, 1181
- Activador del plasminógeno tisular, 1685, 1687
- Adefovir, 226
- Adenoma (s),
  - basófilos de la hipófisis, 651
  - suprarrenales hiperfuncionantes, 652
  - tóxico, tiroideo, 594
- Adenosina, 1597
- Adrenal, crisis aguda, 663
- Adrenalina (epinefrina), 817
- Agomelatina, 512
- Agonistas,
  - betaadrenérgicos, 1429, 1432
  - HT4, 335
  - 5HT, 378
  - serotonina, 378
- Albendazol, 1051
- Alcoholismo crónico, 457
  - abstinencia, 4461, 474, 477
  - alcohólicos anónimos, 476
  - alteraciones
    - hematológicas, 461
    - neuroológicas, 464
  - ambliopía, 467
  - critérios de abuso, 459
  - critérios de dependencia, 471

- demencia, 466
- diagnóstico, 468
- etapas, 457
- fases, 459
- hipotermia, 466
- infecciones, 463
- intoxicación aguda, 471
- laboratorio, 468
- manifestaciones clínicas, 460
- polineuropatía, 465
- psicoterapia, 493
- rasgos, 459
- síndrome
  - abstinencia, 472
  - dependencia, 471
  - fetal alcohólico, 469
- sistema nervioso central, 464
- tipos, 458
- tolerancia, 461
- trastornos
  - cardiovasculares, 467
  - musculares, 467
  - tratamiento, 475, 477
  - Wernicke-Korsakoff, 465
- Aleteo o flúter auricular, 1598
- Alopurinol, 1392
- Alquitrán de hulla, 1161
- Amantadina, 454
- Amenorreas, 747
  - alteraciones cromosómicas, 749
  - anormalidades extragonadales, 751
  - aplasia de los conductos müllerianos, 751
  - diagnóstico, 753, 758
  - disgenesia gonadal, 749
  - hipergonadotrópicas, 759
  - hiperplasia adrenal congénita, 660, 751
  - hipogonadotrópicas, 760
  - normogonadotrópicas, 759
  - otras causas, 766
  - primarias, 748
  - secundarias, 754, 756
  - tratamiento, 759
- Amibiasis intestinal, 1049
  - formas clínicas, 1049
  - tratamiento, 1050
- Amifostina, 201
- Amikacina, 1077
- Amiloidosis secundaria, 132
- Amilorida, 1509
- Aminofilina, 1431
- Aminoglucósidos, 1071
  - dosis, 1076
  - indicaciones, 1075
  - nefrotoxicidad, 1073
  - ototoxicidad, 1074
  - propiedades farmacológicas, 1071
- Aminosalicilatos, 364
- Aminosidina, 950
- Amiodarona, 1600
- Amitriptilina, 530
- Amnesia disociativa, 555
- Amrinona, 816
- Anaerobios, infecciones, 847
- Análogos,
  - incretinas, 723
  - nucleósidos, 226
  - purinas, 119
- Anaquinra, 1390
- Andrógenos, terapia 775
- Anemia drepanocítica, 56
  - diagnóstico, 59
  - manifestaciones clínicas, 58
  - tratamiento, 59
- Anemia ferropénica, 30
  - absorción del hierro, 31
  - causas, 32
  - diagnóstico, 35
  - manifestaciones clínicas, 33
  - tratamiento, 37
- Anemia hemolítica, 49
  - adquirida, 50
  - autoinmune, 61
  - clasificación, 49
  - diagnóstico, 51
  - hereditaria, 49
  - manifestaciones clínicas, 61
  - microangiopática, 285
  - tratamiento, 59, 61
- Anemia megaloblástica, 39
  - carencia de ácido fólico, 40
  - carencia de vitaminas B12, 40
  - diagnóstico, 43
  - manifestaciones clínicas, 43
  - tratamiento, 46
- Aneurisma de Charcot-Buchard, 421
- Anfotericina B, 977
- Angina, 1523
  - abdominal, 1648
  - estable, 1523
  - inestable, 1524
  - Prinzmetal, 1525
  - severidad, 1524
- Angiografía pulmonar convencional, 1642
- Angioplastia coronaria, 1536
- Angiorresonancia periférica, 1654
- Angiorresonancia pulmonar, 1642
- Angiotomografía de miembros inferiores, 1653
- Angiotomografía pulmonar, 1642
- Angitis leucocitoclástica cutánea, 1354
- Angustia, 533
- Anistreplasa, 1686
- Anorexígenos, 680
- Anormalidades extragonadales, 751
- Ansiedad, 531

- Ansiedad episódica paroxística, 378
- Antagonistas,  
  IgE, 1432  
  receptores de  
    angiotensina II, 1516  
    H2 de la histamina, 307  
    HT3, 335  
    5HT, 378  
    NMDA, 498
- Antiácidos, 307
- Antiagregantes plaquetarios, 1666
- Antiandrógenos, 762, 1145
- Antiarrítmicos, 1538 (ver arritmias)
- Antibióticos tópicos, 1144
- Anticoagulantes, 1672  
  nuevos, 1683  
  guía práctica, 1672
- Anticolinérgicos, 335, 454, 1430
- Anticonceptivos orales, 1408
- Anticuerpos,  
  anti- $\beta$ 2-GP1, 1406  
  anticardiolipina, 1406  
  anticoagulante lúpico, 1405
- Antidepresivos, 508  
  anticonvulsivantes, 512  
  atípicos, 511  
  clasificación, 507  
  dosis, 513  
  efectos colaterales, 509  
  otros, 511  
  tricíclicos, 509
- Antiestreptolisinas O, 1568
- Antifosfolípido, síndrome, 1403  
  diagnóstico, 1406  
  tratamiento, 1408
- Antihelmínticos, 1051
- Antiinflamatorios no esteroides, 1283
- Antileucotrienos, 1431
- Antimicrobianos, 1089
- Antipsicóticos, 525  
  atípicos, 525  
  dosis, 527
- Antiresortivas, drogas, 1334
- Antitrombina, deficiencia, 1401
- Antitrombóticos, 1665
- Antivirales, (enfermedades virales)
- Antraquinonas, 341
- Aplasia medular, 65  
  clasificación, 66  
  diagnóstico, 67  
  manifestaciones clínicas, 66  
  tratamiento, 68  
  trasplante, 69
- Apomorfina, 453
- Apoproteínas, 685
- Aripiprazol, 527
- Arritmias cardíacas, 1589
- Arritmias ventriculares, 1607  
  fibrilación, 1608  
  tratamiento, 1608  
  taquicardia, 1607
- Arteritis,  
  células gigantes, 1347  
  temporal, 1347  
  Takayasu, 1346
- Artritis  
  crónica tofácea, 1390  
  fiebre reumática, 1566  
  gotosa aguda, 1389  
  lupus eritematoso sistémico, 1300  
  migratoria aguda, 1566  
  reactiva, 837
- Artritis reumatoide, 1273  
  amiloidosis, 1278  
  cirugía, 1285  
  clinimetría, 1280  
  compromiso extraarticular, 1276  
  diagnóstico, 1279  
  embarazo, 1278  
  fármacos biológicos, 1284  
  fisioterapia, 1285  
  imagenología, 1281  
  manifestaciones clínicas, 1274  
  manos, 1275  
  nódulos reumatoides, 1276  
  pulmones, 1277  
  tratamiento, 1283  
  vasculitis, 1278
- Ascariasis, 1053
- Ascitis, 245  
  diagnóstico, 248  
  manifestaciones clínicas, 246  
  tratamiento, 251
- Asma bronquial, 1425  
  atopia, 1426  
  diagnóstico, 1427  
  fisiopatología, 1426  
  inmunoterapia, 1433  
  manifestaciones clínicas, 1427  
  tratamiento, 1429
- Aspart, 727
- Aspergilosis, 981  
  tratamiento, 982
- Aspirina, 1666
- Ataque isquémico transitorio, 408
- Aterosclerosis obliterante,  
  Aztreonam, 1100
- Azufradas, pomadas, 1152
- B**
- Balsalazida, 365

- Befenio, hidronaftoato de, 1052  
 Belimumab, 1308  
 Bencilo, benzoato, 1152  
 Bendamustina, 119  
 Benzimidazoles, 1051  
 Benznidazol, 1545  
 Benzodiazepinas, 539  
 Benzotiazepinas, 1692  
 Betabloqueadores, 591, 1505, 1511  
 Betaestimulantes, 1429, 1432  
 Bifosfonatos, 134, 1335  
 Biguanidas, 720  
 Biperideno, 454  
 Bivalirudina, 1676  
 Bloqueadores alfa adrenérgicos, 511  
 Bloqueadores de histamina/serotonina, 335  
 Bloqueo (s)  
   aurículoventricular, 1609  
   completo, 1611  
   primer grado, 1609  
   segundo grado, 1609  
   Mobitz tipo II, 1610  
   ramas, 1611  
 Bocio,  
   difuso tóxico, 588  
   multinodular tóxico, 594  
   simple, 611  
     cirugía, 614  
     clasificación, 612  
     diagnóstico, 613  
     tratamiento, 613  
 Bortezomib, 137  
 Bosutinib, 102  
 Bradicardia sinusal, 1591  
 Broncodilatadores, 1441  
 Bronquitis crónica, 1436  
 Brucelosis, 885  
   diagnóstico, 887  
   manifestaciones clínicas, 886  
   tratamiento, 888  
 Bupropión, 511  
 Bursitis olecraneana, 1371
- C**
- C46T, mutación, 1402  
 Calcio, 641, 1338  
 Calcioantagonistas, 1513, 1691  
   angina de pecho, 1692  
   arritmias cardíacas, 1693  
   hemorragia subaracnoidea, 1693  
   hipertensión arterial, 1693  
 Calcipotrieno, 1162  
 Calcitonina, 636, 1336  
 Canakinumab, 1390  
 Canal raquídeo, estenosis, 1361  
 Candidiasis, 978, 1173  
   diagnóstico, 979  
   formas clínicas, 978, 1174  
   tratamiento, 980  
   vaginal, 1000  
 Captopril, 1515, 1560  
 Carbamazepina, 399  
 Carbapenémicos, 1102  
 Carbonato de litio, 512  
 Cardíaca, resincronización, 1614  
 Cardiopatía chagásica, 1543  
   clasificación, 1543  
   diagnóstico, 1544  
 Cardiopatías en el embarazo, 1695  
   anticoagulación, 1703  
   arritmias, 1700, 1704  
   cianógena, 1697  
   coartación aórtica, 1700  
   comunicación,  
     interauricular, 1699  
     interventricular, 1699  
   conducto arterioso persistente, 1699  
   congénitas, 1697  
   endocarditis infecciosa, 1704  
   enfermedad coronaria, 1703  
   estenosis  
     aórtica, 1697, 1702  
     mitral, 1702  
     pulmonar, 1699  
   factores de riesgo, 1696  
   hipertensión pulmonar primaria, 1697  
   insuficiencia valvular, 1701  
   miocardiopatía periparto, 1704  
   prótesis valvular, 1702  
   síndrome de Marfan, 1701  
   tetralogía de Fallot, 1700  
   tratamiento, 1698  
   valvulopatías, 1701  
 Cardiopatía isquémica, 1521  
   manifestaciones clínicas, 1523  
 Cardiovector desfibrilador, 1608  
 Cardioversión, 1597, 1608  
 Carditis reumática aguda, 1567  
 Cascada de la coagulación, 178, 179, 1398  
 Cefaleas, 371  
   banderas rojas, 374  
   clasificación, 372  
   diagnóstico, 375  
   enfoque (algoritmo), 387  
   hemicránea paroxística crónica, 384  
   lesiones estructurales, 373  
   migraña, 375  
   tratamiento, 377  
   neuralgia del trigémino, 383  
   primarias, 372  
   profilaxis, 382

- racimo, 383
- secundarias, 373, 386
- sunct, 385
- tensional, 382
- tratamiento, 382, 383, 384
- Cefalosporinas, 1063
  - generaciones, 1065
  - indicaciones, 1065
  - propiedades farmacológicas, 1063
  - toxicidad, 1064
- Celulitis, 1188
- Cetoacidosis diabética, 710, 734
- Ciclosporina, 69, 1423
- Cidofovir, 1036
- Cigomicosis, 982
  - tratamiento, 983
- Cilostazol, 1659, 1671
- Cimetidina, 308
- Ciproterona, 1145
- Cirrosis hepática, 233
  - alcohólica, 237
  - biliar primaria y secundaria, 238, 239
  - cardíaca, 238
  - causas, 237
  - diagnóstico, 240
  - embarazo, 288
  - escala de Child-Pugh, 237
  - manifestaciones clínicas, 234
  - postnecrótica, 238
  - tratamiento, 241
  - várices esofágicas, 242
- Cisticercosis, 1058
- Citalopram, 511
- Citomegalovirus, 1035
- Claudicación intermitente, 1647
- Clindamicina, 852, 1091
  - indicaciones, 1092
  - propiedades farmacológicas, 1092
- Clofazimina, 912
- Clonazepan, 399
- Clonidina, 1510
- Clopidogrel, 1668
- Cloroquina, 1307
- Clostridium difficile, diarrea, 323
- Clozapina, 526
- Coagulación, 177
- Coccidioidomicosis, 973
  - diagnóstico, 974
  - tratamiento, 975
- Colangio pancreatografía retrógrada endoscópica, 259, 271
- Colangiografía, 258
- Colchicina, 1390
- Colecistitis aguda, 257
- Colestasis intrahepática, embarazo, 286
- Cólico biliar, 256
- Cólico renal, 1246, 1250
- Cólera, 321
- Colitis amibiana, 1050
- Colitis ulcerosa, 361
  - cirugía, 368
  - diagnóstico, 362
  - farmacoterapia, 364
  - inmunomoduladores, 366
  - manifestaciones clínicas, 361
  - tratamiento, 363
- Columna, osteomielitis, 1359
- Coma
  - hipoglucémico, 711
  - hipotiroideo, 609
- Concentrado globular, 208
- Condilomas acuminados, 1001
- Cor pulmonale crónico, 1437
- Corea
  - Huntington, 494
  - Sydenham, 1568
- Coriorretinitis por toxoplasma, 937, 941
- Corticoesteroides,
  - anemia hemolítica, 61
  - artritis reumatoide, 1308
  - asma, 1431, 1433
  - colitis ulcerosa, 365
  - choque, 813
  - dermatomiositis, 1326
  - enfermedad inflamatoria intestinal, 365
  - EPOC, 1442
  - glomerulonefritis rápidamente progresiva, 1199
  - hiperparatiroidismo, 635
  - inhalados, 1442
  - leucemia linfocítica crónica, 118
  - meningitis, 870
  - miastenia grave, 432
  - psoriasis, 1161
  - púrpura trombocitopénica inmune, 171
  - síndrome nefrótico, 1241
  - tópicos, 1161
  - toxoplasmosis, 940
- Cortisol sérico, 657
- Cráneo-faringeoma, 753
- Crioprecipitado, 211
- Criptococosis, 975
  - Formas clínicas, 976
  - tratamiento, 977
- Criptosporidiosis, 323, 788
- Crisis,
  - adrenal aguda, 663
  - tirotóxica, 598
- Cromomicosis, 1176
  - tratamiento, 1177
- Crotamiton, 1152

**CH**

Chancro blando, 996  
 Chlamydias, infección  
   psittaci, 1484  
   trachomatis, 995  
 Choque, estado, 805  
   anafiláctico, 817  
   antibióticos, 812  
   cardiogénico, 814  
   diagnóstico, 811  
   etiología, 805  
   hipovolémico, 807  
   manifestaciones clínicas, 806, 808, 817  
   séptico, 807  
   tóxico  
     estafilocócico, 827  
     estreptocócico, 837  
   tratamiento, 807, 811, 815, 817

**D**

Dabigatrán, 1683  
 Dalteparina, 1674  
 Danazol, 172, 202  
 Dapsona, 919  
 Dasatinib, 101  
 Dedo en gatillo, 1370  
 DDAVP, 669  
 Deficiencia,  
   disacaridasa, 328  
   glucosa -6-fosfato deshidrogenasa, 62  
   piruvatoquinasa, 63  
   proteína C, 1400  
   proteína S, 1401  
 Degeneración cerebelosa alcohólica, 465  
 Denosumab, 1269  
 Densitometría ósea, 1265  
 Demencias, 479  
   alcohólica, 466, 492  
   Alzheimer, 485  
   clasificación, 482  
   corticales, 482  
   Creutzfeldt-Jakob, 492  
   cuerpos de Lewy, 492  
   cuidador, 499  
   diagnóstico  
     criterios, 483  
     diferencial, 480  
   examen mental abreviado, 483  
   farmacoterapia, 496  
   hidrocefalia normotensiva, 494  
   Huntington, 494  
   manifestaciones clínicas, 481  
   olvido, diferencias, 480

Parkinson, 493  
 Pick, 491  
 SIDA, complejo demencial, 495  
   subcorticales, 482  
   tratamiento, 495  
   vascular, 490  
 Dengue, 1019  
 Denosumab, 1337  
 Densitometría ósea, 1331  
   indicaciones, 1332  
 Depresión, 501  
   mayor, 502  
   criterios, 502  
   postesquizofrénica, 522  
   tratamiento, 506  
 Dermatomiostitis, 1321, 1322  
   diagnóstico, 1324  
   manifestaciones clínicas, 1322  
   tratamiento, 1326  
 Derrame pleural, 1465  
   causas, 1466  
   diagnóstico, 1470  
   exudado, 1466  
   imagenología, 1470  
   manifestaciones clínicas, 1469  
   pleurodesis, 1475  
   toracocentesis, 1471, 1475  
   trasudado, 1467  
   tratamiento, 1474  
 Desarrollo gonadal, anomalías, 749  
 Desatinib, 101  
 Desmopresina, 189  
 Detemir, 728  
 Diabetes insípida, 667  
   diagnóstico, 668  
   farmacoterapia, 669  
   manifestaciones clínicas, 668  
   tratamiento, 669, 671  
 Diabetes mellitus, 703  
   clasificación, 703  
   coma, 736  
   complicaciones,  
     cardiovasculares, 742  
     enfermedad coronaria, 742  
     hipertensión arterial, 743  
   diagnóstico, 706  
   dieta, 718  
   disfunción eréctil, 740  
   educación del paciente, 733  
   embarazo, 741  
   frágil, 729  
   gestacional, 705, 708  
   hipoglicemiantes orales, 720  
   insulinas, 725  
   insulinodependiente, 704, 725  
   macroangiopatía, 710  
   manifestaciones clínicas, 710

- microangiopatía, 710
  - nefropatía, 722, 748
  - neuropatía, 716, 739
  - pie diabético, 712, 737
  - retinopatía, 713, 738
  - tipo 1 y 2, 705
  - tolerancia oral, 707
  - tratamiento, 717
  - úlceras en miembros inferiores, 712
  - Díálisis en insuficiencia renal, 1215
  - Diarreas, 315
    - agudas, 317, 324
    - bacterias invasivas, 319
    - Balantidium coli, 323
    - Blastocystis hominis, 323
    - Campylobacter jejuni, 320
    - Clostridium difficile, 323
    - crónicas, 325
    - diagnóstico, 316
    - Escherichia coli, 319, 321
    - hipermotilidad, 316
    - inflamatorias, 315
    - mecanismos, 315
    - osmótica, 316
    - protozoarios, 323
    - salmonellas, 320
    - secretora, 315
    - shigellas, 319
    - Staphylococcus aureus, 322
    - subagudas, 324
    - Vibrio cholerae, 321
    - virales, 318
    - Yersinia enterocolítica, 320
  - Dicloroacetamidas, 1048
  - Dieta, 679, 718, 1250
  - Dietilpropión, 681
  - Difenhidramina, 454
  - Difenilhidantoína, 398
  - Digitálicos, 1558
  - Dihidroergotaminas, 379
  - Dihidropiridinas, 1691
  - Dímero D, 1640
  - Dipiridamol, 1669
  - Disentería amibiana, 1050
  - Disgenesia gonadal, 749
  - Dislipidemias, 685
    - clasificación, 687
    - diagnóstico, 690
    - dieta, 692
    - farmacoterapia, 695
    - tratamiento, 691
  - Displasia
    - arritmogénica del ventrículo derecho, 1720
    - conductos müllerianos, 751
  - Distimias, 505
  - Disulfirán, 477
  - Diuréticos,
    - ahorradores de potasio, 1509
    - asa de Henle, 1509
  - Diverticulitis, 346
  - Diverticulosis del colon, 345
    - diagnóstico, 346
    - manifestaciones clínicas, 345
    - tratamiento, 347
  - Dobutamina, 816
  - Dolor somatomorfo, 549
  - Donepecilo, 497
  - Dopamina, 815
  - Dorsalgias puras, 1358
  - Dorsolumbalgias, 1357, 1358
    - cirugía, 1364
    - diagnóstico, 1362
    - etiopatogenia, 1358
    - medidas generales, 1364
    - osteoporosis, 1359
    - tratamiento, 1363
  - Drepanocitosis, 56
- ## E
- Eclampsia, 282, 1269
  - Eco-Doppler, 1629
  - Ecoendoscopia, 258
  - Ectima, 836, 1047
  - Eherliquiosis, 789
  - Efecto Somogyi, 729
  - Eliptocitosis hereditaria, 53
  - Eltrombopag, 173
  - Embolectomía pulmonar, 1645
  - Embolia arterial periférica, 1656
  - Embolia cerebral, 407, 420
  - Emetina, 277, 1047
  - Enalapril, 1515, 1560
  - Encefalopatía,
    - hepática, 235, 243
    - urémica, 1222
    - Wernicke, 465
  - Endocarditis infecciosa, 1573
    - aguda, 1575
    - antibióticoprofilaxis, 1585
    - cirugía, 1583
    - complicaciones, 1576
    - criterios de Duke, 1579
    - diagnóstico, 1577
    - ecocardiograma, 1578
    - enterococos, 1582
    - etiología, 1574
    - farmacoterapia, 1581
    - hemocultivo, 1577
    - manifestaciones clínicas, 1575
    - prevención, 1585
    - subaguda, 1575

- tratamiento, 1580
- Enfermedad (es),
- Addison, 656
    - diagnóstico, 657
    - tratamiento, 662
  - Alzheimer, 485
    - anatomopatología, 487
    - diagnóstico, criterios, 489
    - factores de riesgo, 486
    - manifestaciones clínicas, 488
  - antimembrana basal del glomérulo, 1345
  - arterial periférica, 1647
    - arteriografía convencional, 1656
    - cirugía, 1660
    - estadios, 1649
    - diagnóstico, 1652
    - etiopatogenia, 1649
    - farmacoterapia, 1658
    - manifestaciones clínicas, 1647
    - tratamiento, 1657
  - Buerger,
  - citomegalovirus, 1035
  - Creutzfeldt-Jakob, 492
  - Crohn, 351
    - cirugía, 358
    - complicaciones, 353
    - diagnóstico, 354
    - farmacoterapia, 358
    - índice de actividad, 357
    - manifestaciones clínicas, 353
    - tratamiento, 356
  - Cushing, 645
  - Chagas, 1541
    - agudo, 1542
    - cardiopatía chagásica, 1543
      - cirugía, 1546
      - crónica, 1543
      - diagnóstico, 1544
      - manifestaciones clínicas, 1542
      - tratamiento, 1545
    - esófago, 1543
  - glándulas paratiroides, 631
  - Graves-Basedow, 588
    - cirugía, 592
    - farmacoterapia, 591
    - manifestaciones clínicas, 589
    - tratamiento, 590
  - Hansen, 909
  - hemorrágicas, 177
  - hepática y embarazo, 281
  - Huntington, 494
  - intestinal, inflamatoria, 361
  - inflamatoria pélvica, 993
    - tratamiento, 994
  - Kawasaki, 1349
  - Legionarios, 1485
  - Marchiafava-Bignami, 466
  - Parkinson, 445
    - cirugía, 455
    - demencia, 448
    - diagnóstico, 449
    - farmacoterapia, 450
    - manifestaciones clínicas, 446
    - secundario, 448
    - tratamiento, 450
  - Pick, 491
  - Pott, 898
  - pulmonar obstructiva crónica, 1435
    - antibióticos, 1442
    - cirugía, 1446
    - criterios de gravedad, 1439
    - diagnóstico, 1437
    - farmacoterapia, 1441
    - inmunoterapia, 1444
    - manifestaciones clínicas, 1436
    - oxigenoterapia, 1444
    - tratamiento, 1440
    - vacunas, 1444
  - renal crónica, 1217
    - anemia, 1228,
    - asintomática, 1219
    - estadios, 1218, 1224
    - diálisis, 1232
    - fases, 1219
    - manifestaciones clínicas, 1218
    - sintomática, 1219
    - tratamiento, 1224
  - Ritter, 826
  - Takayasu, 1346
  - transmisión sexual, 985
  - virales, 1017
  - von Willebrand, 185
    - diagnóstico, 187
    - manifestaciones clínicas, 187
    - tratamiento, 189
- Enfisema, 1436
- Enoxaparina, 1674
- Entecavir, 226
- Enterococos, 839, 1582
- Epicondilitis
  - lateral, 1370
  - medial, 1371
- Epilepsia, 389
  - clasificación, 390
  - crisis
    - atónicas, 393
    - ausencias, 393
    - generalizadas, 392
    - mioclónicas, 394
    - parciales, 390
    - tónico-clónicas, 392
  - diagnóstico, 405
  - diagnóstico diferencial, 394
  - electroencefalograma, 395

- embarazo, 397  
   tratamiento, 396  
 Eplerenona, 1509  
 Erisipela, 836, 1187  
 Eritema,  
   marginado, 1568  
   nudoso, 916  
 Eritromicina, 1091  
 Eritropoyetina, 201  
 Escabiosis, 1149  
   diagnóstico, 1151  
   manifestaciones clínicas, 1149  
   tratamiento, 111151  
 Escala,  
   Child-Pugh, 237  
   CHA2DS2VASc, 1602  
   Hunt-Hess, 423  
 Escarlata, 836  
 Esclerodermia, 1312  
 Esclerosis sistémica, 1311  
   diagnóstico, 1318  
   manifestaciones clínicas, 1312  
     cardíaca, 1316  
     cutánea, 1313  
     gastrointestinal, 1316, 1317  
     pulmonar, 1314  
     otras, 1317  
     renal, 1316  
   patogenia, 1312  
   tratamiento, 1318  
 Esferocitosis hereditaria, 52  
 Esofagitis por reflujo, 296  
 Esófago,  
   enfermedades, 293  
   Barrett, 297  
   espasmo difuso, 299  
 Espiramicina, 940  
 Espironolactona, 252, 1558  
 Espondilitis,  
   anquilosante, 1360  
   tuberculosa, 898  
 Espondilodiscitis, 1359  
 Esporotricosis, 1175  
 Esprue,  
   celíaco, 326  
   tropical, 326  
 Esquistosomosis, 953  
   ciclo del parásito, 954  
   cirugía, 960  
   diagnóstico, 958  
   inmunopatología, 955  
   manifestaciones clínicas, 956  
   medidas preventivas, 960  
   tratamiento, 958  
 Esquizofrenia, 515  
   catatónica, 521  
   depresión postesquizofrénica, 522  
   diagnóstico, 517  
   etiología, 515  
   farmacoterapia, 524  
   formas clínicas, 520  
   hebefrénica, 520  
   indiferenciada, 521  
   paranoide, 520  
   psicoterapia, 529  
   residual, 522  
   simple, 523  
   tratamiento, 524  
 Estafilococos, infecciones, 821, 1582  
 Estatinas, 695  
 Esteroides anabolizantes, 68, 1338  
 Estreñimiento, 337  
   diagnóstico, 338  
   manifestaciones clínicas, 338  
   tratamiento, 339  
 Estreptococos, infecciones, 1582  
 Estreptomina, 1078  
 Estreptoquinasa, 1476, 1685, 1687  
 Estrógenos, 768, 1335  
 Estroncio, ranelato, 1337  
 Strongiloidiasis, 1055  
 Estupor disociativo, 558  
 Etambutol, 905  
 Etanercept, 1284  
 Etosuximida, 399  
 Etretinato, 1163  
 Eumicetoma, 1178  
 Exenatida, 725  
 Exoftalmos, 593  
 Expectorantes, 1444  
 Extragonadal, anomalías, 751  
 Extrasístoles  
   supraventriculares, 1593  
   ventriculares, 1606  
 Exudado, 249  
 Ezetimiba, 700
- F**
- Factor V Leiden, mutación, 1401  
 Factor VIII, aumento, 1403  
 Factor XII, mutación C46T, 1402  
 Famiciclovir, 999, 1034  
 Faringitis estreptocócica, 834  
 Fascitis,  
   necrotizante, 838  
   plantar, 1373  
 Febuxostat, 1392  
 Feminización testicular, 750  
 Fenilalquilaminas, 1692  
 Fenobarbital, 398  
 Fenómeno,

- alba, 728  
 Lucio, 916  
 Raynaud, 1314  
 Wenckebach, 1609  
 Fenotiazinas, 525  
 Fentermina, 681  
 Fibrilación,  
   auricular, tratamiento, 1601  
   ventricular, 1608  
 Fibromialgia, 1379  
   diagnóstico, 1380  
   farmacoterapia, 1384  
   manifestaciones clínicas, 1380  
   tratamiento, 1383  
 Fiebre amarilla, 1017  
 Fiebre de origen desconocido, 779  
   causas, 780  
   diagnóstico, 781  
 Fiebre Q, 1485  
 Fiebre reumática aguda, 1565  
   diagnóstico, 1568  
   manifestaciones clínicas, 1566  
   profilaxis, 1570  
   tratamiento, 1569  
 Fiebre,  
   hematomas sépticos, 793  
   medicamentos, 792  
   simulada, 793  
 Fiebre tifoidea, 857  
   diagnóstico, 859  
   manifestaciones clínicas, 858  
   tratamiento, 859  
 Filtración glomerular, 1210, 1218  
 Flebografía,  
   isotópica, 1632  
   medio de contraste, 1631  
 Flegmasia  
   alba dolens, 1628  
   cerulea dolens, 1628  
 Flubendazol, 1051  
 Fludarabina, 119  
 Flúor, 1339  
 Fobias sociales, 535  
 Foliculitis, 1185  
 Fondaparinux, 1676  
 Formadores de hueso, drogas, 1334  
 Forúnculo, 1186  
 Foscarnet, 1036  
 Fototerapia, 1162  
 Frotis vaginal, 753  
 Fuga disociativa, 555  
 Furazolidona, 1047
- G**
- Gabapentina, 400  
 Galantamina, 498  
 Gammagrafía pulmonar, 1642  
 Ganciclovir, 1036  
 Gangrena venosa, 1628  
 Gen de la protrombina, mutación, 1402  
 Gen del factor XII, mutación, 1402  
 Gentamicina, 1077  
 Giardiasis, 324, 1048  
 Glargina, 728  
 Glóbulos rojos, transfusión, 208  
 Globulina antilinfocítica del conducto torácico, 69  
 Glucantime, 949  
 Glucopéptidos, 1097  
 Glulisina, 727  
 Gonorrea, 992  
 Gota aguda, 1389  
   manifestaciones clínicas, 1389  
   tratamiento, 1390  
 Granuloma inguinal, 997  
 Granulomatosis  
   eosinofílica, 1351  
   poliangitis asociada, 1350  
   Wegener, 1350  
 Griseofulvina, 1171
- H**
- HACEK, grupo, 1574  
 Helicobacter pylori, tratamiento, 316302, 310  
 Helmerich, pomada, 1152  
 Hematomas sépticos, 793  
 Hemofilia, 179  
   clasificación, 180  
   diagnóstico, 182  
   manifestaciones clínicas, 180  
   tratamiento, 182, 184  
 Hemoglobina glucosilada, 732  
 Hemoglobina, valores normales, 28  
 Hemoglobinopatía C, 60  
 Hemorragia,  
   cerebral, 421  
   digestiva, 311, 346  
   subaracnoidea, 422  
 Heparinas,  
   bajo peso molecular, 1674  
   dosis, 1675  
   indicaciones, 1675  
   no fraccionada, 1672  
   dosis, 1672  
 Hepatitis,  
   alcohólica, 222  
   autoinmune, 220  
   tóxica, 221  
   viral, 213  
   viral A, 213

- Hepatitis viral B, 214  
 anictérica, 216  
 crónica, 217  
 embarazo, 288  
 estados, 216  
 farmacoterapia, 228  
 formas clínicas, 217  
 fulminante, 218  
 inmunización pasiva, 225  
 patogenia, 215  
 prevención, 223  
 sintomática, 217  
 tratamiento, 223, 225  
 vacunas, 224
- Hepatitis viral C, 219  
 tratamiento, 230
- Hepatitis viral Delta, 220
- Hepatopatías en el embarazo, 281
- Hernia discal, 1361
- Hernia hiatal, 298
- Herpes genital, 998
- Herpes zoster, 1031
- Hidralazina, 1517
- Hidrocefalia normotensiva, 512494
- Hidroxiurea, 100
- Hierro  
 absorción, 31  
 dextrano, 38  
 homeostasis, 30
- Higado,  
 atrofia aguda amarilla, 218  
 graso agudo del embarazo, 287  
 neoplasias, 790
- Hiperaldosteronismo, primario, 647, 653
- Hiperandrogenismo, 647
- Hipercalcemia, tratamiento, 635
- Hipercalciuria idiopática, 1244
- Hiperclistinuria, 1245
- Hipercoagulabilidad, estados, 1397  
 clasificación, 1399  
 patogenia, 1398  
 secundarios, 1407  
 tratamiento, 1408
- Hipercolesterolemia familiar, 687
- Hpercortisolismo, 646
- Hiperemesis gravídica, 282
- Hiperfunción corticosuprarrenal, 645  
 algoritmo, 649, 650  
 diagnóstico, 647  
 manifestaciones clínicas, 646  
 tratamiento, 651
- Hiperkalemia, 1220
- Hiperlipidemia familiar (IIb), 688
- Hiperlipidemia,  
 tipo III, 689  
 tipo IV, 689  
 tipo V, 689
- Hiperoxaluria, 1244
- Hiperparatiroidismo, 631  
 cirugía, 636  
 diagnóstico, 632  
 manifestaciones clínicas, 632  
 secundario, 637  
 terciario, 637  
 tratamiento, 634
- Hiperplasia adrenal congénita, 660, 751
- Hiperprolactinemia, 757, 760
- Hipertensión arterial, 1495  
 clasificación, 1498  
 crisis hipertensiva, 1500  
 diagnóstico, 1497  
 diuréticos, 1504  
 emergencias, 1500  
 etiología, 1496  
 farmacoterapia, 1504  
 laboratorio, 1501  
 maligna, 1500  
 modalidades, 1499  
 monitorización ambulatoria, 1499  
 resistente, 1507  
 retinopatía, 1502  
 tratamiento no farmacológico, 1503
- Hipertensión arterial pulmonar, 1697
- Hipertensión portal, 234
- Hipertiroidismo, estados, 587
- Hipertiroidismo, 587  
 anestesia, 599  
 apático, 596  
 embarazo, 596  
 neonatal, 596  
 otros, 597  
 subclínico, 597  
 tiroiditis, 595  
 tratamiento, 590
- Hipertrigliceridemia familiar, 689
- Hiperuricemia, 1387  
 asintomática, 1388  
 causas, 1388  
 diagnóstico, 1389  
 enfermedad renal, 1391  
 tratamiento, 1392
- Hiperuricosuria, 1245
- Hipoaldosteronismo, 662
- Hipocitraturia, 1245
- Hipoglicemiantes orales, 720
- Hipogonadismo en el varón, 771  
 diagnóstico, 775  
 hipogonadotrópico, 773  
 manifestaciones clínicas, 774  
 primario, 772  
 secundario, 773  
 tratamiento, 775
- Hipomaníacos, episodios, 504
- Hipoparatiroidismo, 639

- diagnóstico, 640
  - farmacoterapia, 641
  - manifestaciones clínicas, 640
  - tratamiento, 641
  - Hipotiroidismo, 601
    - adulto, 605
    - coma, 608
    - diagnóstico, 602
    - embarazo, 606
    - infantil, 604
    - manifestaciones clínicas, 601
    - neonatal, 603
    - periférico, 607
    - primario, 603
    - secundario, 607
    - subclínico, 606
    - terciario, 607
    - tratamiento, 608
  - Hirsutismo, 762
  - Histoplasmosis, 967
    - formas clínicas, 967
    - profilaxis, 971
    - tratamiento, 970
  - Homocisteinemia, 1407
  - Hormonal, terapia sustitutiva, 767
  - Hymenolepis nana*, 1057
- I**
- Ictericia obstructiva, 257
  - Idraparinux, 1676
  - Imatinib, 100
  - Impétigo, 835, 836, 1183
  - Indobufeno, 1668
  - Índice tobillo-brazo, 1652
  - Infarto del miocardio, 1525
    - angiografía coronaria, 1530
    - arritmias, 1538
    - cardioversión, 1538
    - clasificación, 1526
    - diagnóstico, 1526
    - ecocardiograma, 1529
    - electrocardiograma en reposo, 1526
    - enzimas, 1527
    - intervención coronaria percutánea, 1536
    - manifestaciones clínicas, 1525
    - marcapaso, 1539, 1613
    - medidas post-infarto, 1539
    - prevención, 1532
    - prueba de esfuerzo, 1528
    - puentes aortocoronarios, 1537
    - radiografía de tórax, 1530
    - radionúclidos, 1529
    - tratamiento, 1530
    - trombolíticos, 1535
  - Infecciones,
    - anaerobios, 847
      - manifestaciones clínicas, 848
      - orientación, 850
      - tratamiento, 860
    - estafilococos, 821
      - choque tóxico, 827
      - diagnóstico, 827
      - manifestaciones clínicas, 825
      - patogenia, 822, 823
      - portador, 829
      - tratamiento, 827
    - estreptococos, 831
      - agalactiae, 833, 839
      - anaerobios, 839
      - artritis reactiva, 837
      - cepas nefritogénicas, 832
      - clasificación, 831
      - choque tóxico, 837
      - diagnóstico, 833
      - faringoamigdalitis, 834
      - invasivo, 837
      - manifestaciones clínicas, 834
      - piel, 835, 1183
      - pneumoniae, 839
      - pyogenes, 832
      - tratamiento, 834
      - viridans, 839, 1581
    - pseudomonas, 841
      - diagnóstico, 843
      - manifestaciones clínicas, 842
      - tratamiento, 843
    - urinaria, 873
      - diagnóstico, 877
      - imágenes, 879
      - manifestaciones clínicas, 875
      - microorganismos, 874
      - patogenia, 874
      - predisponentes, 873
      - tracto urinario superior, 876
      - tratamiento, 808, 1084
      - urocultivo, 878
  - Infliximab, 367, 1284
  - Influenza, 1020
    - neumonía, 1022
    - tratamiento, 1022
    - vacuna, 1023
  - Inhibidores de:
    - acetilcolinesterasa, 497
    - bomba de protones, 309
    - COMT, 453
    - DPP-4, 723
    - enzima convertidora de angiotensina, 1515
    - factor X, 1676
    - farnesiltransferasa, 203
    - fosfodiesterasa-4, 1443
    - fosfodiesterasa-5, 740

- HDAC, 138  
 HMG-CoA reductasa, 695  
 interleuquina 1, 1394  
 kinasas, 120  
 lipasas, 680  
 metiltransferasa, 203  
 monoaminooxidasa, 512  
 proteasas, 1011  
 recaptación de serotonina, 510  
 receptores AT1, 1516  
 receptores de las glicoproteínas IIB/IIIa, 1670  
 transcriptasa reversa, 1011  
 trombina, directos, 1675, 1683  
 Inmunostimulantes, 1444  
 Insuficiencia cardíaca, 1549  
   aguda, 1550  
   causas, 1552  
   crónica, 1550  
   diagnóstico, criterios, 1556  
   diastólica, 1552  
   embarazo, 1704  
   estadios, 1551, 1555  
   farmacoterapia, 1560  
   fisiopatología, 1550  
   hipertensión arterial, 1552  
   manifestaciones clínicas, 11554  
   resincronización cardíaca, 1561  
   tratamiento, 1557  
 Insuficiencia coronaria, 1521  
   manifestaciones clínicas, 1523  
 Insuficiencia pancreática crónica, 325  
 Insuficiencia renal aguda, 1203  
   diagnóstico, 11208  
   etiología, 1205  
   fases, 1207  
   índices urinarios, 1210  
   manifestaciones clínicas, 1206  
   medidas preventivas, 1212  
   tratamiento, 1212, 1213  
 Insuficiencia suprarrenal, 655  
   aguda, 661, 663  
   congénita, 660  
   crónica, 656, 659, 663  
   tratamiento, 662  
   yatrogénica, 664  
 Insulina (s), 725  
   análogos, 728  
   acción rápida, 727  
   alba, fenómeno, 728  
   alergia, 729  
   bomba de infusión, 721  
   intermedia, 728  
   larga duración, 728  
   lispro, 727  
   régimenes, 729  
   regular, 727  
   Somogyi, efecto, 729  
 Interferón 2b, 225  
 Intolerancia a la glucosa, 705  
 Intervención coronaria percutánea, 1536  
 Iodo, 131  
   adenoma tóxico, 595  
   bocio difuso tóxico, 593  
   bocio multinodular, 594  
   carcinoma tiroideo, 624  
 Isotretinoína, 1145  
 Isoxazolil-penicilinas, 828  
 Ivabradina, 1559  
 Ivermectina, 1053, 1153
- ## L
- Lacosamida, 401  
 Lactulosa, 341  
 Lamivudina, 226  
 Lamotrigina, 400  
 Larva migratoria cutánea, 789, 1154  
 Lasofloxacina, 1336  
 Laxantes, 340  
 Legionella pneumophila, neumonía, 1485  
 Leishmaniasis tegumentaria, 1133  
   diagnóstico, 1137  
   manifestaciones clínicas, 1134  
   tratamiento, 1138  
 Leishmaniasis visceral (Kala-Azar), 945  
   diagnóstico, 947  
   manifestaciones clínicas, 946  
   tratamiento, 948  
 Lenalidomida, 137, 202  
 Lepirudina, 1676  
 Lepra, 909  
   complicaciones, 916  
   diagnóstico, 917  
   lepromina, 918  
   manifestaciones clínicas, 910  
   tratamiento, 918  
 Leptospirosis, 891  
   diagnóstico, 892  
   manifestaciones clínicas, 891  
   tratamiento, 893  
 Leucemias agudas, 73  
   clasificación, 76  
   FAB, 76  
   OMS, 77  
   criterios,  
     citogenéticos, 80  
     citoquímicos, 77  
     inmunofenotipo, 78  
     molecular, 82  
     morfológico, 76  
     paraclínicos, 83  
   diagnóstico, 75

- manifestaciones clínicas, 74
  - pronóstico, 83
  - tratamiento, 85
    - LLA, 87
    - LMA, 88
    - LMA M3, 90
    - trasplante, 91
  - pronóstico, 83
  - tratamiento, 85, 87, 88, 90
  - Leucemia linfocítica crónica, 109
    - diagnóstico, 111
    - manifestaciones clínicas, 110
    - pronóstico, 113
    - tratamiento, 116
  - Leucemia mieloide crónica, 93
    - crisis blástica, 96
    - diagnóstico, 96
    - manifestaciones clínicas, 96
    - pronóstico, 98
    - respuesta, 105
    - trasplante, 103
    - tratamiento, 99
  - Levetiracetam, 401
  - Levamisol, 1052
  - Levodopa, 452
  - Levosimendán, 816
  - Levotiroxina, 614
  - Lidocaína, 1538
  - Lindano, 1152
  - Linezolid, 1100
  - Linfogranuloma venéreo, 996
  - Linfoma de Hodgkin, 143
    - clasificación, 146
    - diagnóstico, 147
    - estadios, 145
    - manifestaciones clínicas, 144
    - pronóstico, 148
    - tratamiento, 148
  - Linfoma no Hodgkin, 153
    - clasificación, 156
    - diagnóstico, 161
    - manifestaciones clínicas, 158
    - pronóstico, 162
    - tratamiento, 163
  - Lipemia retiniana, 690
  - Líquido ascítico, 248
  - Lispro, 727
  - Litiasis biliar, 255
    - cirugía, 260
    - diagnóstico, 258
    - manifestaciones clínicas, 256
    - tratamiento, 259
  - Litiasis renal, 1243
    - alteraciones metabólicas, 1244
    - diagnóstico, 1247
    - dieta, 1250
    - embarazo, 1252
    - estrúvita, 1246
    - farmacoterapia, 1251
    - hipercalciuria idiopática, 1244
    - hipercistinuria, 1245
    - hiperoxaluria, 1244
    - hipocitraturia, 1245
    - hiperuricosuria, 1245
    - intervención, 1252
    - manifestaciones clínicas, 1246
    - tratamiento, 1250
  - Litio, indicaciones, 512
  - Litotripsia extracorpórea, 1252
  - Lorcaserina, 681
  - Lumbalgias puras, 1360
  - Lumbociática y ciáticas, 1361
  - Lupus eritematoso sistémico, 1289
    - anticuerpos antifosfolípido, 1300
    - articular, 1300
    - cardíaca, 1295
    - cráteros
      - actividad, 1302
      - clínicos, 1305
      - inmunológicos, 1301
    - cutánea, 1298
    - diagnóstico, 1304
    - educación, 1307
    - embarazo, 1309
    - farmacoterapia, 1307
    - manifestaciones clínicas, 1291
    - neonatal, 1421
    - neuro-psiquiátrica, 1294
    - otras complicaciones
      - por medicamentos, 1290
      - pulmonar, 1296
      - renal, 1292
    - tratamiento, 1307, 1422
    - trombocitopenia, 1297
- ## M
- Macroglobulinemia de Waldenström, 132
  - Macrólidos, 1089
    - indicaciones, 1090
    - propiedades farmacológicas, 1089
  - Maduromicetomas, 1178
    - diagnóstico, 1178
    - tratamiento, 1180
  - Malaria, 923
    - diagnóstico, 925
    - embarazo, 928
    - manifestaciones clínicas, 924
    - quimioprofilaxis, 931
    - tratamiento, 926
    - vacunas, 932
  - Maníacos, episodios, 503

- Marcapaso, indicaciones, 1539, 1613  
Mebendazol, 1051  
Mediastinoscopia, 1457  
Meglitinidas, 722  
Melfalán, 135  
Memantina, 498  
Meningitis infecciosa, 861  
    diagnóstico, 864  
    líquido cefalorraquídeo, 865  
    manifestaciones clínicas, 862  
    tratamiento, 867  
Menopausia, 765  
    diagnóstico, 767  
    manifestaciones clínicas, 766  
    tratamiento, 767  
6-mercaptopurinas, 366  
Mesalamina, 365  
Metildopa, 1510  
Metilxantinas, 1443  
Metimazol, 591  
Metirapona, prueba, 653  
Metotrexato, 1163  
Metrifonato, 498  
Metronidazol, 851  
Miastenia grave, 427  
    crisis,  
        colinérgica, 434  
        miasténica, 433  
    diagnóstico, 429  
    manifestaciones clínicas, 428  
    pruebas, 430  
    timectomía, 432  
    tratamiento, 431  
Mictoma, 1177  
    diagnóstico, 1178  
Micofenolato de mofetilo, 432, 1294  
Micosis profundas, 965  
Micosis superficiales, 1167  
    diagnóstico, 1168  
    formas clínicas, 1168  
Mielinólisis pontina central, 466  
Mielodisplasia, 191  
Mieloma múltiple, 123  
    clasificación internacional, 131  
    diagnóstico, 125  
    diagnóstico diferencial, 132  
    estadios, 130  
    manifestaciones clínicas, 124  
    respuesta, 139  
    tratamiento, 133, 135  
    trasplante, 138  
Migraña, 375  
    criterios, 376  
    profilaxis, 380  
    tratamiento, 377, 379  
Miltefosina, 950  
Minoxidil, 1518  
Miocardiopatía (s), 1707  
    alcohólica, 468, 1721  
    antineoplásicas, 1722  
    clasificación, 1707  
    chagásica, 1543  
    dilatada, 1709, 1710  
    displasia arritmogénica, 1720  
    estrés, 1721  
    hipertrófica, 1717  
    imagenología, 1711  
    miocarditis, 1709  
    periparto, 1721  
    restrictiva, 1714  
    sarcoidosis, 1715  
    secundaria, 1708  
    tratamiento, 1713  
Miopatía  
    alcohólica, 467  
    cuerpos de inclusión, 1321  
    inflamatoria, 1321  
        diagnóstico, 1324  
        tratamiento, 1326  
Mirtazapina, 511  
Misoprostol, 309  
Mitotane, 652  
Mitramicina, 635  
Mobitz tipo II, 1610  
Molusco contagioso, 1000  
Mononucleosis infecciosa, 1039  
    citomegalovirus, 1035  
    diagnóstico, 1040  
    manifestaciones clínicas, 1039  
    tratamiento, 1042  
Montelukast, 1432  
Mycoplasma pneumoniae, neumonía, 1483
- ## N
- Naltrexona, 477  
Necatoriasis (uncinariasis), 1055  
Necrosis tubular aguda, 1204  
Nefazodona, 511  
Nefritis intersticial, 1255  
    causas, 1256  
    diagnóstico, 1258  
    etiopatogenia, 1255  
    manifestaciones clínicas, 1257  
    tratamiento, 1258  
Nefropatía diabética, 714  
Nefropatías en el embarazo, 1265  
    convulsiones, 1269  
    diagnóstico, 1268  
    hipertensión arterial, 1266  
    tratamiento, 1269  
Nefropatías glomerulares, 1191

- causas, 1194  
 diagnóstico, 1196  
 inmunoglobulina A, 1196  
 manifestaciones clínicas, 1195  
 mecanismos, 1192  
 postestreptocócica, 1195  
 tratamiento, 1198
- Nemátodos intestinales, 1045
- Neomicina, 1078
- Netilmicina, 1078
- Neumonías, 1479
  - adquirida en la comunidad, 1487
  - anaerobios, 1482
  - Coxiella burnetti, 1485
  - Chlamydia pneumoniae, 1484
  - Chlamydia psittaci, 1484
  - criterios de gravedad, 1488
  - diagnóstico, 1480
  - fiebre Q, 1485
  - gramnegativos, 1483
  - Klebsiella pneumoniae, 1482
  - Haemophilus influenzae, 1482
  - Legionella pneumophila, 1485
  - manifestaciones clínicas, 1479
  - Mycoplasma pneumoniae, 1483
  - nosocomial, 1492
  - Staphylococcus aureus, 1482
  - Streptococcus pneumoniae, 1481
  - tratamiento, 1486, 1490, 1492
  - virales, 1486
- Neurastenia, 537
- Neurocisticercosis, 1058
  - diagnóstico, 1059
  - tratamiento, 1060
- Neuropatía diabética, 716, 739
- Neutropenia, 795
  - diagnóstico, 797
  - manifestaciones clínicas, 796
  - tratamiento, 798
- Niclosamida, 1052
- Nifurtimox, 1546
- Nilotinib, 101
- Nitazoxanida, 1047
- Nitratos, 1534
- Nitroglicerina, 816
- Nitroimidazoles, 1047
- Nitroprusiato de sodio, 1518
- Nódulos,
  - reumatoides, 1276
  - subcutáneos, 1568
  - tiroideo no tóxico, 627
- Norepinefrina, 816 mas
- O**
- Obesidad, 673
  - circunferencia abdominal, 676
  - cirugía, 682
  - consecuencias, 676
  - contextura corporal, 675
  - índice de masa corporal, 674
  - índice de obesidad, 674
  - farmacoterapia, 680
  - manifestaciones clínicas, 676
  - tratamiento, 678
- Olanzapina, 527
- Olecraneana, bursitis, 1371
- Olsalazina, 365
- Omalizumab, 1432
- Omega 3, 699
- Onicomicosis, 1175
- Orina, examen, 1211
- Orlistat, 680
- Osteomielitis, S. Aureus, 826, 1359
- Osteoporosis, 1329
  - diagnóstico, 1331
  - hombre, 1339
  - manifestaciones clínicas, 1330
  - predisponentes, 1330
  - prevención, 1333
  - tratamiento, 1333
- Otomicosis, 1175
- Ovario,
  - involución prematura, 755
  - poliquístico, 757, 761
  - tumores, 756
- Oxamniquina, 959
- Oxcarbazepina, 399
- Oximetazona, 68
- Oxiuriasis, 1054
- P**
- Pancreatitis aguda, 263
  - cirugía, 272
  - clasificación, 265
  - complicaciones, 268
  - diagnóstico, 266
  - manifestaciones clínicas, 266
  - pronóstico, 268
  - tratamiento, 269
- Pánico, trastorno, 378
- Papiloma humano, virus, 1001
- Paracentesis, 248, 252
- Paracoccidiodomicosis, 971
  - tratamiento, 973
- Paromomicina, 950, 1947
- Parasitosis intestinal, 1046
- Paratiroides glándulas, enfermedades, 631
- Paratiroides, hormona peptídica, 1337
- Parkinsonismo secundario, 448
- Parotiditis aguda, 773, 1023

- Paroxetina, 510  
Pediculosis, 1153  
Pegloticasa, 1393  
Pelagra, 467  
Penicilinas, 854  
Penicilinas antipseudomónicas, 844  
Pentamidina, 951  
Pentoxifilina, 1659,1671  
Peramivir, 1023  
Pericarditis, 1617  
    aguda, 1617  
    autoinmune, 1623  
    constrictiva crónica, 1618  
    diagnóstico, 1619  
    diálisis, relacionada,1622  
    fiebre reumática, 1621  
    idiopática, 1620  
    infarto cardíaco, 1622  
    lúpica, 1296, 1623  
    manifestaciones clínicas, 1617  
    micótica, 1623  
    mixedematosa, 1623  
    neoplasias, 1623  
    piógena, 11620  
    taponamiento cardíaco, 11619  
    traumática, 1623  
    tuberculosa, 1621  
    urémica, 1622  
    viral, 1620  
Peritonitis espontánea, 247  
Permetrina, 1153  
Pie de Madura, 1177  
Pie diabético, 712, 737  
Pielonefritis aguda, 875  
Pielonefritis crónica, 1261  
    diagnóstico, 1262  
    manifestaciones clínicas, 1261  
    tratamiento, 1263  
Piodermitis, 860  
Pinaverium, 335  
Piperacilina, 844  
Piperazina, 1051  
Piperonilo, 1152  
Pirantel, pamoato, 1051  
Piribedil, 453  
Pirimetamina, 939  
Piruvatoquinasa, déficit, 63  
Pirvinio, pamoato, 1052  
Pitiriasis versicolor, 1173  
Plaquetas, concentrado, 209  
Plasma fresco congelado, 210  
Pletismografía de impedancia, 1630  
Pleurodosis, 1463, 1475  
Poliangitis microscópica, 1350  
Poliarteritis nudosa, 1348  
Polimialgia reumática, 1348  
Polimiositis, 1321, 1323  
Polineuropatía  
    alcohólica, 465  
    diabética, 716, 739  
Ponatinib, 102  
Pneumocystis jirovesii, neumonía, 1084  
Pramipexol, 453  
Prasugrel, 1669  
Praziquantel, 959, 1052  
Prazosin, 1511  
Preeclampsia-eclampsia, 282, 1265  
    tratamiento, 283  
Primidona, 399  
Probenecid, 1393  
Progéstágenos, 769  
Propafenona, 1600  
Prostatitis, 995, 1084  
Proteína C, deficiencia, 1400  
Proteína S, deficiencia, 1401  
Protrombina G20210A, mutación, 1402  
Pro-uroquinasa, 1686  
Pruebas,  
    ACTH, 657  
    aliento, 304  
    claudicación de los miembros inferiores, 1652  
    esfuerzo, 1528  
    índice tobillo-brazo, 1652  
    metirapona, 658  
    progestacional, 753  
    tolerancia a la glucosa oral, 707  
    VDRL, 989  
Pseudomonas, infecciones, 841  
Psicosis de Korsakoff, 465  
Psitacosis, 1484  
Psoriasis, 1157  
    diagnóstico, 1160  
    formas clínicas, 1158  
    tratamiento, 1160  
Puentes aortocoronarios, 1537  
Pulmón, cáncer, 1449  
    cirugía, 1458  
    clasificación, 1450  
    estadios, 1454  
    diagnóstico, 1455  
    histopatología, 1450  
    manifestaciones clínicas, 1451  
    manifestaciones endocrinas, 1453  
    medidas paliativas, 1463  
    metástasis, 1455  
    patogenia, 1449  
    quimioterapia, 1461  
    síndromes paraneoplásicos, 1453  
    radiación profiláctica, 1463  
    radioterapia, 1460  
    tratamiento, 1458  
Punción lumbar, 864  
Púrpura de Henoch-Schönlein, 1352  
Púrpura trombocitopénica inmune, 167

diagnóstico, 170  
 manifestaciones clínicas, 169  
 respuesta al tratamiento, 174  
 tratamiento, 171

## Q

Queratolíticos, 1161  
 Quetiapina, 526  
 Quilomicronemia familiar, 687  
 Quinolonas, 1093  
   efectos colaterales, 1094  
   indicaciones, 1094  
   propiedades farmacológicas, 1093

## R

Raloxifeno, 1336  
 Ranson, criterios, 268  
 Raynaud, fenómeno, 1314  
 Reacción de Jarisch-Herxheimer, 991  
 Reflujo gastroesofágico, 296  
 Renal, carcinoma, 790  
 Repaglinida, 722  
 Resinas fijadoras de ácidos biliares, 699  
 Resincronización cardíaca, 1561  
 Retaplasa, 1687  
 Reticulocitario, índice, 51  
 Retinoiodes, 1162  
 Retinopatía  
   diabética, 713, 738  
   hipertensiva, 1502  
 Reumatismo de tejidos blandos, 1367  
   listado, 1369  
 Reumatológicas, emergencias, 1413  
 Rivabirina, 227  
 Rifampicina, 919  
 Risperidona, 527  
 Rituximab, 62  
 Rivaroxabán, 1684  
 Rivastigmina, 497  
 Roflumilast, 1443  
 Romiplostin, 173  
 Rosácea, 1143, 1146  
 Rubéola, 1027  
   vacuna, 1029

## S

Sales (de)  
   calcio, 641, 1338  
   ferrosas, 37  
 Sangre completa, 208  
 Sarampión, 1025

vacuna, 1027  
 Sarna, 1149  
 Saxagliptina, 725  
 Selegilina, 453  
 Shunt  
   peritoneo-venoso, 253  
   portocavo, 253  
 SIDA, 1005  
   antirretrovirales, 1011  
   complejo de demencia, 495  
   diagnóstico, 1009  
   embarazo, 1013  
   enfermedades oportunistas, 1007  
   estadios, 1007  
   manifestaciones clínicas, 1006  
   prevención, 1012  
   tratamiento, 1010  
 Sífilis, 985  
   cardiovascular, 988  
   diagnóstico, 989  
   embarazo, 988  
   fases, 986  
   gomatosa, 988  
   latente, 987  
   meningovascular, 988  
   neurosífilis, 987  
   primaria, 986  
   secundarismo, 986  
   terciaria, 987  
   tratamiento, 990  
 Sildenafil, 740  
 Simpaticolíticos, 1505, 1510  
 Síndrome,  
   abstinencia alcohólica, 461, 472  
   activación macrofágica, 1422  
   adrenogenital, 664  
   anémico, 27  
   anserino, 1373  
   anticuerpos antifosfolípidos, 1403  
   antifosfolípido catastrófico, 1413  
     manifestaciones clínicas, 1414  
     tratamiento, 1415  
   anti-Ro, 1421  
   Asherman, 754  
   Behçet, 1353  
   Bernard-Horner, 1452  
   Brugada, 1720  
   climatérico, 765  
   cola de caballo, 1362  
   Churg-Strauss, 1351  
   Cogan, 1346  
   Cushing, 647  
   dependencia alcohólica, 471  
   depresivo, 501  
   diarreico, 315  
   doloroso,  
     miofascial, 1376

- regional complejo, 1375  
 Eaton-Lambert, 1453  
 endocrinos, 1453  
 engavetamiento (locked-in), 411  
 eutiroides enfermo, 606  
 fatiga crónica, 1377  
 feminización testicular, 750  
 fetal alcohólico, 469  
 Hakim-Adams, 494  
 HELLP, 284  
 hepato-renal, 236  
 hiperosmolar, 711, 736  
 inmunodeficiencia adquirida, 1005  
 intestino irritable, 331
  - diagnóstico (Roma III), 332
  - manifestaciones clínicas, 331
  - tratamiento, 334
 Kallmann, 752, 774  
 Klinefelter, 773  
 Klippel-Feil, 751  
 Lemierre, 849  
 malabsorción intestinal, 325  
 mielodisplásico, 191
  - clasificación, 193
  - diagnóstico, 197
  - estudios citogenéticos, 200
  - hallazgos morfológicos, 198
  - médula ósea, 198
  - mielodisplásico/mieloproliferativo, 196
  - pronóstico, 196
  - trasplante, 204
  - tratamiento, 200
 nefrótico, 1235
  - diagnóstico, 1239
  - manifestaciones clínicas, 1236
  - tratamiento, 1239
 neuroléptico maligno, 525  
 nodo sinusal enfermo, 1592  
 ovario,
  - poliquístico, 750
  - resistente, 750
 Pancoast, 1452  
 parkinsoniano, 445  
 piel escaldada, 826  
 pinzamiento subacromial, 1372  
 POEMS, 133  
 pulmón-riñón, 1416
  - diagnóstico, 1417
  - tratamiento, 1418
 preeclampsia-eclampsia, 282  
 quilomicronemia familiar, 687  
 Ramsay-Hunt, 1033  
 Reiter, 826  
 resistencia a la insulina, 714  
 Rokitansky, 751  
 Sharp, 1311  
 Sheehan, 755  
 shock tóxico, 827, 837  
 Sjögren, 1277  
 torácico agudo, 58  
 trocantérico, 1372  
 túnel
  - carpo, 1374
  - crural, 1375
  - Guyon, 1375
  - tarso, 1375
 Turner, 749  
 urémico hemolítico, 285  
 vasculítico, 1343  
 vena cava superior, 1452  
 Wallenberg, 410  
 Weber, 409  
 Wernicke-korsakoff, 465  
 Zieve, 462  
 Sitagliptina, 725  
 Somatización, 544  
 Streptococcus viridans, 1581  
 Subsalicilato de bismuto, 309  
 Sucralfato, 309  
 Sulfasalazina, 364  
 Sulfato de magnesio, 283, 1430  
 Sulfinpirazona, 1393  
 Sulfonilureas, 721  
 Sumatriptano, 378  
 Suprarrenal, carcinoma, 652  
 Supraventricular, latidos prematuros, 1593
- T**
- Tadalafil, 741  
 Tako-Tsubo, 1721  
 Talalgia plantar, 1373  
 Talasemias, 54
  - alfa, 54
  - beta, 55
  - tratamiento, 56
 Talidomida, 136  
 Taponamiento cardíaco, 1619  
 Taquicardia,
  - auricular, 1604
  - paroxística supraventricular, 1594
  - sinusal, 1590
  - ventricular, 1607
 Taquicardiomiopatía, 1605  
 Teicoplanina, 1098  
 Telbivudina, 226  
 Temblor (es), 437, 461
  - acción, 438
  - alcohólico, 465
  - endocrinopatías, 441
  - esencial, 438
  - intencional, 438, 440

- intoxicaciones, 441
  - neuropatía periférica, 442
  - postural, 438
  - reposo (parkinsoniano), 438, 440
  - Tendinopatía,
    - bicipital, 1372
    - De Quervain, 1370
    - manguito de los rotadores, 1372
  - Teniasis, 1057
  - Tenofovir, 227
  - Teofilinas, 1431
  - Terapia,
    - antimicrobiana, 1089
    - antitrombótica, 1665
    - biológica, 1164
    - hormonal sustitutiva, 767
  - Teriparatida, 1337
  - Testosterona, 777
  - Tetraciclinas, 1097
    - indicaciones, 1081
    - propiedades farmacológicas, 1096
  - Tiabendazol, 1051
  - Tiazidas, 1508
  - Tiazolidinedionas, 722
  - Tibolona, 1336
  - Ticagrelor, 1669
  - Ticlopidina, 1668
  - Tienopiridinas, 1668
  - Tigeciclina, 1099
  - Tiñas, 1168
    - barba, 1172
    - circinada, 1170
    - crural, 1171
    - cuero cabelludo, 1171
    - pies, 1170
    - uñas, 1168
    - versicolor, 1173
  - Tirofiban, 1671
  - Tiroides, carcinoma, 623
    - células de Hürthle, 626
    - folicular, 625
    - indiferenciado, 626
    - linfomas, 626
    - medular, 625
    - papilar, 623
  - Tiroides nódulos no tóxicos, 627
  - Tiroiditis (de), 617
    - aguda, 617
    - De Quervain, 618
    - Hashimoto, 620
    - hipertiroidismo, 595
    - linfocítica silenciosa, 619
    - postpartum, 619
    - Riedel, 621
  - Tirototoxicosis, crisis, 597
  - Tobramicina, 1078
  - Tofos extraarticulares, 1391
  - cirugía, 1394
  - Toracocentesis, 1471
  - Topiramato, 400, 681
  - Tormenta tiroidea, 597
  - Toxoplasmosis, 935
    - cerebral, 936, 1086
    - congénita, 936, 940
    - diagnóstico, 937
    - inmunosuprimidos, 936, 941
    - manifestaciones clínicas, 936
    - ocular, 937, 941
    - prevención, 942
    - tratamiento, 939
  - Transfusión, terapia, 207
  - Trastorno (s),
    - ansiedad, 531
    - angustia, 533
    - clasificación, 532
    - fóbica, 534
    - generalizada, 533
    - pánico, 537
    - tratamiento, 538
  - bipolar, 506
  - ciclotímico, 506
  - conversión, 546, 558,
  - despersonalización, 557
  - dismórfico corporal, 548
  - disociativo, 553
    - clasificación, 554
    - tratamiento, 559
  - distímico, 505
  - dolor somatomorfo, 549
  - esquizofrénicos, 515
    - criterios diagnósticos, 517
    - manifestaciones clínicas, 516
  - esquizofreniforme, 523
  - estrés postraumático, 536
  - estupor disociativo, 558
  - hipocondríaco, 547
  - hipomaníaco, 504
  - identidad disociativo, 556
  - lenguaje, 519
  - maníaco, 503
  - mixto, ansioso depresivo, 536
  - neuróticos, clasificación, 532
  - obsesivo compulsivo, 535
  - pensamiento, 518
  - percepción, 518
  - somatización, 544
  - somatomorfo, 541
    - clasificación, 544
    - diagnóstico, 542
    - inventario de salud, 543
    - manifestaciones clínicas, 542
    - tratamiento, 575
    - trance y posición, 558
- Trasudado, 249

- Trazodona, 511  
Triamtereno, 1509  
Tricocefalosis, 1054  
Tricomoniasis, 1000  
Triflusal, 1668  
Trimebutina, 335  
Trihexifenidil, 454  
Trimetoprim-sulfametoxazol, 1081  
    indicaciones, 1083  
    propiedades farmacológicas, 1081  
    toxicidad, 1082  
Tripanosomiasis, 1541  
Triptanes, 378  
Trombectomías, 1633, 1645  
Tromboembolismo pulmonar, 1637  
    diagnóstico, 1639  
    manifestaciones clínicas, 1638  
    predicción, 1639  
    tratamiento, 1644  
    tromboendarterectomía pulmonar, 1645  
Trombolíticos, 1684  
    contraindicaciones, 1685  
    embolia pulmonar, 1689  
    ictus isquémico agudo, 1687  
    infarto del miocardio, 1686  
    trombosis arterial periférica, 1659  
    trombosis venosa profunda, 1688  
Trombosis arterial aguda, 1656  
Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, 1625  
    complicaciones, 1628  
    diagnóstico, 1627, 1629  
    eco-Doppler, 1629  
    etiopatogenia, 1626  
    factores predisponentes, 1626  
    farmacoterapia, 1634  
    flebografía,  
        contraste, 1631  
        isotópica, 1632  
    manifestaciones clínicas, 1626  
    pletismografía de impedancia, 1630  
    prevención, 1633  
    tratamiento, 1632  
    trombectomía, 1633  
    trombolíticos, 1632  
    venografía, 1630  
Tuberculosis, 895  
    articular, 898  
    diagnóstico, 901  
    diseminada, 900  
    embarazo, 905  
    espondilitis, 898  
    ganglionar, 897  
    gastrointestinal, 899  
    genital, 899  
    manifestaciones clínicas, 896  
    meníngea, 900  
    miliar, 900  
    ósea, 898  
    pericarditis, 900  
    peritoneal, 899  
    pleural, 897  
    prueba cutánea, 902  
    pulmonar, 897  
    quimioprofilaxis, 907  
    reinfección, 896  
    renal, 898  
    SIDA, 905  
    tratamiento, 902
- ## U
- Úlcera,  
    duodenal, 305  
        cirugía, 312  
        diagnóstico, 305  
        dieta, 310  
        manifestaciones clínicas, 305  
        tratamiento, 306  
    estrés, Curling/Cushing, 302  
    gástrica, 303  
        cirugía, 312  
        diagnóstico, 303  
        manifestaciones clínicas, 303  
    péptica, 301  
        tratamiento, 306, 311  
Ultrasonido duplex-modo B, 1629  
Uretris gonocócica, 992, 1084  
Uretris no gonocócica, 994  
Urocultivo, 878  
Uroquinasa, 1686
- ## V
- Vacuna anti-influenza, 1023  
Vaginosis bacteriana, 1000  
Valaciclovir, 1034  
Valganciclovir, 1036  
Valvulopatías en el embarazo, 1701  
Vancomicina, 1098  
Varicela, 1029  
    tratamiento, 1030  
    vacuna, 1031  
Várices esofágicas, 234  
Vardenafil, 740  
Vasculitis, 1343  
    clasificación, 1344  
    complejos inmunes, 1343  
    crioglobulinémica idiopática, 1346  
    IgA, 1352

órgano específica, 1346  
patogenia, 1343  
sistema nervioso central, 1419  
urticariana hipocomplementémica, 1346  
Vasodilatadores,  
hipertensión arterial, 1517  
insuficiencia cardíaca, 1559  
Vasopresores, 812, 815  
Vejiga neurogénica, 741  
Vena cava inferior, interrupción (filtro), 1633  
Venlafaxina, 511  
Venografía, 1630  
TC, RM, isótopos, contraste yodado, 1631, 1632  
Ventriculares, latidos prematuros, 1606  
Vías biliares,  
radiología, 259  
ultrasonido, 258  
Vigabatrina, 401  
Vildagliptina, 725  
Virilizantes, tumores, 752  
Virus del papiloma humano, 1008  
Vitamina B12  
déficit, 40  
manifestaciones clínicas, 43  
metabolismo, 40  
tratamiento, 46  
Vitamina D, 642, 1337  
Vulvovaginitis, 999, 1174

## W

Warfarina sódica, 1676  
cirugía, 1680  
guía práctica, 1680  
hemorragias, 1681  
indicaciones, 1678  
interacción, 1567  
vida media, 1677  
Wegener, granulomatosis, 1350  
Wenckebach, fenómeno, 1609

## X

Xantelasmas, 690  
Xantomas tuberosos, 690

## Y

Yodo, 613  
Yodo radioactivo, 613, 624

## Z

Zafirlukast, 1431  
Zanamivir, 1023  
Zileutón, 1431  
Ziprasidona, 527  
Zonisamida, 681