

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Volumen 31

Nº 4

2015

CONTENIDO

EDITORIAL

Micología Clínica: la necesidad de una nueva visión

Trina M. Navas Blanco 163

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Infección por virus Zika y Embarazo

Ana Carvajal 167

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Hígado graso no alcohólico

Yaremy Hernández Castillo..... 177

GALERÍA DE IMÁGENES

Hipercalemia maligna secundaria a tumor periférico y central de células gigantes: Tumor pardo

Rina Díaz..... 186

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Factores de riesgo de morbilidad en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda

Mónica Núñez Báez, Gabriela I. Sanz Linares, Adriana M. Salazar Sanín..... 187

Evaluación de la función renal en pacientes con hipertensión arterial esencial.

Diagnóstico clínico de nefroangioesclerosis

Yorman R. Flores Molina, Lilian J. Navarro Campos, Erivan Pérez, Luz M. Navarrete Grau, Catherine R. Facenda Pérez..... 198

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Coccidiodomicosis Diseminada: Reporte de un caso en el Edo. Miranda

Royfel Siso, Augusto Puerta, Melba Franklin, M. Ivette Montes de Oca, José Parejo, Heidi Reyes..... 206

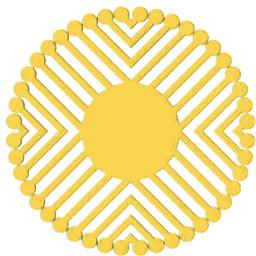
Criptococosis pulmonar y meníngea, en paciente inmunocompetente

Augusto Puerta, Royfel Siso, Melva Franklin, Ivette Montes de Oca, Ana Rabucha, José Antonio Parejo 211

Úlcera facial por Histoplasmosis en paciente con SIDA

Brenda López, María Fabiola Chirinos, Andrés Parra, Loicel Agüero, Ana María Capote, Nataly García, Carlos Pérez, Trina Navas 218

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II



Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional
2015 - 2017

Presidente
MARITZA DURÁN CASTILLO

Vicepresidente
VIRGINIA SALAZAR

Secretaria General
YUBIZALY LÓPEZ

Secretario de Actas
ERIK DÁVILA

Tesorera
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

Bibliotecario
EDGAR HERNÁNDEZ

Vocales
YEMINA FIGUERA
MARIFLOR VERA
LOICEL AGÜERO
RAMEZ CONSTANTINO
ERNESTO RONDÓN

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA NAVAS BLANCO
MARIO PATIÑO TORRES
JOSÉ A. PAREJO A
MARÍA INÉS MARULANDA
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA EVELYN MONSALVE
EDGAR HERNÁNDEZ
MARIFLOR VERA

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.web.ve

Administración y Edición
JAI 18 EDITORIAL, C.A.
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: ppi201502DC4593;
pp198502DF405
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

Fundada en Abril de 1985

Volumen 31

Nº 4

2015

CONTENIDO

EDITORIAL

Micología Clínica: la necesidad de una nueva visión
Trina M. Navas Blanco163

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Infección por virus Zika y Embarazo
Ana Carvajal.....167

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hígado graso no alcohólico
Yaremy Hernández Castillo177

GALERÍA DE IMÁGENES

**Hipercalcemia maligna secundaria a tumor periférico
y central de células gigantes: Tumor pardo**
Rina Díaz.....186

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Factores de riesgo de morbilidad en pacientes hospitalizados
con insuficiencia cardíaca aguda**
Mónica Núñez Báez, Gabriela I. Sanz Linares,
Adriana M. Salazar Sanín187

**Evaluación de la función renal en pacientes con hipertensión
arterial esencial. Diagnóstico clínico de nefroangioesclerosis**
Yorman R. Flores Molina, Lilian J. Navarro Campos, Erivan Pérez,
Luz M. Navarrete Grau, Catherine R. Facenda Pérez.....198

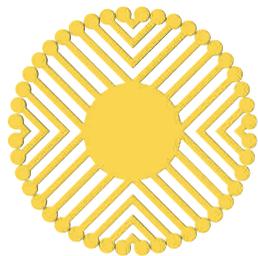
PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Coccidiodomicosis Diseminada:
Reporte de un caso en el Edo. Miranda**
Royfel Siso, Augusto Puerta, Melba Franklin,
M. Ivette Montes de Oca, José Parejo, Heidi Reyes206

**Criptococosis pulmonar y meníngea,
en paciente inmunocompetente**
Augusto Puerta, Royfel Siso, Melva Franklin,
Ivette Montes de Oca, Ana Rabucha, José Antonio Parejo211

Úlcera facial por Histoplasmosis en paciente con SIDA
Brenda López, María Fabiola Chirinos, Andrés Parra, Loicel Agüero,
Ana María Capote, Nataly García, Carlos Pérez, Trina Navas218

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES.....II



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2015 - 2017

Presidente
MARITZA DURÁN CASTILLO

Vicepresidente
VIRGINIA SALAZAR

Secretaria General
YUBIZALY LÓPEZ

Secretario de Actas
ERIK DÁVILA

Tesorera
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

Bibliotecario
EDGAR HERNÁNDEZ

Vocales
YEMINA FIGUERA
MARIFLOR VERA
LOICEL AGÜERO
RAMEZ CONSTANTINO
ERNESTO RONDÓN

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA NAVAS BLANCO
MARIO PATIÑO TORRES
JOSÉ A. PAREJO A
MARÍA INÉS MARULANDA
VIRGINIA SALAZAR
MARÍA EVELYN MONSALVE
EDGAR HERNÁNDEZ
MARIFLOR VERA

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.web.ve

Administración y Edición
JAI 18 EDITORIAL, C.A.
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: ppi201502DC4593;
pp198502DF405
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Established April 1985

Volume 31

Number 4

2015

CONTENTS

EDITORIAL

Clinical Micology: The need for a new vision
Trina M. Navas Blanco163

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN VENEZUELAN INTERNAL MEDICINE

ZIKA and pregnancy
Ana Carvajal167

REVIEW ARTICLE

Non- Alcoholic fatty liver disease
Yaremy Hernández Castillo177

CLINICAL IMAGES

**Malignant hypercalcemia secondary to periferic
and central "brown tumor"**
Rina Díaz186

RESEARCH STUDIES

**Risk factors of morbidity in hospitalized patients
with acute cardiac failure**
Mónica Núñez Báez, Gabriela I. Sanz Linares,
Adriana M. Salazar Sanín187

**Evaluation of renal function in patients with essential
hypertension, Clinical diagnosis of nephroangiosclerosis**
Yorman, R. Flores Molina, Lilian J. Navarro Campos, Erivan Pérez,
Luz, M. Navarrete Grau, Catherine R. Facenda Pérez198

CLINICAL CASE PRESENTATION

**Systemic Coccidioidomycosis:
Report of one case in Edo Miranda**
Royfel Siso, Augusto Puerta, Melba Franklin,
M. Ivette Montes de Oca, José Parejo, Heidi Reyes206

**Pulmonar y meníngeal Criptococosis
in an immunocompetent patient**
Augusto Puerta, Royfel Siso, Melva Franklin,
Ivette Montes de Oca, Ana Rabucha, José Antonio Parejo.....211

Facial Ulcer caused by Histoplasma in a patient with AIDS
Brenda López, María Fabiola Chirinos, Andrés Parra, Loicel Agüero,
Ana María Capote, Nataly García, Carlos Pérez, Trina Navas.....218

INFORMATION FOR AUTHORSII

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal pp. 198502DF405, ISSN 0798-0418. Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial está constituido por el editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los Presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros que son seleccionados por el Comité de Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos, pero de preferencia entregados al Comité Editorial de la revista.

Deben ser trabajos inéditos; esto es, que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta, el solicitante ha entregado una carta-acuerdo, donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna; y la misma debe ser firmada por un representante del Comité Editorial de la Revista Medicina Interna, donde este comité se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración. En caso de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipo de artículo: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc.. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos): Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato: en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 m.m.. Debe enviarse por triplicado en impreso con un máximo de 15 páginas, en formato word acompañado de la versión electrónica del Artículo en un CD para todos los artículos. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

Título: Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquéllos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar jornada o congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de MedicalSubject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Abstract: Debe de ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés).

Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Métodos: Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas.

Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

Discusión: Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

Dirección: Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver ms adelante.

2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de Artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.3. Los artículos de revisión (6000 palabras o menos):

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de pági-

nas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el (los) autor(es).

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

3.1. International Committee of Medical Journals Editors:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Inter Med 1997; 126:36-47 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en <http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>

3.2. Patrias K. National Library of Medicine y

<http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm>
Recommended formats for bibliographic citation. Supplement: Internet Formats (2001 July). Bethesda (MD), The Library.

3.3. Cómo citar recursos electrónicos: (Consulta 30 de mayo de 1997). <http://www.ub.es/biblio/citae-ctm>
A. Estival iEstivill(g).fbd.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la nefropatía y variables funcionales renales. Med Interna (Caracas) 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Pefuzzi I, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. Clin Nephrol 1993;40(6):299-307.

4.2. Referencias de libros

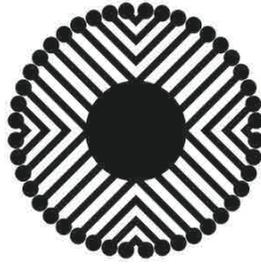
- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Willey; 1987. p.65-79.

4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:<http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias.

Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: medicinainterna@cantv.net - socvmi@cantv.net



Medicina Interna

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DÍA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

“La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”.

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como **“DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA”**.

Junta Directiva Nacional 2009/2011
HACIA LA INTEGRACIÓN NACIONAL DE LA GESTIÓN DE LA
SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

Micología Clínica: la necesidad de una nueva visión

Trina M. Navas Blanco*

Durante los primeros tres cuartos del siglo XX, la micología era vista como una rareza clínica en lo que se refiere a las formas invasivas (incluyendo las formas endémicas), y carente de interés en aquellas de compromiso cutáneo y/o subcutáneo. Estaban relacionadas exclusivamente con el mito de la falta de higiene como etiología principal y adicionalmente el tratamiento se basaba en muy pocas opciones.

Al analizar el balance del progreso diagnóstico y terapéutico logrado en la segunda mitad del siglo XX, uno de los logros más importantes es el aumento de la sobrevivencia de los pacientes con enfermedades crónicas, entre ellas las autoinmunes y el cáncer. La mayoría de ellas lleva implícita la inmunosupresión. En consecuencia, empezó a observarse la otra cara de las micosis.

En el año 1981 los hechos médicos giraron súbitamente y algunas micosis profundas eran consideradas muy importantes en los pacientes que se diagnosticaban con el naciente Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), como se lee en el artículo que Anthony Fauci publica en su editorial de Anales de Medicina Interna en 1982⁽¹⁾ el cual estaba dirigido al Sarcoma de Kaposi y la relación con la inmunosupresión y el SIDA. En ese editorial escribió que esta condición se relacionaba con

infecciones oportunistas tales como: “*P. carinii*”, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracelular*; para ese entonces menciona solamente dos hongos, sin saber que el agente etiológico que dió la guía de la severidad de la inmunosupresión y de la enfermedad en sí, sería clasificado taxonómicamente en el reino fungi más tarde y es conocido actualmente como *Pneumocystis jirovecii*.

La clasificación del SIDA ha sufrido varios cambios incluyendo la reunión de Caracas en 1993, que se basaba en una modificación de la planteada por la de la OMS, y se consideraba diagnóstico acumular 10 puntos de algunas enfermedades + la serología positiva para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) para plantear el diagnóstico de SIDA; esta visión incluía la histoplasmosis extrapulmonar, además de las ya incluidas como marcadoras de SIDA, donde ya estaban la candidiasis, la criptococosis, coccidioidomicosis extrapulmonar y la neumocistosis^(2,3).

Actualmente, todas con excepción de la candidosis orofaríngea (categoría B) son enfermedades marcadoras de SIDA y actualmente se plantea además la peniciliosis en Asia (categoría C)^(4,5). Dada la alta frecuencia del SIDA y lo tardío del diagnóstico sobre todo en países como el nuestro, la información académica adecuada sobre las enfermedades producidas por hongos es una necesidad.

De esta forma se cumplió la predicción atribuida a Ajello en los años 60 - 70, quien definió al

* Médico Internista y Micóloga. Ex-presidente de la SVM. Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Oeste, Los Magallanes, Caracas, Venezuela

Cryptococcus neoformans como el “gigante dormido” y actualmente ha sido redefinido y documentado por el editorial de la Federación Europea de Sociedades de Microbiología (FEMS) como “el gigante totalmente despierto”⁽⁶⁾.

En Venezuela, en 1940 se fundó el laboratorio de micología del Hospital Vargas de Caracas y en 1953 el del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INH - RR); siguieron a estos el de Medicina Tropical de la UCV y de otras universidades nacionales. En 1957 se fundó la Comisión Coordinadora del Estudio Nacional de las Micosis con el Dr. José Ignacio Baldó como presidente y otras connotadas figuras locales como miembros, debido a que estas enfermedades no eran de denuncia obligatoria. Lamentablemente esta iniciativa fue finita. En 1985 se fundaron los grupos de trabajo para el estudio de las micosis, con sede principal en el Instituto de Biomedicina, coordinado por la Dra. María Albornoz, con expresión en algunas regiones del país y este grupo se ocupó de difundir por mucho tiempo la información que recababan a través de un boletín, siendo la única fuente de información nacional del tema⁽⁷⁾.

En 1970 la Organización Panamericana de Salud, realizó una reunión especial que se denominó “Simposio Internacional de las Micosis”, donde se discutían las realidades y necesidades de todos los países del mundo para mejorar la atención de estas patologías. Venezuela fue representada por el maestro Dr. Dante Borelli(†), quien plasmó su característica personalidad en el documento revisado, dejando desde entonces claro a nivel mundial, que la inquietud por las enfermedades fúngicas en nuestro país estaba presente y activa⁽⁸⁾.

El estudio de las micosis creció paralelo a la tecnología médica, logrando métodos diagnósticos y nuevas drogas que mejoran las previamente existentes y le cambiaron el rostro a esta área de la medicina. Aun así a nivel mundial hay una deuda, porque el mito de “las enfermedades fastidiosas” o “haz una serología de hongos por si acaso”, se sigue practicando en todos los rincones del mundo, por lo que la mentalidad del médico, aún no integra de forma adecuada la enorme diversidad clínica de

estos agentes patógenos y por lo tanto, se mantiene la necesidad de optimizar la educación en todas las áreas de la salud sobre el tema.

En 1991, tuve el privilegio de ser invitada a formar parte de la primera cohorte del Postgrado de Micología del Instituto Nacional de Higiene, Rafael Rangel liderado por la Lic. Gladis Tapia (†) y la Dra. Fanny Arreaza, con el respaldo del Ministerio de Sanidad de Asistencia Social y el propio instituto, curso que formalizó la necesidad de organizar y diversificar los estudios en el área; además, la intención última era convertir las micosis en un grupo de enfermedades de denuncia obligatoria, para lo que se requería personal con formación adecuada en el área, lo que aún se sigue buscando activamente. Este postgrado se dictaba con igual exigencia para bioanalistas y médicos, con el fin de lograr el deseado equipo de trabajo necesario para poder enfrentar el reto diagnóstico de cualquier tipo de micosis. Desde esa fecha han pasado modalidades y eventos⁽⁷⁾, pero la tenacidad de sus responsables han permitido que este perdure. Mi cohorte estuvo conformada por tres médicos (microbiólogo, general e internista) y un bioanalista.

De allí en adelante, se han formado múltiples profesionales con el fin de afianzar los lazos de comunicación, diagnóstico y tratamiento, que el equipo multidisciplinario requiere. Para este momento es el único postgrado en Latinoamérica, y el único con esta visión de formación: en equipo y multidisciplinarios.

Actualmente, la micología dejó de ser tanto la causa oculta y rara de situaciones clínicas de pacientes inmunosuprimidos o no, como simplemente un microscopio y un cultivo, aunque siguen siendo de vital importancia. La interpretación actual es muy compleja y estamos tratando de mantener vigente el microscopio y los cultivos con los avances en su realización (nuevas técnicas), y además complementar adecuadamente, con interpretaciones correctas y sin gastos innecesarios en procedimientos como inmunofluorescencia, Reacción en Cadena de Polimerasa, detección de proteínas y antígenos, estudios especiales desde el punto de vista anatomopatológicos no solo en tinciones, sino en modalidades especiales e

interpretación del tipo de inflamación en relación con el hongo en estudio, estudios genéticos y todo lo que queda por investigar en lo que se refiere al hábitat, comportamiento clínico, nuevos patógenos, cambio climático y la enseñanza de la micología en pre y postgrado.

En este número de la revista se presentan tres casos correspondientes a enfermedades fúngicas; todos los pacientes fueron hospitalizados y tratados en servicios de Medicina Interna, lo que demuestra la necesidad de tener especial interés en la formación de esta área pues el rol de nuestra especialidad es el de atender cualquier tipo de patología médica y debemos estar preparados para el adecuado pensamiento clínico.

El hecho que un Internista incluya la micología en su quehacer diario a través de la docencia y asistencia, sin perder la integralidad de la visión de la Medicina Interna, constituye una gran ventaja, pues de esta manera, los egresados de los Postgrados de Medicina Interna reciben también esa formación y los lleva a pensar en la micología de una forma moderna adaptada a los tiempos del siglo XXI.

Actualmente, las micosis se consideran dentro de las enfermedades desasistidas que acompañan al SIDA. En el mundo se siguen usando metáforas para identificar las enfermedades fúngicas, por ejemplo: “el elefante invisible”: la mancha letal de las organizaciones de salud de Centro y Sur América, esto para identificar a la histoplasmosis⁽⁵⁾.

Para nosotros es importantísimo citar que esta enfermedad en el trabajo de grado de Rodríguez y García, publicado en esta revista hace muchos años, identificaba el problema midiendo en 61% la falla diagnóstica en el paciente con SIDA, adelantándonos a la emergencia actual que mueve la necesidad de optimizar el diagnóstico de esta enfermedad⁽⁹⁾. La Revista Medicina Interna ha publicado en los últimos años por lo menos un número de información fúngica de vanguardia llevada por internistas y/o equipos multidisciplinarios y representa una buena parte de la literatura micológica del país en cuanto a *paracoccidioidomicro-*

sis, histoplasmosis, neumocistosis, con algunos trabajos pioneros en el área en Latinoamérica⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Es importante conocer, además, que por primera vez se ha estimado la probabilidad de sufrir una micosis en nuestro país, basados en las diversas casuísticas publicadas. En el “7th Trends in Medical Mycology” en la ciudad de Lisboa en octubre de 2015⁽¹⁶⁾. Se presentó un trabajo realizado en conjunto por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, el Instituto de Salud Carlos III de España y *The University of Manchester and National Aspergillosis Centre*, Manchester, United Kingdom. Los datos aportados fueron en base a las estadísticas del año 2011 y se estimaron 3800 muertes en SIDA. En cuanto a las micosis: a) de 110000 pacientes con SIDA, se estimó que de 59000 tendrían CD4 < 350 cel/mm³ y 14700 tenían riesgo de sufrir alguna infección; b) podrán tener infección por *Pneumocystis jirovecii* 2699, c) por *Cryptococcus neoformans* 693 y por *Histoplasma capsulatum* 174. Por otra parte, en cuanto a las candidemias, se calculó que la proporción de sufrirla es 1,72/1000 admisiones hospitalarias y 16/100.00 pacientes, con un total de 4879 casos nacionales. En cuanto a las condiciones quirúrgicas, se calcularon 824 candidasias intra-abdominales postoperatorias. Sobre la aspergilosis, los números señalaron 1143 casos por año, con 226 de la forma pulmonar crónica post tuberculosis, lo que resulta en una prevalencia de 711 para un total de 1422 pacientes; para la forma broncopulmonar alérgica, basados en una frecuencia general de 2,5% en los asmáticos, se calcularon 33440 casos sobre 44141 formas de asma severa con sensibilización fúngica. En conclusión, se planteó que en Venezuela 565. 685 personas sufren de alguna enfermedad fúngica severa. Dado lo limitado de los datos, se requiere un cálculo más preciso para lo que debe organizarse la atención y denuncia de los mismos.

Es importante señalar que a pesar de los difíciles tiempos que recientemente nos ha tocado vivir, la investigación en nuevas opciones diagnósticas y la optimización de las ya conocidas, no ha cesado en ningún grupo de investigación venezolano y como se planteó en la reunión de 1970 en el Simposium Internacional de las Micosis OMS –

OPS⁽⁸⁾ estas enfermedades más que nunca deben ser de denuncia obligatoria.

Referencias

1. Fauci A, The Syndrome of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections: An Epidemiological Restricted Disorder of Immunoregulation. 1982. *Ann Intern Med* 96; 6:777-79.
2. CDC. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 1986;35:334-9.
3. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36:1-15S
4. Schneider E, Hitmore S, Glynn K, Dominguez K, Mitsch A, McKenna M. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years in the United States, 2008. *MMWR* 2008 / 57(RR10);1-8.
5. Armstrong-James D, Meintjes G, Brown G A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. 2014. 2014 *Trnd Microb*. 22;3: 20-127.
6. Federación Europea de Sociedades de Microbiología (FEMS). *Yeast Res* 2006. 6: 461-462.
7. Reviakina V, Panizo M, Dolande F M. Curso de Postgrado de Micología Médica En Venezuela a Través del Tiempo. *INHRR* 2003.34;1: 37-41.
8. Organización Panamericana de Salud. International Symposium on Mycoses Washington DC. 1970. Consultado el 24 de enero de 2016.
9. García C, Pérez M, Botana J, Simonovis N, Montes de Oca I. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: discrepancia entre los Diagnósticos Clínicos de sus complicaciones y los Hallazgos de Autopsia. *Med Intern (Caracas)* 1999. 15;1: 21-33
10. Panizo M, Reviakina V. *Pneumocystis carinii* y neumocistosis. *Med Intern (Caracas)*. 2002. 18;2: 90-106)
11. Maurera Peña E, Reyes Herrera Y, Guerrero Guerrero J, Herde Rodríguez J, Capriles Wehrmann A, Díaz Solano M, Echerman Pimentel D, Quijada Lazo W. Epidemiología de la infección por HIV / SIDA en el Servicio de Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas *Med Interna (Caracas)* 2011; 27 (2): 137 - 143
12. Panizo M, Reviakina V, García N, Alarcón V, Navas T, Marelli A, Carrillo E. Colonización del *Pneumocystis jirovecii* en contactos de pacientes con neumocistosis: identificación por técnicas moleculares. *Med Intern*. 2007. 27;2:110-18
13. Guerrero J, Herdó J, Maurera E, Boccardo C, Vera E, Moros Ghersi C. Paracoccidiodomicosis – Dos casos. 2011. 27;2: 144 – 53.
14. Casanova K, Sáez A, Navas T, Reviakina V, Panizo M. Chiriboga D. Epidemiología de la neumocistosis *Med. Intern (Caracas)*;22(3):207-226, 2006.
15. Carrillo E, Marelli A, Reviakina V, Panizo M, Navas T. Positividad de la inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jirovecii* en contactos de pacientes con neumocistosis. *Med Intern (Caracas)* 2008. 24;4:216 -30.
16. Dolande M, Panizo M, Alastruey-Izquierdo A, Denning D. The burden of serious fungal infections in Venezuela. Poster 112. *Mycoses* 2015. 58 (Supp 4): 127.

Infeción por virus Zika y embarazo: revisión

Ana Carvajal*

Resumen

La fiebre Zika es una enfermedad viral transmitida por diferentes especies del mosquito *Aedes*, causado por el virus ZIKA (ZIKV), que es un flavivirus de la familia *Flaviridae* y el serocomplejo *Spondweni*. Fue identificado por primera vez en un mono rhesus centinela en la selva Zika de Uganda, durante una investigación de fiebre amarilla en 1947. Los principales síntomas incluyen: fiebre de bajo grado ($>38,5$), artritis, artralgias en manos y pies, eritema máculopapular que se extiende de la cara hacia el cuerpo, conjuntivitis bilateral no purulenta (no en todos los pacientes), linfadenopatías cervicales, astenia y cefalea. La mayoría de los casos son asintomáticos; por cada persona sintomática, hay 4 casos sin síntomas. El período de incubación es de 2 a 12 días. El ZIKA se transmite por la picadura de un mosquito infectado del género *Aedes* en las Américas: *Aedes aegypti* and *A. albopictus*. También se transmite por vía vertical, perinatal, semen, sangre y lesiones accidentales del personal de laboratorio. La enfermedad comparte características clínicas tanto con el Dengue como con la fiebre Chikungunya, pero los síntomas son menos severos que las dos anteriores. El Síndrome de Guillain-Barré, asociado con el ZIKV, fue identificado en la Polinesia francesa en el año 2014, y más recientemente en Brasil, Salvador, Colombia, Martinica, Surinam y Venezuela. Una complica-

ción preocupante, identificada por primera vez en Brasil es la asociación de ZIKV con microcefalia de recién nacidos, cuyas madres habían sufrido la enfermedad durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. La OMS, el 1° de febrero del 2016, lanzó una alerta internacional sobre el ZIKV y su asociación con microcefalia y el Síndrome de Guillain-Barré.

El presente escrito revisa las manifestaciones clínicas del virus Zika durante el embarazo y la asociación con microcefalia y otras malformaciones congénitas en fetos y recién nacidos.

Palabras clave: virus Zika, embarazo, microcefalia, malformaciones congénitas.

Abstract

Zika fever is a viral disease transmitted by different species of the *Aedes* mosquito, caused by the Zika virus (ZIKV), which is a flavivirus from the *Flaviviridae* family and *Spondweni* serocomplex. The virus was identified for the first time on a sentinel rhesus monkey at the Zika forest in Uganda, in the midst of a yellow fever investigation, in 1947. The principal symptoms of the disease include: low-grade fever ($<38.5^{\circ}\text{C}$), arthritis/ arthralgiae, mainly on hands and feet, maculopapular rash which usually extends from face to body, bilateral non purulent conjunctivitis (not observed on all patients), cervical lymphadenopathy, non specific general symptoms as myalgia, asthenia and headaches. Most ZIKV infection cases are asymptomatic, for each symptomatic person there are 4 asymptomatic cases. Incubation period is from 2 to 12 days. ZIKV is transmitted through the

* Especialista en Infectología.

bite of an infected mosquito from the Aedes genus in the Americas: Aedes aegypti and A. albopictus. It is also transmitted through vertical and perinatal transmission, semen, blood, and accidental injuries of laboratory personal. The disease shares clinic characteristics with both Dengue and Chikungunya fevers, but symptoms are less severe than the other two diseases; The Guillain – Barré syndrome associated with the ZIKV was identified in the French Polynesia in 2014, and more recently in Brazil, El Salvador, Colombia, Martinique, Surinam and Venezuela. A concerning complication, identified in the world for the first time in Brazil, is the association of the ZIKV with microcephaly on newborns whose mothers had suffered the disease during pregnancy, principally in their first trimester. The World Health Organization, on February 1st, 2016 released an international sanitary alert regarding the Zika virus and its association with microcephaly and the Guillain – Barré syndrome.

The present document reviews the clinical manifestations of the Zika virus during pregnancy, and the association with microcephaly and other congenital malformations on fetuses and newborns.

Key words: *Zika virus, pregnancy, microcephaly, congenital malformations.*

Generalidades

La fiebre de Zika es una enfermedad viral transmitida por diferentes especies del género Aedes, causada por el virus Zika (VZIK), un flavivirus de la familia Flaviviridae, serocomplejo Spondweni. El virus fue identificado por primera vez en 1947 en el bosque Zika en Uganda en un mono centinela Rhesus en el marco de una investigación de fiebre amarilla. Hay dos linajes de VZIK, el africano y el asiático^(1,2).

Los principales síntomas de la enfermedad incluyen: fiebre de bajo grado (<38,5 ° c), artritis/artralgias, principalmente en las pequeñas articulaciones de manos y pies, erupción máculo - papular que a menudo se extiende desde la cara al cuerpo, conjuntivitis no purulenta bilateral (no observada

en todos los pacientes), adenomegalias cervicales, síntomas inespecíficos generales como mialgia, astenia y cefalea. La mayoría de los casos de infección por VZIK son asintomáticos, por cada persona sintomática hay 4 casos asintomáticos, el periodo de incubación es de 2 a 12 días^(2,3).

El VZIK se transmite principalmente por la picadura de mosquitos del género Aedes, en las Américas: Aedes aegypti y A. albopictus. También se transmite vía congénita, perinatal, semen y potencialmente por sangre y accidentes punzopunzantes en trabajadores de laboratorio^(2,4,5,6). El virus se ha aislado de saliva y orina, demostrándose replicación activa, se desconoce el potencial de transmisión por estos fluidos corporales⁽⁷⁾.

La enfermedad comparte características clínicas con el dengue y la chikungunya, pero los síntomas son menos severos; a diferencia del dengue las manifestaciones hemorrágicas son inusuales. Síndrome de Guillain – Barré (SGB) asociado al VZIK se describió en la Polinesia francesa el año 2014, y más recientemente en Brasil, el Salvador, Martinica y Surinam^(8,9). En Venezuela, según las autoridades sanitarias se han presentado 255 casos de SGB asociado a VZIK⁽¹⁰⁾. Una complicación, bastante preocupante, descrita por primera vez en el mundo, específicamente en Brasil, es la asociación de VZIK con microcefalia en recién nacidos cuyas madres han sufrido la enfermedad durante el embarazo, principalmente en el primer trimestre de la gestación, esta complicación ha sido catalogada por el Ministerio de Salud de Brasil como un problema de salud pública⁽¹¹⁾.

El diagnóstico de VZIK se realiza principalmente por biología molecular (Reacción de cadena polimerasa en tiempo real, PCR-TR) en la etapa febril durante los primeros cinco días de la enfermedad⁽¹²⁾, la serología puede dar resultados falsos positivos con otros flavivirus como el dengue, otros métodos diagnósticos son el cultivo e inmunohistoquímica para investigación diagnóstica por pruebas mediante la orina⁽¹³⁾.

No hay tratamiento específico contra el VZIK; el paracetamol es la droga de elección para disminuir la

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y EMBARAZO: REVISIÓN

fiebre, el malestar general y las artralgias. Previo a la epidemia de Brasil, la enfermedad era no letal pero en dicho país se han reportado tres fallecidos incluyendo un adolescente, y 15 óbitos⁽¹⁴⁾. En Colombia se reportó la muerte de una adolescente de 15 años por el VZIK⁽¹⁵⁾. En Surinam se han reportado 4 fallecidos por zika, todos de la tercera edad y con enfermedad de base⁽⁹⁾.

Epidemiología

Previo al año 2007, los casos de ZIKA en humanos eran esporádicos, posteriormente se han descrito grandes epidemias, en la isla de Yat, Micronesia el año 2007 y en la Polinesia francesa durante los años 2013-2015, casi todas las islas fueron afectadas, incluyendo la isla de Pascua de Chile^(16,17).

En mayo de 2015, se confirmaron los primeros casos de transmisión autóctona de VZIK en el nordeste de Brasil⁽¹⁸⁾. Se estima que han ocurrido unos 1.5 millones de casos de VZIK en ese país. La transmisión autóctona de la enfermedad ha sido descrita en 31 países de la Región de las Américas y del Caribe, incluyendo Venezuela⁽¹⁴⁾. Las autoridades sanitarias de nuestro país reconocieron los primeros 4 casos de VZIK por transmisión autóctona en el estado Bolívar en diciembre de 2015⁽¹⁹⁾, posteriormente informaron de 4.700 casos en el territorio Nacional⁽²⁰⁾. Se prevee que la enfermedad continúe propagándose en toda la Región Latinoamericana y caribeña, especialmente en los países donde existen los vectores transmisores. Se estima que ocurrirán grandes epidemias, similar a lo ocurrido con el virus de chikungunya durante el año 2014⁽²¹⁾.

Diagnóstico diferencial de infección por virus ZIKA con otras arbovirosis y otros agentes infecciosos

El diagnóstico diferencial de Zika con otras arbovirosis como el dengue y la chikungunya es muy importante; estas entidades pueden afectar a las embarazadas en grado variable de severidad y complicaciones, por ello los profesionales que se encargan de su cuidado han de estar sensibilizados y familiarizados con los síntomas y signos de dichas entidades (**Ver tabla N°1**)⁽²²⁾. En nuestro país están circulando tres virus transmitidos por Aedes: el dengue, la chikungunya y el zika de forma simultánea, los cuales compar-

ten características clínicas parecidas; algunas diferencias nos pueden orientar al diagnóstico clínico, empero, la confirmación de los casos se realiza mediante pruebas recomendadas las cuales deben estar disponibles para los pacientes más vulnerables como: embarazadas, recién nacidos, pacientes con comorbilidades, tercera edad y hospitalizados. Adicionalmente, cuando el virus se introduce en un país, es importante la identificación del VZIK para la vigilancia activa de casos y la determinación de la propagación geográfica del virus, la extensión de la epidemia y establecimiento de las medidas de control⁽²³⁾.

La PCR en tiempo real, es la prueba por excelencia para el diagnóstico de VZIK, la cual debe ser realizada los primeros 5-6 días de la enfermedad, en la etapa febril⁽¹⁰⁾. Aunque IgM contra el virus puede ser detectada por ELISA, puede haber reacción cruzada con otros flavivirus incluyendo el virus del dengue. El aislamiento del virus por cultivo es costoso y requiere de laboratorios especializados⁽²⁾. Adicionalmente, los profesionales de salud deben hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades las cuales cursan con fiebre, erupción y/o manifestaciones músculo esqueléticas como: CMV, rubéola, sarampión, síndrome retroviral agudo por el VIH, Epstein barr, hepatitis viral y leptospirosis, entre otras⁽²⁴⁾.

Tabla 1. Dengue, Chikungunya y Zika: presencia y frecuencia de principales signos y síntomas

Características Principales	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	++++	+
Erupción máculo-papular	+	+	+++
Conjuntivitis	+	+	+++
Mialgias/artralgias	+++	+++++	++
Edema	Ausente	++++	+++
Linfadenopatía	+	++	+
Tos/rinorrea	Ausente	Ausente	Ausente
Hemorragia	++	Ausente*	Ausente
Hepatomegalia	++	Ausente*	Ausente
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	Ausente

*Excepto en chikungunya atípica (Aclaratoria de Ana Carvajal)

Adaptado de Halstead, et al. and from the Yap State Department of Health Services presentation. En Ministério da Saúde Brasil, maio 2015, tomado de⁽²²⁾.

Zika y embarazo

Las manifestaciones clínicas de VZIK durante la gestación parecen ser similares a su contraparte no embarazada; la literatura de infección por este virus en embarazadas es limitada. Un estudio reciente de 88 embarazadas evaluadas en Brasil, Rio de Janeiro, desde septiembre del año 2015 hasta febrero de 2016: 72 (82%) dieron positivo para VZIK en la sangre, orina, o ambos. El momento de la infección aguda varió de 5 a 38 semanas de gestación, la clínica predominante: erupción maculopapular descendente o prurito, artralgias, inyección conjuntival, y cefalea; El 28% tenía fiebre de bajo grado. Las embarazadas positivas al VZIK con respecto a las negativas, tuvieron en mayor proporción erupción máculo-papular, conjuntivitis bilateral no purulenta y linfadenopatía⁽²⁵⁾.

Desde octubre de 2015, tras la epidemia de Zika en Brasil, el Ministerio de Salud de dicho país, reportó un aumento inusual de casos de microcefalia, en los estados del noreste, y sus posibles vínculos con la infección por el VZIK en embarazadas, principalmente en el primer trimestre del embarazo⁽²⁶⁾.

El 28 de noviembre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil reconoció la asociación entre el aumento de la prevalencia de microcefalias con la infección por el virus zika durante la gestación, en base a los resultados preliminares de las investigaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio: identificación del VZIK en el líquido amniótico de dos mujeres embarazadas cuyos fetos tenían microcefalia, en el estado de Paraíba, ambas con antecedentes de historia de enfermedad eruptiva; identificación del VZIK en tejido de un recién nacido con microcefalia y evolución a muerte, en el estado de Ceará. Además incremento de casos de microcefalia en zonas geográficas que reportaban mayor incidencia de Zika^(27,28, 29).

El segundo informe epidemiológico del ministerio de salud de Brasil del año 2016, presenta los resultados de la investigación de laboratorio de cuatro muertes con malformación congénita, que se produjeron en Río Grande do Norte, en los cuales se confirmó su relación con el virus Zika. Estos casos

estaban siendo investigados por el control y el Centro de Estados Unidos para la Prevención de Enfermedades (CDC), que envió los resultados al Ministerio de Salud. Dos de los casos eran abortos involuntarios y dos recién nacidos a término (37-42 semanas de gestación) que fallecieron las primeras 24 horas de vida. Las muestras fueron positivas por PCR. Además, el CDC, realizó inmuno histoquímica en muestras de tejido de ambos recién nacidos las cuales fueron positivas para VZIK⁽³⁰⁾. De acuerdo a las investigaciones clínicas y epidemiológicas realizadas por la Universidad Federal de Río Grande del Norte, las cuatro pacientes cursaron con fiebre y erupción durante y embarazo⁽³⁰⁾.

Además de microcefalia en recién nacidos expuestos al VZIK en la gestación, se han observado calcificaciones intracerebrales, atrofia macular severa, anencefalia y otras malformaciones congénitas^(31,32,33).

Evidencias más recientes incluyen identificación de flavivirus en tejido cerebral del feto de una embarazada natural de Slovenia, residiendo en Brasil durante los primeros meses de su embarazo; al regresar a su país, se le practicó interrupción del embarazo a las 29 semanas por presentar microcefalia, identificándose partícula similar a flavivirus y genoma del VZIK por PCR-TR en tejido cerebral, otras malformaciones congénitas descritas fueron: argiria (lisencefalia) casi completa, hidrocefalia y calcificaciones distróficas multifocales en la corteza y la sustancia blanca subcortical con desplazamiento cortical⁽³²⁾.

Un caso de hidrops fetal, anencefalia y muerte fetal en una embarazada sin antecedente de enfermedad parecida a zika, fue reportado en Recife, Brasil, el virus zika fue identificado en líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo y sistema nervioso central, entre otros⁽³³⁾. Entre los primeros 35 casos de microcefalia comunicados al "Registro de embriopatía de Brasil asociada al virus zika", el 74% de las madres reportaron erupción cutánea durante el embarazo, 71% de los niños tenían microcefalia severa (>3 DE por debajo de la media). Aproximadamente la mitad tenía al menos una anomalía neurológica, los estudios de neuro

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y EMBARAZO: REVISIÓN

imagen fueron realizados en 27 niños y todas fueron anormales. Además de la microcefalia y otras MC del SNC, se reportó: equino varo, cuero cabelludo redundante, artrogriposis, fondo de ojo anormal y microftalmia⁽³⁴⁾.

En el estudio de 88 embarazadas en Rio de Janeiro, se detectaron anomalías fetales por ecografía Doppler en 12 de 42 mujeres positivas al VZIK (29%) y en ninguna de las 16 mujeres negativas al virus; los hallazgos adversos fueron: 2 muertes fetales a las 36 y 38 semanas de gestación, restricción en el crecimiento intrauterino con o sin microcefalia en 5 fetos, calcificaciones cerebrales u otras lesiones del sistema nervioso central en 7 fetos y volumen de líquido amniótico anormal o en el flujo de la arterial umbilical o cerebral de 7 fetos^(25, 35).

En Brasil, desde octubre de 2015 hasta el 27 de febrero de, 2016 (semana 8), se reportaron 5.909 casos de microcefalia y/o alteraciones del sistema nervioso central (SNC) asociados a VZIK, de acuerdo con el protocolo de vigilancia (recién nacido, muerte fetal o aborto). De éstos, 4.222 (71,5%) casos se mantienen en investigación y 1.687 fueron investigados y clasificados de la siguiente manera: 641 confirmados para microcefalia y/o malformaciones congénitas del SNC sugestivos de infección congénita (calcificación intra cerebral, dilatación de los ventrículos cerebrales y/o cambio de fosa posterior, y otros signos observados por cualquier método de imágenes) y 1.046 descartados. De los casos reportados, 139 (2,4%) total de 5.909 casos han progresado a muerte fetal o neonatal, de 139 muertes fetales o neonatales, 96 (69,1%) siguen en investigación, 31 (22,3%) fueron confirmados para microcefalia y/o anomalías sugestivas de infección congénita del SNC y 12 (8,6%) fueron descartados⁽³⁶⁾. En contraste los años previos se presentaban en Brasil menos de 200 casos de microcefalia por año⁽³⁷⁾.

La microcefalia se define como un trastorno neurológico en el cual la circunferencia cefálica medida a nivel occipital es menor de acuerdo a la que corresponde por edad y sexo. También se define como la circunferencia de la cabeza igual o inferior a dos desviaciones estándar (DE) por debajo

de la media (≤ -2 DE) para la edad y el sexo o aproximadamente menor que el segundo percentil⁽³⁸⁾. El diagnóstico se puede realizar intra útero por ecosonografía o al nacer, cuando la circunferencia cefálica cae por debajo de 3 DE, se trata de una microcefalia severa, la cual se relaciona directamente con deterioro neurológico⁽³⁹⁾. Otras causas relacionadas con microcefalia son: trastornos genéticos hereditarios, mutaciones, lesión cerebral secundaria a medicamentos teratogénicos, toxinas y productos químicos, incluyendo el síndrome de alcoholismo fetal, enfermedades metabólicas: malnutrición (desnutrición materna, deficiencia de folato materno, insuficiencia placentaria), hipoxia, isquemia⁽³⁸⁾. Las Infecciones implicadas en el síndrome de TORCH (sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple) y VIH también pueden causar microcefalia, entre otros trastornos⁽²⁴⁾. La etiología genética se ha reportado en 15.5% a 53.3%, la prevalencia de los trastornos metabólicos es desconocida, pero se estima en 1%. Condiciones que coexisten con microcefalia incluyen: epilepsia (~ 40%), parálisis cerebral (~ 20%), retraso mental (~ 50%) y trastornos oftálmicos (~ 20% ~ 50%)⁽³⁹⁾. Es muy difícil conocer las consecuencias de la microcefalia en el momento del nacimiento, por lo cual requiere un seguimiento y valoración de los recién nacidos, con controles y evaluaciones posteriores. No existe un tratamiento específico para la microcefalia. Se centra en el seguimiento, promoción y maximización de las capacidades de los niños⁽⁴⁰⁾. En Brasil las autoridades de salud han publicado un documento de “Directrices y estimulación temprana”, para guiar a los equipos de atención básica y especializada para la rehabilitación de niños de 0 a 3 años con retraso en el desarrollo debido a la microcefalia, también se ha convocado a los expertos para formar un equipo multidisciplinario para la atención de los niños con dicha patología.

El problema de la microcefalia asociada al VZIK, ha tenido una robusta respuesta del gobierno de Brasil; el 5 de diciembre de 2015, la presidenta Dilma Rousseff lanzó el “plan nacional de combate a la microcefalia”, producto del resultado del trabajo integrado de la secretaría de salud con los órganos y miembros de las entidades del grupo

estratégico Nacional de salud pública de emergencias e interministerial de importancia internacional. El plan comprende tres líneas de acción: movilización y combate al mosquito; atención y cuidado de las personas; y desarrollo tecnológico, educación e investigación. Adicionalmente para asegurar el cuidado adecuado para las mujeres embarazadas y los bebés, el Ministerio de Salud ha puesto a disposición de todos los profesionales de la salud, el "Protocolo y directrices clínicas para el cuidado de la microcefalia"^(14,30).

El "protocolo y directrices clínicas para el cuidado de la microcefalia" incluye extensiones de las definiciones de caso, con el fin de mejorar el seguimiento de la microcefalia relacionada con la infección por el virus Zika e identificar otras situaciones durante el embarazo y en el post parto, recomienda que la vigilancia de los estados y municipios deben realizar definición y detección de casos en :

1. Embarazada con posible infección por el virus Zika durante el embarazo.
2. Feto con trastorno del Sistema Nervioso Central posiblemente relacionado con infección por virus Zika durante la gestación.
3. Aborto Involuntario debido a posible asociación con infección por el virus Zika durante la gestación.
4. Muerte fetal debido a posible infección por virus Zika durante el embarazo.
5. Recién nacido vivo con microcefalia, posiblemente asociada con infección por el virus Zika durante el embarazo.

Los objetivos de la vigilancia epidemiológica de la microcefalia asociada al virus Zika en Brasil, son los siguientes^(14,30):

1. Supervisar la situación epidemiológica de las complicaciones que involucran a mujeres embarazadas y recién nacidos, potencialmente asociadas con la infección por el virus Zika.
- 2.- Detectar oportunamente la ocurrencia de casos graves y muertes potencialmente relacionados con la infección por el virus Zika.

- 3.- Identificar grupos y factores / condiciones de riesgo de las complicaciones por la infección del virus Zika.
4. Guiar el uso de medidas de prevención y de control disponibles.
- 5.- Preparar y difundir información epidemiológica.

Dado que en muchos países de las Américas están circulando simultáneamente los virus dengue, chikungunya y Zika, a continuación se presentan los efectos de estas enfermedades sobre la embarazada y el recién nacido. Es importante realizar el diagnóstico diferencial de esas entidades ya que algunas de ellas como el dengue pueden tener un comportamiento más severo en embarazadas (**Tabla N° 2**).

Recomendaciones en relación al virus Zika y las embarazadas^(14,30, 46-49)

- 1- Las autoridades sanitarias deben establecer un sistema de vigilancia para detectar el posible incremento de la incidencia de microcefalia y otras malformaciones congénitas, así como abortos, óbito, muerte neonatal y su posible asociación con VZIK.
2. Las autoridades sanitarias deben garantizar las pruebas diagnósticas recomendadas como el PCR –TR para investigar infección por VZIK en las embarazadas, así como las pruebas diagnósticas para otras arbovirosis (dengue y chikungunya), que están circulando en sus países.
- 3- Las autoridades sanitarias deben reforzar la capacidad resolutoria de los centros de salud para atender la demanda de los casos de VZIK, así como la atención de niños con microcefalia y pacientes con Síndrome de Guillain-Barré.
4. Las autoridades sanitarias deben informar a la población médica y a la comunidad en general sobre la incidencia y distribución geográfica de los casos de VZIK y sus asociaciones con microcefalia y el Síndrome de Guillain –Barré, además de ser publicada en sus boletines epidemiológicos
5. Las autoridades sanitarias debe extremar la lucha anti vectorial para eliminar los

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y EMBARAZO: REVISIÓN

Tabla 2. Efectos de los virus: dengue, chikungunya y Zika sobre las embarazadas y recién nacidos (RN)

Características	Dengue	Chikungunya	Zika
Severidad de la enfermedad en la madre	Puede ser severa	Puede ser severa (formas atípicas)	Aparentemente no severa
Evolución adversa del embarazo (parto prematuro, bajo peso al nacer)	Si	Si	En investigación
Transmisión en el recién nacido (RN)	En el peri parto/ Infrecuente	En el peri parto/ 48-50 % o menos	Intra útero, periparto
Severidad de la enfermedad en el RN	Usualmente leve, puede ser severa	Puede ser severa (formas atípicas)	En investigación
Malformaciones congénitas	No descrita	No descrita	-Asociación con Microcefalia (Más frecuente en el primer trimestre del embarazo) -Calcificaciones intracerebrales -Atrofia macular -Otras MC en SNC
Abortos /óbito fetal/muerte neonatal	Si	Si	Si
Diagnóstico materno (Pruebas más utilizadas)	PCR-TR*	PCR-TR*	PCR-TR*
Diagnóstico en el RN (Pruebas más utilizadas)	PCR-TR*	PCR-TR*	PCR-TR*
Transmisión por lactancia materna	Posible (Muy infrecuente)	No	Posible (En investigación)
Lactancia materna permitida	Si	Si	Si
Pronóstico en la evolución del RN	No alterado	Trastornos cognitivo en RN con enfermedad atípica neurológica	La microcefalia puede asociarse con: retardo mental, trastornos cognitivos, convulsiones y problemas oftalmológicos, entre otros.

PCR-TR* : PCR en tiempo real(Es actualmente la prueba más recomendada para el diagnóstico de dengue, chikungunya y zika en los países de alta prevalencia de dichas enfermedades). MC: Malformaciones congénitas. SNC: Sistema nervioso central.

Fuente: (25,32,33, 35,41-45)

6. Las autoridades sanitarias deben informar a la comunidad y a la población en general acerca de las medidas preventivas para evitar la picadura del mosquito transmisor (usar mosquiteros, uso de mallas en ventanas, usar pantalones y camisa manga larga, usar repelentes permitidos durante el embarazo)
7. Las autoridades sanitarias deben trabajar en conjunto con las diferentes sociedades científicas, la Academia y las Universidades en relación a las posibles complicaciones del Zika como la microcefalia y trastornos neurológicos como el Síndrome de Guillain Barré.
8. Los profesionales de la salud que se encargan del cuidado de las embarazadas (obstetras, médicos de familia y atención primaria, entre otros), deben familiarizarse con los síntomas de VZIK en las embarazadas y su asociación con microcefalia y otras malformaciones congénitas.
- 9- Los servicios de atención médica deben hacer seguimiento a todas las embarazadas que residen en países donde hay transmisión continua de VZIK y garantizar control prenatal para identificar, controlar, o excluir microcefalia y otras malformaciones congénitas.

10. A todas las embarazadas en la semana 18-20 que viven en sitios de transmisión continua de virus zika, se les debe ofrecer eco fetal por profesional con experiencia en el diagnóstico prenatal de ultrasonido.
11. Las sociedades científicas de Venezuela como: Obstetricia-Ginecología, Infectología, Pediatría y Puericultura, Medicina Interna, Salud Pública, Epidemiología y Neurología, entre otras, deben alertar a sus miembros sobre el VZIK y potenciales asociaciones con la microcefalia y el Síndrome de Guillain-Barré.
12. Las embarazadas deben realizar y continuar el control pre natal y realizarse todas las pruebas o exámenes recomendadas por su médico.
13. No consumir alcohol o alguna droga durante el embarazo y no usar medicamentos sin consejo médico.
14. Las embarazadas deben adoptar medidas para reducir la presencia de mosquitos transmisores de enfermedades mediante la eliminación de los criaderos (eliminar recipientes que puedan contener agua y cubrir adecuadamente los sitios de almacenamiento de agua).
15. Las embarazadas deben protegerse de los mosquitos, mantener puertas y ventanas cerradas, usar pantalones y camisa manga larga, usar repelentes permitidos durante el embarazo.
16. Las embarazadas que residen en países donde no hay transmisión continua de virus zika y viajen a áreas donde circula el zika deben mencionarlo durante sus controles prenatales.
17. Las embarazadas que residen en países con transmisión continua de VZIK, se les debe aconsejar a usar preservativo para evitar la infección por transmisión sexual.

Conclusiones

Estamos en presencia de una nueva amenaza para las Américas, se trata de una arbovirosis emergente: la infección por virus Zika (VZIK), la cual se encuentra en plena expansión, enfermedad de severidad leve, pero asociada a complicaciones

potencialmente severas como el Síndrome de Guillain Barré y la microcefalia y otras malformaciones congénitas. Este escenario demanda una fuerte respuesta de los servicios de salud de los países de la Región, los cuales deben beneficiarse de las lecciones aprendidas en Brasil para enfrentar la epidemia y sus consecuencias, además de formar equipos transdisciplinarios para el estudio de esta patología y sus potenciales efectos en las embarazadas, el feto y el recién nacido, reforzar los servicios de salud reproductiva y garantizar las pruebas diagnósticas como el PCR-TR. En ausencia de una vacuna para evitar la enfermedad, se recomienda extremar las medidas de control de vectores, educar a la población en la prevención de la picadura de los mosquitos transmisores e informar a los profesionales de salud, a la comunidad y a las embarazadas. Adicionalmente, hay que comunicar oportunamente los datos epidemiológicos y clínicos en los boletines epidemiológicos de los países, herramienta fundamental en la vigilancia y control de las epidemias.

Nota: La autora declara no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Etymologia: Zika Virus. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jun; 20(6): 1090.
2. Carvajal Ana C., Peña Saúl O., Oletta L José F. Artículo de revisión: Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas. *Revista de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (caracas)* volumen 31 (1) – 2015. Disponible en: http://svmi.web.ve/wh/revista/V31_N1.pdf. Consultado el 10 de diciembre de 2015.
3. OPS. Alerta Epidemiológica Infección por virus Zika 7 de mayo de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30076&lang=es. Consultado el 12 de diciembre de 2015.
4. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014 Apr 3;19(13). pii: 20751.
5. Brian D. Foy, Kevin C. Kobylinski, Joy L. Chilson Foy, Bradley J. Blitvich, Amelia Travassos da Rosa, Andrew D. Haddow, Robert S. Lanciotti, and Robert B. Tesh. Probable Non-Vectorborne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May; 17(5): 880–882.
6. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, *Euro Surveill.* 2014 Apr 10; 19(14):November 2013 to February 2014.
7. Saude Brasil.nota à imprensa. Fiocruz detecta vírus ativo do Zika em saliva. 05/02/2016. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agenzia-saude/22107-fiocruz-detecta-virus-ativo-do-zika-em-saliva>.

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y EMBARAZO: REVISIÓN

- Consultado el 7 de febrero de 2016.
- Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain Barré syndrome—case report, French Polynesia. *Euro Surveill.* 2014;19:20720.
 - OPS. Zika - Actualización epidemiológica - 24 de febrero de 2016. Virus del Zika – Incidencia y tendencias. Disponible en: <http://www.paho.org/>. Consultado el 28 de febrero de 2016.
 - OMS. Brote epidémico .Infección por el virus de Zika — Venezuela.3 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/03-december-2015-zika-venezuela/es/>. Consultado el 12 de enero de 2016.
 - Coes - Microcefalias Centro De Operações De Emergências Em Saúde Pública Sobre Microcefalias. Informe Epidemiológico N° 04/2015 – Semana Epidemiológica 49 (06 A 12/12/2015) . Monitoramento Dos Casos De Microcefalias No Brasil. Disponible en: www.saude.gov.br/svs/ . Consultado el 15 de diciembre de 2016.
 - Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *Journal of medical virology.* 2012 Sep;84(9):1501-5.
 - Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerging Infectious Diseases.* 2015;21(1): 84-86.doi:10.3201 /eid2101.140894.
 - Governo Federal Ministério Da Saúde. Protocolo De Vigilância E Resposta À Ocorrência De Microcefalia Relacionada À Infecção Pelo Vírus Zika. 19 de diciembre de 2015. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil-ncia-e-resposta---vers--o-1---09dez2015-8h.pdf>
 - Arzusa-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC, Rico-Turca AM, Villamil-Gómez W, Rodríguez-Morales AJ. A Fatal Case of Zika Virus Infection in Girl with Sickle Cell Disease from Colombia. *Emerg Infect Dis* 2016
 - Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536–43
 - Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1085–6. doi:10.3201/eid2011.141380
 - Ministério da Saúde (Brazil). Confirmação do Zika Virus no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde (Brazil); 2015 . Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17701-confirmacao-do-zikavirus-no-brasil>.
 - Faoro Oriana. Confirman cuatro casos de virus zika en Caroní y Heres. *Correo del Caroni.* 11 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://www.correodelcaroni.com/>. Consultado el 6 de enero de 2016.C
 - El Universal. Ministra de Salud admite 4700 casos sospechosos de zika en Venezuela. 28 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.eluniversal.com/vida/160128/ministra-de-salud-admite-4700-casos-sospechosos-de-zika-en-venezuela>
 - OPS/OMS. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2015 (por semanas) Semana Epidemiológica / SE 20 (actualizada al 22 de mayo de 2015). Disponible en: <file:///C:/Users/SAMSUNG/Downloads/2015-may-22-cha-CHIKV-casos-se-20.pdf>
 - Carvajal de C. Ana C. Carta al Editor. Zika. *Gac Méd Caracas* 2015;123(2):135-137. Disponible en: [http://anm.org.ve.tmp-ravatech.com/anm/saciverrevista.php](http://anm.org.ve/tmp-ravatech.com/anm/saciverrevista.php)
 - PAHO. WHO. Strategy for Enhancing National Capacity to Respond to Zika virus Epidemic in the Americas. feb, 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33130&lang=es. Consultado el 6 de febrero de 2016.
 - Carvajal Ana, Hernández Moraima , Ortiz Astrid, Puche Deyanira , Wulf Juan Pérez , Larrazabal Natasha, Cáceres Ana María. .Boletín de La Sociedad Venezolana de Infectología. 2014. Disponible en: <http://Www.Svinfectologia.Org/Images/Stories/Consensos/Carvajal%20a.%20infeccionese embarazada.Pdf>. Consultado el 8 de enero de 2016.
 - Brasil P, Pereira, Jose P Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, et al. "Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro -- preliminary report" *N Engl J Med.* 4 de marzo de 2016. Disponible en: Consultado el 4 de marzo de 2016.
 - Ministerio de Salud de Brasil. Microcefalia - Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico.17/11/2015. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico>. Consultado el 26 de noviembre de 2015
 - OPS/OMS. Epidemiological Alert Increase of microcephaly in the northeast of Brazil. 17 November 2015. Disponible en: <http://www.paho.org/>. Consultado el 8 de enero de 2016
 - OPS/OMS. Alerta epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública de las Américas. 1 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://www.paho.org/> . Consultado el 6 de diciembre de 2016.
 - ECDC. Zika virus epidemic in the Américas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome 10 December 2015. Disponible en : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>. Consultado el 6 de enero de 2016
 - Ministério da Saúde Brasil. Ministério da Saúde orienta gestantes sobre os casos de microcefalia. 13/11/2015. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20692-orientacoes-as-gestantes-sobre-os-casos-de-microcefalia>. Consultado el 24 de diciembre de 2015.
 - Ventura Camila V, Maia Mauricio, Filho Bravo Vasco, Góis Adriana L, Belfort Rubens Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. Published Online January 7, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00006-4). Consultado el 9 de enero de 2016.
 - Jernej Mlakar, M.D., Misa Korva, Ph.D., Nataša Tul, M.D., Ph.D., Mara Popović, M.D., Ph.D., Mateja Poljšak Prijatelj, Ph.D., Jerica Mraz, M.Sc., Marko Kolenc, M.Sc et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. at *NEJM.org.* February 10, 2016. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600651#citeby=&t=article>. Consultado el 2 de marzo de 2016.
 - Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis* 2016. 10(2): e0004517. doi:10.1371/journal.pntd.0004517
 - CDC. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>. Consultado el 3 de marzo de 2016.
 - Smith Michael .Pregnant Women With Zika Have Fetal Abnormalities. 'Smoking gun' all but seals case that virus causes microcephaly. *MedPage Today.* Disponible: <http://www.medpagetoday.com/InfectiousDisease/GeneralInfectiousDisease/56570>
 - Ministério da Saúde Brasil. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Centro de operações de emergências em saúde pública sobre microcefalias .informe epidemiológico n° 15 semana epidemiológica (se) 08/2016 (21 a 27/02/2016) monitoramento

- dos casos de microcefalia no Brasil. Disponible en: www.saude.gov.br
37. Ministério da Saúde atualiza casos suspeitos de microcefalia. 13/01/2016 . Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/21519-ministerio-da-saude-atualiza-casos-suspeitos-de-microcefalia>. Consultado el 14 de enero de 2016.
 38. World Health Organization. Child growth standards: Head circumference-for-age. Disponible en: http://www.who.int/child-growth/standards/hc_for_age/en/
 39. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009;73(11):887-897. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b783f7.
 40. OPS. Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación de virus Zika. 21 de enero de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32999&lang=es. Consultado el 26 de enero de 2016.
 41. Friedman EE, Dallah F, Harville EW, et al. Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. Lopes da Fonseca BA, ed. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(10):e3226. doi:10.1371/journal.pntd.0003226.
 42. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):415-7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit227>
 43. Friedman EE1, Dallah F2, Harville EW1, Myers L3, Buekens P1, Breart G4, Carles G2. Symptomatic Dengue infection during pregnancy and infant outcomes: a retrospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Oct 9;8(10):e3226. doi: 10.1371/journal.pntd.0003226. eCollection 2014.
 44. Carvajal Ana ; Gómez Susana ; Agüero Anna ; Caraballo Lía ; Loaiza Gladys ; Rojas Olga ; Palmero Mabel ; Salazar Aleydah; Monsalve Lia ; Landaeta María E; Pacheco Clara ; Benítez Gidder. Chikungunya atípica en tres embarazadas. Policlínica Las Mercedes . Hospital Universitario De Caracas. Año 2014. Abstract 010. XX Jornadas Nacionales de Infectología. 2015
 45. Xavier Fritel, Olivier Rollet, Patrick Gérardin, Bernard-Alex Gaüzère, Jacques Bideault, Louis Lagarde et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006 *Emerg Infect Dis*. 2010 March; 16(3): 418–425
 46. OPS.OMS. Zika, Infección por Virus: Materiales de comunicación de OPS/OMS. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7923&Itemid=41484&lang=es. Consultado el 8 de enero de 2015.
 47. Univadis. Noticias médicas. Nueva alerta en Colombia sobre riesgo en gestantes que contraen el virus del Zika.9 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.univadis.com/ve/medical-news/505/Nueva-alerta-en-Colombia-sobre-riesgo-en-gestantes-que-contraen-el-virus-del-Zika> . Accesado el 9 de enero de 2016.
 48. WHO. Pregnancy management in the context of Zika virus. Interim guidance. 2 March 2016.
 49. OPS. Preguntas y respuestas sobre el zika y el embarazo. 4 de marzo de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552&Itemid=41711&lang=es. Consultado el 5 de marzo de 2016.
 50. José Félix Oletta L, Julio Castro M , Ana C. Carvajal ,Oswaldo Godoy ,Carlos Walter V ,Ángel Rafael Orihuela Saúl O. Peña, Andrés Barreto .Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional .Evolución de la epidemia de zika en Venezuela, hasta el 20 de febrero de 2016. 4 de marzo de 2016.

Hígado graso no alcohólico

Yaremy Hernández Castillo*

Resumen

El Hígado graso no alcohólico (HGNA) se define como la infiltración grasa del hígado mayor al 5% de su peso incluyendo un amplio espectro de trastornos hepáticos que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis pudiendo progresar a fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte. Para establecer el diagnóstico deben encontrarse hallazgos histológicos o imagenológicos, excluirse una causa secundaria de esteatosis y existir asociación con el Síndrome metabólico, en donde la Resistencia a la insulina es la piedra angular en su fisiopatología. Su prevalencia va en aumento de la mano con la epidemia de la obesidad a nivel mundial. La biopsia hepática sigue siendo el patrón de oro, sin embargo han surgido marcadores serológicos como índices predictivos de fibrosis así como métodos imagenológicos para lograr de manera no invasiva seleccionar a aquellos pacientes candidatos a biopsia hepática. El tratamiento de elección siguen siendo los cambios en el estilo de vida. La Vitamina E y las Tiazolidinedionas son los únicos que han demostrado evidencia en Ensayos Clínicos Controlados. Otros medicamentos serán discutidos así como drogas promisorias.

Palabras Clave: Hígado graso no alcohólico, cirrosis, fibrosis, carcinoma hepatocelular, síndrome metabólico, obesidad.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as fatty infiltration of the liver that is more than 5% of its weight including a wide spectrum of liver disorders ranging from simple steatosis to steatohepatitis, which can progress to fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death. To establish the diagnosis histological or imaging findings to exclude a secondary cause of steatosis and have an association with metabolic syndrome, where insulin resistance is a cornerstone in its pathophysiology. Its prevalence is increasing with the obesity epidemic worldwide. Liver biopsy remains the gold standard; however serological markers have emerged as predictive indices of fibrosis and imaging methods to achieve noninvasively select candidates for liver biopsy. The treatment of choice remains the changes in lifestyle. Vitamin E and thiazolidinediones have shown evidence in Randomized Clinical Trials. Other medicines will be discussed as well as promising drugs. The present review aims to update the current information of this entity in terms of epidemiology, etiology, diagnosis and treatment.

Key words: Nonalcoholic fatty liver, cirrhosis, fibrosis, hepatocellular carcinoma, obesity, metabolic syndrome.

* Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas

Introducción

El término enfermedad del hígado graso no alcohólica se refiere a un espectro de trastornos hepáticos, que van desde la esteatosis simple, en la que se encuentra esteatosis macro o microvesicular, a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se caracteriza por una reacción inflamatoria con lesión de hepatocitos con o sin fibrosis. Esta última puede progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y muerte. Su prevalencia va en aumento junto con la epidemia de la obesidad a nivel mundial. A pesar que su etiopatogenia no está claramente dilucidada se sabe que la resistencia a la insulina es la piedra angular en su desarrollo. La biopsia hepática sigue siendo el patrón de oro, sin embargo, existen otros métodos serológicos e imagenológicos que permiten evaluar de forma no invasiva a estos pacientes. No existe un tratamiento específico, sin embargo, los cambios en el estilo de vida, las tiazolidinedionas y la vitamina E son los únicos que han demostrado evidencia en Estudios Controlados Aleatorizados. Muchos otros métodos terapéuticos se han utilizado y algunos son prometedores.

Se define como una infiltración grasa del hepatocito, mayor al 5% de su peso, lo cual debe cumplir con las siguientes características:

- Evidencia imagenológica o histológica
- Excluir causa de esteatosis secundaria, ej. consumo significativo de OH (consumo semanal superior a 210 g (21 tragos/sem.) en hombres y a 140 g (14 tragos/sem.) en mujeres en los últimos 2 años^(1,2,3), medicamentos esteatogénicos o desórdenes hereditarios y de enfermedades hepáticas crónicas coexistentes
- Existe asociación frecuente con DM, obesidad y dislipidemia⁽³⁾. Se clasifica en hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en ésta última, además de la esteatosis, existe inflamación con daño del hepatocito (degeneración fibrótica). No está claro aún si pudiera tratarse de un marcador de enfermedad metabólica, como el Síndrome metabólico (SM)⁽⁴⁾.

Epidemiología

El HGNA fue descrito inicialmente en 1980 por Ludwig y col. en la clínica Mayo. Está íntimamente relacionado con la obesidad, la DM y el SM, siendo entonces la patología hepática más frecuente y ascendente con una prevalencia de 27 a 38% en países occidentales, impulsada por la epidemia de la obesidad, la diabetes y el estilo de vida sedentario observándose una correlación con el IMC, raza, etnia y sexo, habiendo mayor riesgo en hispanos, hombres y edad avanzada⁽⁴⁾. En pacientes con DM se encuentran valores de prevalencia entre 44 y 70%⁽³⁾. En obesos mórbidos, candidatos a cirugía bariátrica hay datos de prevalencia de hasta 90%, en hipertrigliceridemia hasta 50% y en niños de 13 a 14%. La EHNA tiene una prevalencia en la población general de 3 a 5% y en obesos mórbidos de 37%⁽¹⁾. Existe un pequeño número de pacientes con HGNA “delgados” con Resistencia a la Insulina (RI) que no presentan los otros componentes del SM (hasta 7% con IMC normal)⁽⁵⁾.

Historia natural

La esteatosis simple permanece estable por muchos años y solo en pocos casos puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)^(6,7). La incidencia de cirrosis es mayor en los pacientes con EHNA, basado en biopsia de hígado, en comparación con los pacientes con HGNA. En un estudio tipo cohorte de 420 pacientes con HGNA seguidos durante 7,6 años la incidencia de cirrosis fue de 3%^(8,9). En un estudio cohorte de 71 pacientes con EHNA seguidos durante 13,7 años, el 10% de los pacientes progresó a enfermedad hepática terminal. El riesgo de DM 2 fue mayor en los pacientes con HGNA y esta condición progresó mas en pacientes con EHNA^(10,11,12). La tasa general de mortalidad por enfermedad cardiovascular es más alta en los grupos de pacientes con HGNA que en grupos normales de control; la tasa de mortalidad relacionada con el hígado aumenta en pacientes con EHNA^(1,4,5,6,13). Sin embargo, en un estudio tipo cohorte en 11.371 adultos estadounidenses con HGNA no se encontró aumento de la mortalidad por cualquier causa⁽¹⁴⁾. La incidencia acumulada anual de CHC se estimó en 2,6% en pacientes con cirrosis por EHNA, 2 a 3 veces menor que en pacientes con cirrosis inducida por el HCV (4,0 %/año)^(3,6). Aunque el mecanismo

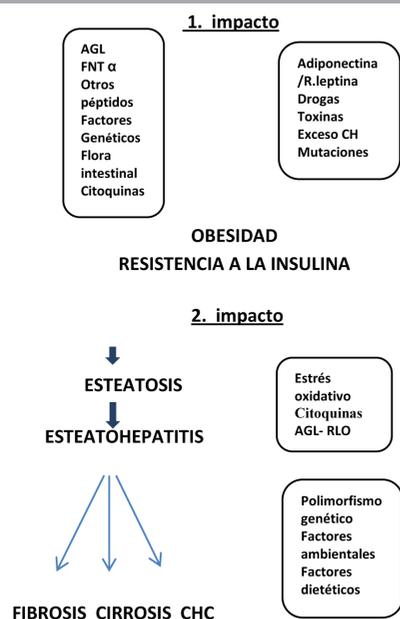
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

no está claro, se asume que los factores de riesgo de carcinogénesis incluyen edad avanzada, la DM 2 y obesidad⁽¹⁵⁾. Entre los predictores independientes para la progresión de la fibrosis se encuentran: la edad mayor a 45–50 años, IMC mayor de 28–30 kg/m², el grado de RI, DM, HTA La DM, cifras séricas elevadas de aminotransferasas, mayor edad y presencia de necrosis en la biopsia hepática inicial, alteración de la glicemia en ayunas, y presencia de cirrosis se consideran factores con impacto negativo sobre la supervivencia de la EHNA⁽¹¹⁾.

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico exacto de la enfermedad de HGNA es desconocido. La RI está vinculada a la obesidad y es un elemento central en la patogenia de HGNA. Se explica como la teoría del doble impacto. En el 1er. impacto la RI produce hiperinsulinemia, lo cual a su vez estimula la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres (AGL) al hígado promoviendo la aparición de la esteatosis hepática. El 2do. impacto es consecuencia del estrés oxidativo, la sobrecarga hepática de AGL que genera radicales libres de oxígeno (RLO) induciendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Esta segunda fase explicaría la evolución a fenómenos necroinflamatorios, fibrosis y cirrosis en individuos genéticamente susceptibles^(4,11,15,16). (Figura 1).

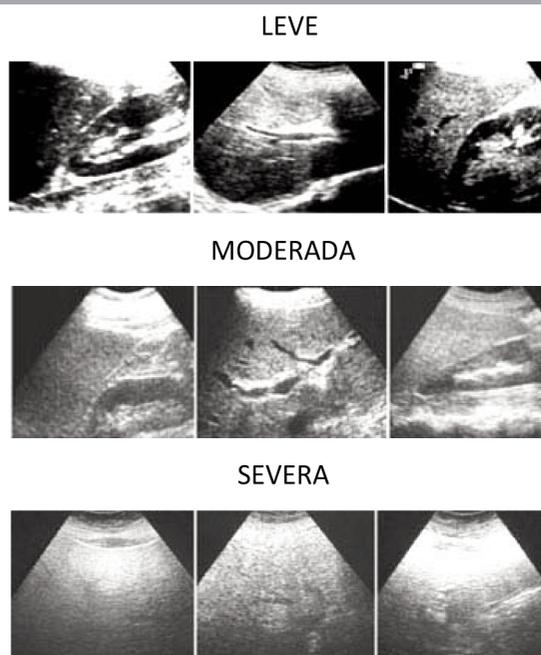
Figura 1. Patogenia⁽²⁾



Diagnóstico

Los pacientes con HGNA a menudo son asintomáticos, en ocasiones presentan dolor en hipocondrio derecho, ictericia y prurito. Se debe realizar una historia médica cuidadosa, serología de hepatitis viral y autoinmune, alfa 1-antitripsina, medición de hierro y cobre sérico⁽¹¹⁾. La elevación de las aminotransferasas es inespecífica^(17,18,19). La imagenología no es confiable en determinar la presencia de esteatohepatitis en pacientes con HGNA. El Ultrasonido demuestra un aumento difuso de la ecogenicidad debido a la infiltración grasa del hígado (Fig.3), tiene una sensibilidad (S) del 89% y una especificidad (E) del 93% para detectar esteatosis y una S y E del 77% y 89% respectivamente en detectar fibrosis^(13,15,20,21). Su utilidad disminuye si la esteatosis es inferior al 33% del parénquima hepático^(15,22). Riley y col. definieron cinco hallazgos ecográficos característicos para HGNA que pueden ser identificados por el clínico: 1. La atenuación rápida de la imagen dentro de 4-5 cm de profundidad porque las estructuras más profundas son difíciles de descifrar; 2. Ecogenicidad difusa con brillo dentro de los primeros 2 a 3 cm de profundidad; 3. Hígado heterogéneo; 4. Espesor de profundidad subcutánea (> 2 cm); y 5. El hígado llena todo el campo sin bordes visibles, obteniendo una S de 80% y E de 99%⁽²³⁾.

Figura 3. Grados de Esteatosis hepática⁽²²⁾



En la Tomografía, la infiltración grasa del hígado produce baja densidad del parénquima, medido por Unidades Hounsfield (UH). En la esteatosis hepática la atenuación grasa es menor que la de los tejidos blandos. También tiene baja sensibilidad y especificidad en el caso de esteatosis hepática leve⁽²⁾. La resonancia magnética de eco de doble gradiente (DGE-MRI) es más precisa con S y E mayor del 90% cuando la esteatosis es mayor al 5%, sin embargo, la diferencia con el ultrasonido es estadísticamente insignificante cuando la esteatosis fue mayor del 30%⁽²⁴⁾.

La elastografía por US y la elastografía por RM, son métodos prometedores para el diagnóstico de EHNA y/o FA⁽²⁴⁾. La elastografía es el principio físico que cuantifica la rigidez-elasticidad de los tejidos. Existen 3 métodos elastográficos, la elastografía hepática transitoria (Fibroscan®), el *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), (fuerza de impulso de radiación acústica) y la resonancia magnética elastográfica (RME). La elastografía hepática transitoria es el más utilizado y permite estimar de forma no invasiva el grado de tejido fibroso presente en el hígado⁽²⁵⁾. Con éste se mide la elasticidad hepática de un cilindro de aproximadamente 1 cm de diámetro por 4 cm de longitud, 100 veces mayor que la muestra obtenida por biopsia siendo más representativo de la totalidad del parénquima hepático. Éste método ha sido de gran precisión en la diferenciación de FA de la fibrosis hepática leve, con S que van de 88,9% a 100% y E de 75% a 100% (59%). Su uso está limitado en pacientes con HGNA y obesidad importante. La RM elastográfica aplica una onda mecánica sobre toda la superficie hepática y el volumen evaluado es prácticamente la totalidad del hígado excluyendo el hilio hepático⁽²⁴⁾. La RM por espectroscopia (RME) mide la fracción de protones de grasa y niveles de triglicéridos (TGc) hepáticos y se puede evaluar cuantitativamente la intensidad de la esteatosis. Es actualmente el método más preciso para diagnosticar la esteatosis hepática⁽²⁶⁾. La RM, si es realizada y analizado correctamente, tiene una precisión comparable a RME, es más práctico, y puede cubrir la totalidad del hígado^(13,24,27).

Los Índices predictivos de fibrosis, se usan para identificar la FA en pacientes con HGNA⁽³⁾. Entre

ellos se encuentran: NAFLD-Fibrosis score (NFS, Escala de Fibrosis en Hígado graso): mide 6 variables: edad, IMC, trigliceridemia, plaquetas, albúmina y relación AST/ALT. Puede calcularse online en ([//naflscore.com](http://naflscore.com)). El área bajo la curva es de 0,85 para predecir FA. Si es <-1.455 tiene una S de 90% y E de 60% para excluir FA. Si es $> 0,676$ la S es de 67% y la E de 97% para identificar FA⁽²⁸⁾. Panel de fibrosis hepática avanzada: (puntuación ELF) se calcula basado en un panel de exámenes que incluyen la determinación de niveles plasmáticos de matriz de recambio proteica⁽³⁾. Determinación de niveles de citoqueratina 18 (CK-18): es un marcador de apoptosis de hepatocitos, es un nuevo marcador de EHNA en HGNA. En un metanálisis se encontró una S de 78%, E de 87% para EHNA en HGNA⁽³⁾. AAR: relación entre ALT/AST, si es mayor a 1 tiene un valor predictivo negativo de 89% para excluir FA^(3,25).

Biopsia hepática: sigue siendo el patrón de oro. Está indicada para confirmar el diagnóstico de EHNA, para clasificar y estadiar la enfermedad y para descartar otros diagnósticos. Es un método invasivo con complicaciones y variabilidad intra e interobservador. Los componentes histológicos claves de EHNA son esteatosis, “balonización” hepatocelular, e inflamación lobular. La fibrosis no es parte de la definición histológica de EHNA. Sin embargo, el grado de fibrosis sirve para predecir el pronóstico⁽¹¹⁾. (NASH-CR Network) (1) Esteatosis aislada, (2) Esteatosis más inflamación lobular, (3) anterior más “balonización” de hepatocitos., (4) anterior más cuerpos de Mallory y/o fibrosis. Los Estadios (1) y (2) permanecen estables, mientras que los (3) y (4) presentan potencial de progresión y peor pronóstico⁽¹⁶⁾. La fibrosis se valora en 5 estadios: (0) ausencia, (1) perisinusoidad ó portal, (2) perisinusoidal y portal/periportal, (3) septal o en puentes (4) cirrosis⁽¹¹⁾.

Evaluación del paciente con HGNA

Pacientes sin sospecha de HGNA, que tengan imagenología probable, síntomas o signos y bioquímica hepática alterada, deben ser evaluados como sospechosos de HGNA. Pacientes sin sospecha de HGNA, con imagenología probable, sin alteraciones clínicas ni bioquímicas, debe evaluarse la presencia

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

de factores de riesgo metabólicos y buscar otras causas de esteatosis secundaria⁽³⁾.

¿Cuándo realizar biopsia?

Está indicada en pacientes con HGNA con riesgo elevado de EHNA y FA. La presencia de SM y el índice de fibrosis en HGNA (NFS) pueden utilizarse para identificar pacientes de alto riesgo para progresar a EHNA y/o FA y en pacientes donde no pueden excluirse otras causas de hepatopatía similar o coexistente sin una biopsia hepática. No se recomienda el cribado sistemático de HGNA ni en la población general, ni en pacientes de alto riesgo, en miembros de la familia ni en los niños obesos, por falta de evidencia⁽³⁾.

Tratamiento

Los principios básicos del tratamiento de HGNA y EHNA son la terapia de comorbilidades (Dislipidemia, HTA, DM), disminuir la RI, adiposidad visceral y masa grasa, reducir el estrés oxidativo y revertir cambios histológicos. Como los pacientes con HGNA sin EHNA tienen excelente pronóstico desde un punto de hepático, los tratamientos destinados a la mejora de la enfermedad hepática deben ser limitados a aquellos con EHNA^(3,29).

Cambios en el estilo de vida

Ejercicio y pérdida de peso. Una dieta saludable, la pérdida de peso y el ejercicio son medidas terapéuticas de primera línea para reducir la RI en los pacientes con HGNA⁽²⁾. El grado de la reducción de grasa hepática es proporcional a la intensidad de la intervención del estilo de vida y en general se requirió una pérdida de peso corporal entre aprox. 5 a 10%⁽³⁰⁾. Una pérdida de peso de 3 a 5% mejora la esteatosis, pero la pérdida de peso hasta de un 10% mejora la necroinflamación y el ejercicio solo mejora la esteatosis⁽³⁾.

Tratamiento farmacológico

La pioglitazona puede ser utilizada para tratar de primera línea sólo a los pacientes con EHNA demostrada por biopsia; sin embargo, existe la preocupación sobre su seguridad a largo plazo y la eficacia en pacientes con EHNA⁽³⁾. Un metanálisis de 49 ECA encontró que las Tiazolidinedionas (TZD) (especialmente la pioglitazona) mejoran la esteato-

sis y la inflamación, la glucosa, los lípidos, y la progresión de la fibrosis, pero se asocia con un aumento de peso de 2 a 5 kg en 66 a 75% de los pacientes y con edema en 4% a 10% de pacientes⁽³¹⁾. En un ECA (PIVENS) de 247 adultos con EHNA se encontró que los niveles de AST y ALT mejoran con el uso de vitamina E y pioglitazona sin mejoría en la fibrosis⁽³²⁾. La vitamina E mejora la actividad de la enfermedad histológica cuando se administra durante 2 años, pero aumentó la RI y los valores plasmáticos de triglicéridos⁽³³⁾.

En cuanto a los inhibidores del DPP-4, en un reciente metanálisis que incluyó 4.442 pacientes se encontró que liraglutida disminuyó los niveles de aminotransferasas y que este efecto es dosis dependiente⁽³⁴⁾.

La metformina mejora la sensibilidad a la insulina y la ALT y AST en la mayoría de los sujetos; sin embargo, no tiene ningún efecto significativo sobre la histología hepática^(35,36). No se recomienda como tratamiento específico de la EHNA^(3,34), pero puede administrarse tanto en pacientes con HGNA/EHNA y DM tipo 2^(3,34).

La vitamina E (alfa-tocoferol) a dosis de 800 UI/día, se recomienda como farmacoterapia de elección en pacientes no diabéticos con EHNA demostrada por biopsia, porque mejora la histología hepática en adultos. No se recomienda para tratar EHNA en pacientes con DM, HGNA sin biopsia hepática, cirrosis por EHNA o cirrosis criptogénica⁽³⁾. Su papel en la fibrosis hepática es incierto⁽³⁷⁾. Existe preocupación con el uso a largo plazo de la vitamina E por la probabilidad de un aumento en la mortalidad por cualquier causa⁽³⁸⁾ y el probable aumento de riesgo de Ca. de próstata en hombres sanos (SELECT)⁽³⁹⁾. Las estatinas, fibratos y ácidos grasos poliinsaturados mejoraron la esteatosis, producen una modesta mejoría en los niveles de AST, pero no ofrecen ventajas sobre los cambios en el estilo de vida⁽¹⁾.

Por otra parte, se evaluó la eficacia y seguridad de los agentes hipolipemiantes para HGNA/EHNA mediante la revisión de estudios en humanos incluyendo estudios piloto y de análisis prospectivos,

preliminares post hoc sobre la base de datos en línea durante el período de 1980 a diciembre de 2012. Los resultados de estos estudios proporcionan evidencia de que estos agentes son seguros y eficaces en los pacientes con estas patologías y que alguno de estos agentes puede inducir una reducción en la extensión de la esteatosis hepática⁽⁴⁰⁾. Tres revisiones Cochrane no encontraron pruebas suficientes para apoyar el uso de ácidos biliares (p.ej., ácido ursodesoxicólico en pacientes con HGNA^(31,41,42)).

Orlistat, inhibidor de la lipasa entérica, es eficaz para lograr la pérdida de peso a corto plazo y se asocia con mejoría en los niveles de AST, ALT e histología hepática en algunos estudios⁽⁴³⁾.

Una revisión sistemática de dos ECA y cuatro estudios de cohorte prospectivos encontraron que la pentoxifilina redujo los niveles de AST y ALT, aunque el estudio no examinó la morbimortalidad de los pacientes⁽⁴⁴⁾. Du y colaboradores realizaron un metanálisis desde 1997 a julio 2013, encontrando cinco ensayos aleatorizados de 147 pacientes con HGNA/EHNA. Los resultados mostraron que, en comparación con placebo, la terapia pentoxifilina resultó en una disminución significativa en el peso corporal, de ALT, AST, glucosa y del FNT- α , redujo el índice de actividad de HGNA, mejoró la inflamación lobular sin mejoras en la fibrosis^(37,45).

Cirugía Bariátrica

Chávez-Tapia y col. hicieron una amplia revisión en el Grupo Cochrane de Registros Controlados Hepato-biliar, en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), en la Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE y Science Citation Index ampliado hasta octubre de 2009. La falta de ECA y estudios clínicos cuasialeatorios les impidió evaluar los beneficios y daños de la cirugía bariátrica como un enfoque terapéutico para los pacientes con EHNA⁽⁴⁶⁾. En varios estudios se encontró mejoría de las pruebas hepáticas, del grado de esteatosis e incluso del grado de inflamación, pero sólo 6 mostraron alguna mejoría en la fibrosis. Sin embargo, en 4 estudios se demostró un cierto deterioro del grado de fibrosis⁽⁴⁷⁾. Las guías norteamericanas no contrain-

dican la cirugía bariátrica en pacientes obesos con HGNA o EHNA sin cirrosis; Sin embargo, el tipo, seguridad y la eficacia de la misma no están garantizados⁽³⁾.

Los Probióticos, se utilizan como importantes mediadores de las alteraciones metabólicas inducidas por la dieta en pacientes con HGNA al ocasionar cambios en la microbiota intestinal^(37,49,50).

La reducción de hierro ha sido sugerida como una terapia potencial debido a que se han encontrado niveles elevados de hierro sérico y aumento de los depósitos de hierro hepático en pacientes con HGNA / EHNA. Incluso la elevación del hierro sérico se asoció con inflamación hepática, la progresión de la fibrosis, y resistencia a la insulina en pacientes con HGNA / EHNA^(37,29). Los anticuerpos anti-TNF- α son eficaces contra la necrosis, inflamación y fibrosis en el modelo experimental de EHNA⁽²³⁾. Los Bloqueadores del SRA, especialmente el Valsartan pueden actuar como anti-fibrogénicos encontrándose un efecto potencialmente beneficioso en enfermedad hepática⁽³⁷⁾. El Receptor Farnesoid X (FXR), es uno de los mediadores de los efectos de los ácidos biliares y es activado por el ácido quenodeoxicólico. El ácido obeticólico (AOC) es un derivado semisintético de AB que se caracteriza por una alta afinidad por FXR, que es 100 veces superior al ligando natural ácido quenodeoxicólico. En estudios preclínicos el uso de AOC ha demostrado estar asociado a un aumento en la sensibilidad a la insulina y una reducción de la inflamación y fibrosis hepática, a su vez modulando el metabolismo lipídico^(37,51,52). Los Inhibidores de las caspasas pueden controlar la apoptosis y ser útiles como una terapia anti-fibrótica en EHNA⁽³⁷⁾. El Aramchol (un ácido biliar) puede reducir significativamente, de forma dosis dependiente, el contenido de grasa en el hígado en pacientes con HGNA, según Safadi y col.⁽⁵³⁾. El fármaco más estudiado bloqueando el transportador SGLT-2 es etabonato sergliflozin⁽³⁷⁾. Se esperan los futuros estudios sobre el papel de los inhibidores de SGLT-2 en la enfermedad de hígado graso en animales y seres humanos⁽³⁷⁾. Un nuevo análogo tiroideo ha sido probado en modelos animales con trastornos de sobrepeso y relacionados, incluyendo

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

principalmente HGNA, encontrándose una reducción de la esteatosis hepática⁽³⁷⁾.

Seguimiento

Debe realizarse seguimiento hematológico y cardiovascular en pacientes con HGNA. Se sugiere monitoreo hepático semestral a anual no invasivo de la fibrosis por medio de ecografía de hígado, aminotransferasas y marcadores de RI⁽³⁾. La Biopsia hepática no debe repetirse antes de 5 años después de la de base en aquellos pacientes en los que se sospecha progresión de la fibrosis. La vigilancia de las vrices esofagogástricas y de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con EHNA-cirrosis es defendida por la mayoría de las sociedades⁽⁵⁴⁾. El HGNA no exacerba la hepatotoxicidad, y no hay una mayor propensión a que aparezcan efectos colaterales de los agentes farmacológicos, incluyendo los inhibidores de la HMG-CoA reductasa⁽¹¹⁾. La coexistencia de HGNA, obesidad y SM puede exacerbar otras hepatopatías como alcohólica⁽¹¹⁾. La coexistencia de HGNA con hepatitis C o VIH empeora el pronóstico y disminuye la respuesta al tratamiento. Los pacientes con cirrosis deben ser monitorizados para detectar signos de Hipertensión portal, la progresión de la enfermedad, insuficiencia hepática y CHC⁽⁴⁾. En 2012 Baffy y col. en una revisión entre 2004-2011 informaron que por lo menos 116 casos de HCC ocurrieron en HGNA sin cirrosis confirmado histológicamente^(55,56). La prevención de la obesidad, la diabetes y la EHNA siguen siendo la mejor estrategia a largo plazo⁽¹¹⁾. El aumento de riesgo de carcinoma colorrectal y otros tipos de cáncer se ha descrito en pacientes con HGNA^(11,12).

Conclusiones

La RI debe considerarse un indicador importante para detectar HGNA. La ecografía hepática debería ser el procedimiento de elección para la HGNA y las aminotransferasas no son una herramienta útil en la práctica clínica. El cribado de HGNA no se recomienda en la población general. Directrices europeas sugieren el uso combinado de los parámetros clínicos y de laboratorio, los marcadores séricos, (en particular el índice de fibrosis de HGNA: NFS) y métodos de imagen (elastografía transitoria) con el fin de seleccionar y reducir el número de pacientes con HGNA que requieren

Biopsia. La directriz estadounidense destaca además la importancia del SM como fuerte predictor de EHNA⁽¹¹⁾.

Las modificaciones del estilo de vida son el enfoque de primera línea para tratar a los pacientes con HGNA. Se debe estimular la actividad física y el ejercicio, debido a que estos han demostrado reducir la esteatosis y mejorar los niveles de enzimas hepáticas independientes de la pérdida de peso⁽³¹⁾.

Existe una creciente evidencia de un efecto beneficioso de la pioglitazona y la vitamina E en pacientes no diabéticos con EHNA demostrada por biopsia. Sin embargo, la pioglitazona, la vitamina E no están libres de efectos secundarios. La Pioglitazona se asocia con aumento de peso y un mayor riesgo de fracturas, ICC y el cáncer de vejiga. Altas dosis de vitamina E ha sido relacionadas con una mayor mortalidad por cualquier causa y cáncer de próstata⁽¹¹⁾.

Los tratamientos farmacológicos específicos de factores de riesgo metabólicos (particularmente estatinas en dislipidemia, metformina en diabéticos) no están contraindicados en pacientes con HGNA.

La cirugía bariátrica podría ser una opción válida en obesos mórbidos con HGNA que no responden a los cambios de estilo de vida.

La Detección Oncológica/ vigilancia se debe considerar en el riesgo individual⁽¹¹⁾.

Los pacientes con enfermedad de HGNA deben ser inmunizados contra la hepatitis A y B y ser animados a limitar el consumo de alcohol para prevenir el desarrollo de enfermedad hepática inducida por el alcohol⁽³¹⁾.

Los pacientes con cirrosis deben ser seguidos para detectar signos de Hipertensión portal, la progresión de la enfermedad, insuficiencia hepática y CHC⁽⁵⁷⁾.

Estudios adicionales son esenciales para investigar más a fondo si la presencia de HGNA podría ser un factor pronóstico para predecir la incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como la DM tipo 2.

Referencias

- The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19:325–348.
- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010; 42:272–282.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl A.M, Brunt E.M, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55:2005–2023.
- Wilkins T, Tadmok A, Hepburn I, Schade RR. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis and management. *American Family Physician.* 2013 Jul 1;88(1):35–42.
- Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: Only a matter of weight gain and weight loss? *Journal of Hepatology,* 2015; 62: 15–17
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc-Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
- Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 129:375–8.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113- 121.
- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-755.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124–131
- World Gastroenterology Organisation. Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. Milwaukee, WI: WGO; 2012. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2013_NASH_NAFLD_SP_Final_long.pdf
- Pusl t, Göke B Alkoholische und Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis. [Citado 05 May 2015] Disponible en: <http://www.bayer-internisten.de/abstracts-hepa/AbstractGoeke.pdf>
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865–873.
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 343:6891.
- Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263- 2271.
- Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridrejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 [citado 5 May 2015]; 105(7). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082013000700006&script=sci_arttext&tlng=es
- Musso G, Gambino R, Cassader M, v c Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43(8):617–649.
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):883–889
- Weiß J, Rau M, Geier A: Non-alcoholic fatty liver disease—epidemiology, clinical course, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 447–52. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0447
- Santos LF, Hernández G, Varón Puerta A, Beltrán Ó, Botero RC, Mejía G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2010;25380-398. [Citado 15 Nov 2015] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731599010>
- Barisio D' Angelo MG, Mariel Actis A, Outomuro D. Hígado graso no alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto. *Rev Gastroenterol Perú,* 2009;29(1):44-50. [Citado 15 nov. 2015] Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292009000100007&lng=es&nrm=iso
- Csendes G P, Paolinelli G P, Busel M D, Venturelli A V, Rodríguez J. Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. *Rev. chil. radiol.* 2004; 10(2): 50-52. [citado 01 Nov 2015] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082004000200003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082004000200003>.
- Riley TR, Mendoza A, Bruno MA. Bedside ultrasound can predict nonalcoholic fatty liver disease in the hands of clinicians using a prototype image. *Dig Dis Sci.* 2006;51:982–985
- Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20(23):7392-7402.
- Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Ríos C, Méndez-Sánchez N. In vivo 3T spectroscopic quantification of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: Correlation with biochemical method and morphometry. *J Hepatol* 2010; 53: 732-737.
- Raptis DA, Fischer MA, Graf R, Nanz D, Weber A, Moritz W et al. MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis? *Gut* 2012; 61: 117-127.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54
- Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2015 Apr;50(4):364-77.
- Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Hepatology.* 2010;51(1): 121-129. doi:10.1002/hep.23276.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372–384
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685
- Musso, G, Cassader, M, Rosina, F, and Gambino, R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012; 55: 885–904
- Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology.* 2014;6(4):199-206.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

34. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:537-544.
35. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:853-860.
36. Federico A, Zulli C, de Sio I, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20(45):16841-16857. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16841.
37. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; 306(14):1549-56.
38. Miller E R, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R A, Appel L J, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142(1): 37-46.
39. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1773-1781.
40. Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD004996.
41. Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; (1):CD005160.
42. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:639-44.
43. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:49.
44. Du J, Ma Y-Y, Yu C-H, Li Y-M. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2014;20 (2):569-577.
45. Chávez-Tapia NC, Tellez-Ávila FI, Barrientos-Gutiérrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1): CD007340.
46. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current and Potential Future Treatments. *Frontiers in Endocrinology.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fendo.2014.00164.
47. Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, et al. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *World Journal of Hepatology.* 2015;7(10):1325-1336.
48. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013;12:256-262.
49. Ma Y-Y, Li L, Yu C-H, Shen Z, Chen L-H, Li Y-M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2013; 19(40):6911-6918.
50. Kattan E, Candia R, Barrera F. Eficacia y seguridad del ácido obeticoólico, agonista del receptor X farnesoide en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica. *Gastroenterol. latinoam* 2014; 25(1): 50-54.
51. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/ or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD005166.
52. Safadi, R, Konikoff, F, Zelber-Sagi, s, Halpern, M, Gilat, T, Oren, R. The Fatty Acid-Bile Acid Conjugate Aramchol Reduces Liver Fat Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* 12(12): 2085-2091.
53. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013 Oct; 59(4):859-71.
54. Baffy, G, Brunt, E.M., Caldwell, S.H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* 2012;56:1384-1391.
55. Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2014;20 (28):9217-28.
56. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010; 53:372-384.

Hipercalcemia maligna secundaria a tumor periférico y central de células gigantes: Tumor pardo.

*Rina Díaz**



* Hospital Domingo Luciani, Servicio de Medicina Interna

Factores de riesgo de morbimortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda

Mónica Núñez Báez, Gabriela I. Sanz Linares, Adriana M. Salazar Sanín*.

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es el conjunto de signos y síntomas generados tras una falla de bomba cardíaca que origina incapacidad del corazón para proveer requerimientos metabólicos suficientes. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo de morbimortalidad en pacientes hospitalizados por IC aguda. **Método:** se obtuvieron datos de 60 historias que cumplían con criterios de inclusión, del periodo 2002-2012. **Resultados:** 60% de la población correspondía al género masculino con edad promedio de 64 años (DE +14 años). La presencia de enfermedades subyacentes se registró en 96,7% siendo la hipertensión arterial la más frecuente. La principal causa de descompensación fueron procesos infecciosos (33,3%). Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes fueron arritmias (33,4%), anomalía auricular izquierda (50%) e hipertrofia ventricular izquierda (32,1%), mientras que en el ecocardiograma se evidenció fracción de eyección <45% en 73,7% de los casos y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en 47,4%. El tratamiento farmacológico más utilizado al ingreso se correspondió con diuréticos de asa (88%), seguido de fármacos moduladores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) con 76,7%, invirtiéndose esta proporción al egreso (moduladores del SRAA 90% y diuréticos de asa 85%). **Conclusiones:** predominó el género masculino con edades menores a la reportada en la literatura. La

hipertensión arterial fue la patología subyacente más frecuente. Los hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos concuerdan con los de estudios previos. El tratamiento de elección en nuestro centro es el recomendado en las guías de actuación.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, enfermedades cardiovasculares, mortalidad.

Abstract

Risk factors of morbimortality in patients hospitalised with acute heart failure

Background: Heart failure (HF) is defined as the set of symptoms and signs secondary to cardiac pump failure, which causes inability to provide the tissues's metabolic requirements. **Objective:** To identify the risk factors of morbimortality in patients hospitalized with acute HF. **Methods:** Data from 60 medical charts were obtained, between 2002-2012. **Results:** 60% of the patients were males with an average age of 64 years (SD + 14 years). Underlying diseases were recorded in 96.7% of population being the most common, hypertension. The main cause of decompensation was secondary to infectious processes (33.3%). The most frequent electrocardiographic abnormalities were arrhythmias (33.4%), left atrial abnormality (50%) and left ventricular hypertrophy (32.1%), while in the echocardiogram, ejection fraction <45% was evident in 73.7% of cases and left ventricular systolic dysfunction in 47.4%. Loop diuretics were the most widely used drug treatment at admission (88%), followed by Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) modulating drugs (76.7%), reversing this ratio at discharge (RAAS modulating drugs 90% and loop diuretics 85%).

* Departamento de Medicina. Hospital Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

Conclusions: *Patients with HF are predominantly male, with younger ages than those reported in the literature. Cardiovascular diseases are the most frequent underlying pathologies. The electrocardiographic and echocardiographic findings are consistent with previous studies. The treatment of choice in our center is the recommended by the practice guidelines.*

Key words: Heart failure, cardiovascular diseases, mortality.

Introducción

Definimos la insuficiencia cardíaca (IC) como la incapacidad del corazón para proveer los requerimientos metabólicos del organismo y/o la necesidad de mantener unas presiones de llenado anormalmente elevadas para poder producir un gasto adecuado^(1,2).

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se define como una entidad clínica donde se evidencia la rápida aparición de signos y síntomas (ICA de novo) o cambios importantes en estos en el contexto de una cardiopatía ya establecida (insuficiencia cardíaca crónica - ICC) que ameritan tratamiento urgente⁽³⁾.

Su prevalencia aumenta cada año, por lo que ha llegado a ser uno de los más importantes problemas de salud en los países occidentales y nuestro país no está alejado de la realidad mundial, ya que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte (aproximadamente 21,3%), representando la IC el 8%⁽⁴⁻⁸⁾. Patologías como hipertensión arterial (HTA), aterosclerosis, cardiopatía isquémica, enfermedad de Chagas y alteraciones valvulares, constituyen factores de riesgo para desarrollar ICC, teniendo un común denominador de carácter estructural y funcional: el remodelado cardíaco. Los pacientes diabéticos, también desarrollan una forma de cardiomiopatía independiente de la enfermedad vascular, a través del daño celular con consecuente alteración de la función contráctil, secundaria a hiperglucemia sostenida. La disfunción cardíaca secundaria a dichas patologías, puede estar relacionada con una disfunción sistólica o diastólica, con anomalías en el ritmo cardíaco o con desajustes de la precarga y la postcarga⁽⁹⁻¹²⁾.

La recurrencia en la aparición de los síntomas congestivos una vez establecida la ICC, es precipitada por la poca adherencia al tratamiento, arritmias cardíacas, nuevos eventos isquémicos y procesos infecciosos, particularmente infecciones respiratorias⁽¹³⁾.

El diagnóstico de IC se basa en la evaluación clínica, siendo necesarios estudios de laboratorio o imagen para confirmar o descartar causas etiológicas y aportar datos que nos permitan establecer su severidad^(1,2).

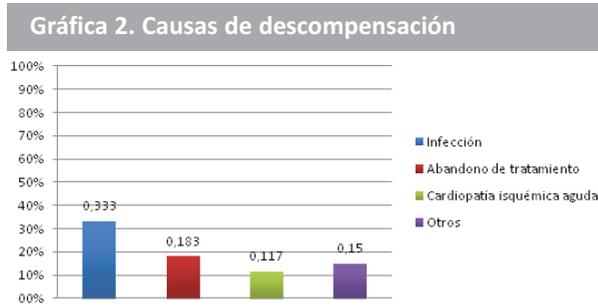
Los objetivos inmediatos del tratamiento de la IC ya instaurada son mejorar los síntomas congestivos (con el uso de diuréticos) y estabilizar las condiciones hemodinámicas. Pero también se reconoce la importancia de disminuir la frecuencia de hospitalizaciones (reflejando así la habilidad o efectividad del tratamiento de prevenir el deterioro de la IC), los cambios en el remodelado cardíaco y la disminución de los valores de BNP^(1,9).

Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (o antagonistas de receptores de angiotensina - ARA-II - en caso de intolerancia), asociado al uso de beta-bloqueadores, en todos los pacientes con fracción de eyección (FE) $\leq 40\%$, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura. También se recomienda el uso de los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM) para todos los pacientes con síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) y FE $\leq 35\%$ a pesar del tratamiento con IECA o ARA-II y un beta-boqueador⁽¹⁾.

Hasta el momento, hay una clara evidencia entre la asociación de los factores antes mencionados (comorbilidades que originan o precipitan la IC, fracción de eyección, edad, fármacos) y el riesgo de muerte, hospitalización e incapacidad en los pacientes con IC^(14,15,16).

Los resultados obtenidos en estudios de otras latitudes, no necesariamente reflejan nuestra realidad, por lo cual en esta investigación se planteó el objetivo de identificar los factores de riesgo de morbimortalidad en pacientes hospitalizados por

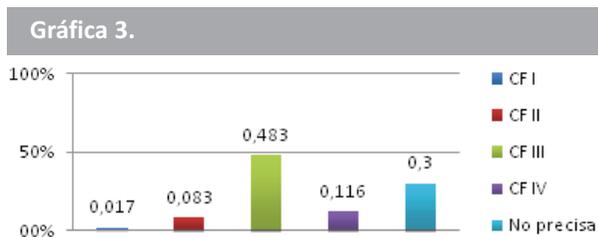
Las causas de descompensación al ingreso más frecuentemente asociadas fueron: infecciosas (33,3%), poca adherencia o abandono de tratamiento (18,3%), secundaria a SCA (11.7%) y el resto (15%) secundaria a otras causas como trastornos del ritmo, hemorragias digestivas o patologías oncológicas (Gráfica 2).



La disnea de esfuerzo de evolución progresiva en 91,7% de los casos, seguido de tos en 48,3% y disnea paroxística nocturna en un 20% fueron los síntomas descritos con mayor frecuencia en la enfermedad actual. Los signos que predominaron al examen físico de ingreso fueron: edema en miembros inferiores representando el 76,7%, crepitantes pulmonares en un 75%, ápex desplazado (por fuera de la línea media clavicular con quinto espacio intercostal) en 45% y hepatomegalia en 16.7%. Sólo 4 pacientes (6,7%) tienen descrita la presencia de cuarto ruido cardíaco y 2 (3,3%) de tercer ruido cardíaco.

En cuanto a los signos vitales, la media de la presión arterial sistólica (PAS) fue de 126mmHg (DE + 26mmHg) y para la presión arterial diastólica (PAD) fue 77mmHg (DE + 16mmHg). La frecuencia cardíaca promedio fue de 92 latidos por minutos (DE + 22 lpm).

Tomando en cuenta que la clasificación de mayor descripción en los diagnósticos de ingreso, fue la planteada por la NYHA, la muestra en estudio se dividió según lo reflejado en la Gráfica 3.



Los datos paraclínicos de mayor importancia se encuentran descritos en la Tabla N°2. A sólo 3 pacientes se les realizó NT-ProBNP obteniéndose una media de 1.272 pg/ml y a 7 pacientes, niveles séricos de digoxina, obteniéndose un valor medio de 4 ng/ml (DE +7,7 ng/ml).

Se realizó uroanálisis a 17 pacientes (28,3%), reportándose la proteinuria de forma cualitativa. Así el 10% presentó 1+, el 5% presentó 2+, 1,7% presentó 3+ y 5% presentó 4+. Otros 4 pacientes (6,7%) presentaban reporte de “trazas” de proteínas.

Tabla 2. Resultados de Hematología y Química sanguínea

	Valor medio	Desviación standard
Hemoglobina	13,1 g/dl	+2,4 g/dl
Hematocrito	41,90%	<u>10,20%</u>
Creatinina sérica	1,36 mg/dl	+0,67 mg/dl
BUN	31 mg/dl	+17 mg/dl
Depuración estimada	56 cc/min	+25 cc/min
Glicemia	150 mg/dl	+79 mg/dl
Proteínas totales	6,8 mg/dl	+0,9mg/dl
Albúmina	3,5 mg/dl	+0,6 mg/dl

Se describieron 38 radiografías de tórax (63,3% de la población total) reportándose lo siguiente: 51,7% presentaron índice cardiotorácico (ICT) > 0,5, 13,3% cayado aórtico prominente, 21,6% signos de efusión pleural y patrón de redistribución de flujo estuvo en el 5% de las imágenes descritas, elementos como broncograma aéreo, atelectasias y opacidad homogénea fue descrito en el 10% de las radiografías.

A 56 pacientes (93,3%) se les realizó electrocardiograma de reposo al momento de su ingreso. Se evidenció ritmo sinusal (RS) en 39 pacientes (69,6%); entre éstos, 7 (17,9%) tenían registro normal, sin signos sugestivos de crecimiento de cavidades ni alteraciones de la conducción cardíaca; 32 pacientes (82,1%) a pesar de encontrarse en ritmo sinusal, tenían criterios electrocardiográficos de crecimientos de cavidades y/o bloqueos cardíacos.

FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

De 16 pacientes (33,3%) que presentaban trastornos del ritmo, 11 de ellos (68,6%) tenían fibrilación auricular, 2 (12,5%) flutter auricular y 1 (6,3%) taquicardia de QRS ancho. A 2 pacientes (12,5%), se les interpretó el electrocardiograma como “ritmo no sinusal” (RNS) sin establecer la alteración presentada. En el registro electrocardiográfico restante no se describe tipo de ritmo observado.

Se reportó crecimiento de cavidades en 28 electrocardiogramas (50%) según la siguiente distribución: anormalidad auricular izquierda (AAI) en 50%, anormalidad auricular derecha (AAD) en 14,3%, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en 32,1% e hipertrofia ventricular derecha (HVD) en 3,6% de los casos.

En cuanto a trastornos de conducción cardíaca se describe bloqueo avanzado de rama derecha del Haz de His en 14,3% de los casos, bloqueo avanzado de rama izquierda del Haz de His en 12,5% y bloqueo incompleto en 13,7%. Se describe además bloqueo aurículo ventricular de 1er grado en 1,7% de los casos.

El ecocardiograma transtorácico fue realizado a 19 pacientes (31,7 %) durante su hospitalización, presentando la descripción ecocardiográfica de la **Tabla N° 3**.

Tabla 3. Descripciones ecocardiográficas más frecuentes.

	Porcentaje %	n
FE >45%	26,3	5
FE <45%	73,7	14
DSVI	47,4	9
Valvulopatía mitral	52,6	10
Trastornos de contractilidad	57,9	11

El tratamiento farmacológico más utilizado al momento del ingreso y egreso se presenta en la **Tabla N°4**.

De un total de 60 pacientes ingresados con diagnóstico de IC, observamos que 22 (36,7%) permanecieron hospitalizados en el área de emergencia hasta su egreso con una media de estancia

Tabla 4. Fármacos con mayor indicación durante el ingreso y egreso.

Fármaco	INGRESO	EGRESO
Diuréticos de asa	88%	85%
Moduladores SRAA	76,70%	90%
Antiagregantes plaquetarios	60%	70%
Estatinas	58,30%	66,70%
Anticoagulantes parenterales	48,30%	-
Digoxina	30%	51,70%
Beta-bloqueadores	15%	33,30%

hospitalaria de 3,8 días, 35 pacientes (58,3%) fueron trasladados desde la emergencia hasta hospitalización para continuar con medidas terapéuticas, con una permanencia media de 17,8 días. Los 3 restantes no tienen descripción del área exacta de hospitalización.

No hubo relación estadísticamente significativa entre las diferentes enfermedades subyacentes y los días de permanencia en hospitalización ($p=0,146$).

Los pacientes con fracción de eyección >45%, tuvieron más días de hospitalización que aquellos con fracción de eyección menor ($p=0,035$).

Se registraron 3 complicaciones intrahospitalarias dentro de la población estudiada, reportándose un caso de infección de tracto urinario, un caso de infección respiratoria baja y un caso de elevación de transaminasas.

De los 60 pacientes, 9 (15%) reingresaron antes de cumplirse un año de su egreso. Entre éstos, 8 (88,9%) reingresaron por descompensación de su cardiopatía y sólo 1 (11,1%) tuvo ingreso planificado para colocación de desfibrilador automático implantable (DAI) + resincronizador (RS). Sólo se registró 1 paciente fallecido posterior a su egreso representando 1,7% de la población total.

Discusión

De una población total de 60 pacientes, el grupo de estudio era en mayor porcentaje correspondiente al género masculino (60%), lo que difiere de

estudios como el INCAex y OPTIMIZE-HF en los que el mayor porcentaje corresponde al género femenino. Datos reflejados por el ESC-HF Pilot, ESC-HF Long Term y EHFS II, registraron un predominio de pacientes masculinos en un 63, 63 y 61,3% respectivamente, siendo similares a los resultados presentados^(2,7,17-19).

La edad avanzada se ha establecido como predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, planteándose que con cada incremento de 10 años, se incrementa el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en un 34%. La edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 64 años (DE +13), siendo esta más temprana que aquella reportada en la literatura. Se observa además que la edad media de aparición de síntomas reportada para el grupo masculino fue más temprana que la reportada para el grupo femenino^(10,17-20).

Los pacientes con diagnóstico de IC aguda se han relacionado a un mayor número de enfermedades subyacentes cuando se comparan con aquellos con diagnóstico de IC crónica, donde la HTA, fibrilación auricular, Diabetes y CIC representan las principales comorbilidades asociadas. En la literatura internacional, trabajos como el ESC-HF Pilot, ESC-HF Long Term y EHFS II coinciden en que más del 60% de los pacientes hospitalizados con IC aguda presentaban antecedentes de HTA, al menos 40% de ellos tenían diagnóstico de fibrilación auricular y un tercio padecía de Diabetes. INCAex y OPTIMIZE-HF nos muestran que la HTA estuvo presente en un 88 y 46%, seguida de la Diabetes en un 44 y 42% respectivamente. Rugider y colaboradores, así como el estudio EHFS II describen que la CIC estuvo presente en el 62 y 53,6% de los pacientes respectivamente. ADHERE presentó un registro en el que 72% de los pacientes padecían de HTA, 55% tenían historia enfermedad arterial coronaria, 44% eran diabéticos y 30% padecían de fibrilación auricular. Dentro de los estudios nacionales, Lanza-Tarricone y colaboradores reportan posterior a la revisión de 33 historias en un estudio realizado en el Hospital Dr. José Gregorio Hernández (Caracas), que la HTA es la patología más frecuente (81,8%), seguido de CIC (30,3%), Diabetes (24,3%), enfermedad de Chagas

(6%) y miocardiopatía hipertrófica (3%). Existe por lo tanto similitud de este estudio con los resultados antes expuestos^(2,7,17-22).

El hábito tabáquico (actual y pasado) se ubicó como uno de los principales antecedentes encontrados, asociándose a un 40% de los casos, siendo mayor la proporción que la reportada en otros estudios. Rugider y colaboradores describen el hábito tabáquico en 33% de su muestra, mientras Llorens y colaboradores lo relacionan a un 11,3% de la muestra. INCAex y OPTIMIZE-HF relacionan el hábito tabáquico a un 6,4 y 17% respectivamente^(2,18,20,22).

Se ha descrito que las causas de descompensación de un paciente con IC podrían involucrar factores cardíacos y no cardíacos; en cuyo caso se deben descartar patologías infecciosas, medicamentosas, metabólicas, entre otras. Las principales causas de descompensación de IC reportadas en este estudio fueron: patologías de tipo infecciosas, seguidas de poca adherencia o abandono de tratamiento y en tercer lugar eventos isquémicos agudos. Estudios Europeos y Norteamericanos describen como principales causas de descompensación aquellas relacionadas con factores cardíacos^(1,3). En nuestra población, más de un tercio de los pacientes padecían de algún proceso infeccioso al momento de su ingreso. Este hecho se ve resaltado en la revisión presentada por Dávila Spinetti y colaboradores, de la Universidad de los Andes, quienes describen que los procesos infecciosos respiratorios son una de las principales causas de admisión en este tipo de pacientes. Así mismo se hace notar que en nuestros hallazgos, la poca adherencia al tratamiento y la patología isquémica aguda de origen cardíaco, representan un rol protagónico como factores desencadenantes de IC, resultado que concuerda con los estudios revisados⁽¹³⁾.

La disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, baja tolerancia al ejercicio y edema en miembros inferiores se describen como los principales síntomas para establecer el diagnóstico de IC. Los síntomas más frecuentemente referidos en esta investigación fueron: disnea de esfuerzo, tos y disnea paroxística nocturna (20%)⁽¹⁾.

FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

Data provenientes de la Auditoría Nacional de Hospitales del Reino Unido reporta que para el año 2007, aquellos pacientes ingresados con diagnóstico de IC aguda presentaban disnea en reposo en un 28% de los casos mientras que la disnea a moderados esfuerzos fue reportada en un 40%. Cleland y colaboradores publican en el 2011, un estudio realizado en Inglaterra y Gales con 6.170 pacientes ingresados con diagnóstico de IC aguda, en el que 30% de ellos refería disnea en reposo a su llegada al centro. Davie y colaboradores presentaron un estudio publicado en 1997 en el que se evaluaron 259 pacientes del Hospital General de Western; Reino Unido, hospitalizados con diagnóstico de IC aguda; donde se menciona que la disnea de esfuerzo presenta una sensibilidad del 100%, y la disnea paroxística nocturna de 39% para el diagnóstico de IC. En este sentido, podemos afirmar que los principales síntomas registrados concuerdan con lo descrito en la literatura⁽²³⁻²⁵⁾.

La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) establece que los signos más específicos de IC son: elevación de la presión venosa yugular, presencia de reflujo hepatoyugular, presencia del tercer ruido cardíaco, impulso apical desplazado y la auscultación de soplos cardíacos, y dentro de los menos específicos edema periférico, derrame pleural, taquicardia, taquipnea, hepatomegalia y ascitis. Davie y colaboradores plantea en su revisión que los signos más específicos para el diagnóstico de IC descompensada son: ritmo de galope (99%), ingurgitación yugular (98%) y ápex desplazado (98%). El ESC-HF Pilot reporta que los principales signos clínicos determinados fueron: congestión periférica (65%), congestión pulmonar (62%), somnolencia (10,5%) y signos de hipoperfusión periférica (8,6%). En nuestra población, los signos menos específicos fueron los más frecuentes, evidenciados en más de la mitad de la muestra. Así mismo se observó, que el ápex desplazado estuvo presente en casi la mitad de los pacientes ingresados^(1,10,19,25).

Se ha estandarizado que el valor de la presión arterial al ingreso, representa uno de los tres grandes predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria, junto con la frecuencia cardíaca y el

valor de creatinina sérica al ingreso. En este respecto, OPTIMIZE-HF plantea que, con cada incremento de 10mmHg en la Presión Arterial Sistólica (PAS) al ingreso (hasta un umbral de 160mmHg) se reduce un 17% el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Así mismo, ADHERE considera como factor predictor de mortalidad PAS < 115mmHg y Presión Arterial Diastólica (PAD) < 55mmHg, mientras ESC-HF Long Term lo plantea a partir de PAS < 110mmHg. En nuestro estudio todos los pacientes presentaron PAS > 100mmHg y PAD > 61mmHg, lo cual se traduce en una capacidad miocárdica conservada en la mayor parte del grupo estudiado, reduciendo así el riesgo de mortalidad a corto plazo. Esto se relaciona de manera directa con el hecho de que ningún paciente estudiado ameritó la administración de agentes inotrópicos endovenosos^(7,18,21).

OPTIMIZE-HF plantea que, a medida que se incrementa el valor de la frecuencia cardíaca, podría aumentar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria a corto o mediano plazo. En nuestra investigación la frecuencia cardíaca media fue de 92lpm (DE + 22), mostrando tendencia hacia la taquicardia, similar a la reflejada en ADHERE: 95,9 lpm (DE + 24), ESC-HF Pilot: 88 lpm (DE + 24) y OPTIMIZE-HF: 87 lpm (DE + 21,5)^(18,19,21).

La clasificación utilizada para estadiar el nivel de severidad de los pacientes con IC es la escala propuesta por la NYHA, donde observamos que 48,3% pertenecen al grupo III seguidos de 11,6% en el grupo IV, concluyendo con eso que más de la mitad de los pacientes hospitalizados por IC aguda se ubicaron en un estadio de insuficiencia grado III y IV. Llorens y colaboradores hace mención a esta misma escala, donde describen que la mayoría de sus pacientes pertenecen al grupo II y grupo I (50 y 26,3% respectivamente)^(1,10).

Parámetros como anemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, valores de BUN, creatinina y niveles de hierro sérico deben ser evaluados y considerados como factores de riesgo, por lo que ameritan vigilancia y control por parte del especialista. Otros marcadores como BNP, Pro-BNP y el examen simple

de orina contribuyen en la orientación de la evolución del paciente⁽¹⁾.

Las principales alteraciones del perfil de laboratorio registradas en el ESC-HF Long Term se presentaron en pacientes hospitalizados por IC descompensada, destacándose hemoglobina <12g/dl, aumento en los valores de creatinina y ácido úrico, proteinuria y niveles elevados de BNP o NT-ProBNP. ADHERE reporta un valor medio de hemoglobina de 12,2 g/dl, BUN de 25mg/dl y creatinina de 1,3mg/dl. En OPTIMIZE-HF se reporta como valor medio: hemoglobina 12,1g/dl y creatinina sérica: 1,8mg/dl. El perfil hepático no fue considerado como predictor de mortalidad en los estudios antes mencionados^(7,18,21).

La mortalidad intrahospitalaria incrementa en un 18%, con cada aumento de 0,3 mg/dl del valor de creatinina sérica, hasta llegar a un umbral de 3,5mg/dl, según lo referido en OPTIMIZE-HF. Incrementos a partir de este último no modifica el riesgo de muerte durante la hospitalización. Una relación similar fue establecida por ADHERE donde se reporta que los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada <15ml/min/1.73m² tuvieron un riesgo mayor de mortalidad intrahospitalaria que aquellos con una tasa estimada entre 15-29ml/min/1.73m². Ante los datos anteriormente expuestos podemos concluir que la mayoría de nuestros pacientes presentaron valores favorables de hemoglobina y depuración estimada^(18,21).

Aún cuando el BNP y NT-ProBNP han demostrado ser marcadores altamente sensibles (97 y 99%) para el diagnóstico de IC aguda, además de ofrecer información pronóstica que ayuda; es un indicador poco solicitado al ingreso (sólo fue solicitado en el 5% de la población). Un planteamiento posible podría ser que el mismo se encuentra elevado en diversas patologías, muchas de las cuales coexisten en pacientes ingresados con IC aguda como lo demuestra el presente trabajo⁽²⁷⁾.

La radiografía de tórax es un estudio poco sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con IC, siendo probablemente mas útil en el descarte de patologías de origen respiratorio que

podieren tener manifestaciones clínicas similares. Sin embargo, los signos radiológicos de congestión pulmonar pueden preceder a la sintomatología y aún así ser visibles por horas a días luego de la recuperación hemodinámica. En el presente estudio, se realizó radiografía de tórax al 63,3% de la población reportándose que los principales datos obtenidos fueron: ICT > 0,5, signos de efusión pleural, cayado aórtico prominente y patrón de redistribución de flujo. Según Cubbon y colaboradores el ICT promedio obtenido en sus grupos de estudio fue de 0,54 y 0,55 respectivamente, concluyendo, como en el presente estudio, que el aumento de la silueta cardíaca fue el signo radiológico mas relevante^(1,26).

Se establece que sólo el 2% o menos de los pacientes con IC, presentan un registro electrocardiográfico completamente normal. En aquellos pacientes con IC crónica, un ECG normal se puede presentar con una probabilidad de 10-14%. En el ESC-HF Pilot, se describe que los hallazgos electrocardiográficos más comunes fueron: prolongación del QRS (35,5%), fibrilación auricular (35%) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (16,1%). En el ESC-HF Long Term se observa que la HVI y fibrilación auricular fueron los hallazgos mas frecuentes en pacientes con IC aguda, mientras que la prolongación del intervalo QRS fue la alteración mas común en pacientes con IC crónica. Comparando estos resultados con los obtenidos en el presente estudio, evidenciamos coincidencia en cuanto al hallazgo de HVI y en la alteración del ritmo tipo fibrilación auricular^(1,7,19).

La ecocardiografía es el método imagenológico de elección para establecer el diagnóstico de IC por su precisión, disponibilidad, seguridad y costo. En el EHFS II se observó que 4 de cada 5 pacientes presentaban algún grado de alteración valvular, teniendo 84% de ellos algún grado de regurgitación mitral. En el ESC-HF Long Term se evidenció que 68.8% de los pacientes hospitalizados tenía una FE < 45%. Alteraciones tipo regurgitación mitral y tricuspídea y estenosis aórtica fueron más frecuentes en pacientes con diagnóstico de IC aguda que en aquellos con un curso crónico y estable de la enfermedad^(1,7,17).

FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

En nuestro estudio se observó que del total de paciente a quienes se les realizó ecocardiograma, 73,7% de éstos tenían FE <45% (promedio de 20%), 52,6% valvulopatía mitral y 47,4% disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En el ESC-HF Long Term así como en nuestro estudio, alrededor del 70% de la población presentó función sistólica comprometida (FE <45%) describiéndose además la afectación de la válvula mitral como la valvulopatía mas frecuente⁽⁷⁾.

Los objetivos del tratamiento en pacientes con IC establecida son aliviar los síntomas y signos, evitar reingresos hospitalarios y mejorar la supervivencia. En este sentido, aunque no se ha estudiado el efecto de los diuréticos en la mortalidad y morbilidad, se ha determinado que alivian sustancialmente la disnea y el edema, por lo cual son recomendados en el tratamiento de un evento agudo⁽¹⁾.

En EHFS II su uso va desde 81,5% hasta 93%. En el ESC-HF Pilot y ESC-HF Long Term los diuréticos fueron utilizados en 84,6 y 65,3% respectivamente. Si bien en el presente estudio, inicialmente observamos una utilización menor a lo reportado en la literatura al ingreso, la indicación al egreso se ajusta a la que marcan las guías de actuación^(7,17,19).

Tres antagonistas neurohormonales (IECA o ARA-II, betabloqueadores y ARM) son de suma importancia para modificar el curso de la IC sistólica a fin de reducir el riesgo de mortalidad y de hospitalización por descompensación^(1,18).

El segundo grupo de fármacos más utilizado tanto al ingreso como al egreso fueron los ARM. Revisando la literatura, observamos que los datos registrados al momento del ingreso son similares a los descritos en ESC-HF Pilot, donde su indicación fue de 43,7%. Nuestros datos difieren del ESC-HF Long Term e INCAex donde su uso fue de registrado en el 59,3% y 25,1% de la muestra respectivamente^(7,19).

El uso de los Moduladores del SRAA fue mayor a lo observado en estudios como el EHFS II usado

en un rango de 55 a 71% y el ESC-HF Long Term donde su uso fue de 64,3%. Al momento del egreso, su uso fue similar a la indicación descrita en las guías ESC-HF Long Term (89,2%)^(7,17).

En relación a los betabloqueadores, se determinó que su uso tanto al ingreso como al egreso (15 y 33%), tras compararse con el EHFS II (43,2 y 61,4%) y el ESC-HF Long Term (54,8 y 71,8%), fue significativamente menor. Recordando que los betabloqueadores son los fármacos que mejoran la sobrevida de los pacientes a medida que disminuyen la frecuencia de nuevas hospitalizaciones, una indicación adecuada de los mismos se vuelve indispensable en los pacientes con IC^(7,17).

En OPTIMIZE-HF la media de estancia hospitalaria fue de 4 días. Los valores reportados en relación al tiempo de estancia media por EHFS II (9 días), INCAex (8,5 días) y ESC-HF Pilot (8 días) fueron similares entre sí. Según Lanza-Tarricone y colaboradores, en el Hospital José Gregorio Hernández del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales; el promedio de estancia hospitalaria de los pacientes hospitalizados con IC aguda es de 14,9 días (DE +6,9 días). En nuestro estudio, de un total de 60 pacientes ingresados en la emergencia con diagnóstico de IC aguda, 36,7 % permanecieron hospitalizados en el departamento de emergencia hasta su egreso, con una media de estancia hospitalaria de 3,8 días; mientras que 58,3% fueron ingresados al área de hospitalización para la continuación de medidas terapéuticas, donde la media de permanencia fue de 17,8 días, siendo esta última similar a la registrada por Lanza-Tarricone^(2,17-19,22).

LEE y colaboradores entre 2004-2007, evaluaron 50.816 pacientes que acudieron a la emergencia con diagnóstico de IC aguda. En ellos, se estableció un riesgo de mortalidad similar a los 7 y a los 30 días posterior al alta, tanto para pacientes egresados desde el departamento de emergencia, como para aquellos egresados desde el área de hospitalización, concluyendo que la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes egresados desde el departamento de emergencia⁽²⁷⁾.

Las complicaciones intrahospitalarias estuvieron presentes en el 5% de la población, evidenciando que aquellas de tipo infeccioso fueron las principales protagonistas. Fue reportado un solo caso de muerte posterior al egreso. Es necesario resaltar que por tratarse de un grupo de estudio reducido, este dato no representa una variable equiparable con la reportada por los estudios evaluados⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Conclusiones

Se puede concluir que los pacientes con ICA son predominantemente de género masculino. Las enfermedades cardiovasculares son las patologías subyacentes más frecuentes, siendo la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica crónica y la Diabetes las predominantes, acompañadas de hábito tabáquico, comorbilidad poco documentada en la literatura y siendo los procesos infecciosos de vías respiratorias, una de las principales causas de descompensación en los pacientes de esta población. Los signos y síntomas documentados en la literatura con mayor sensibilidad fueron los presentados más frecuentemente, destacándose: edema en miembros inferiores, crepitantes pulmonares, ápex desplazado, disnea de esfuerzo y tos.

La mayoría de los pacientes hospitalizados con IC aguda presentaban daño cardíaco crónico al momento de su ingreso, ubicándose entre los estadios III y IV de la escala establecida por la NYHA y con resultados en la determinación de NT-proBNP correspondientes a alteraciones miocárdicas de larga data. Con relación a esto, el hallazgo ecocardiográfico más importante fue la presencia de fracción de eyección menor a 45% en el 73,7% de los pacientes; además más de la mitad de la población reflejó cierto grado de afectación mitral y una proporción similar compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

El objetivo fundamental del tratamiento de pacientes hospitalizados por IC aguda se basa principalmente en el alivio de signos y síntomas observados al ingreso, así como en la evitar el remodelado cardiovascular y mejorar el inotropismo. En relación a ello, se determinó que el uso de diuréticos de asa así como moduladores del SRAA tipo ARM, fueron los fármacos más utilizados para tal

fin, siendo menor el uso de betabloqueadores con lo reportado en la bibliografía. Ningún paciente ameritó la administración de agentes inotrópicos endovenosos.

La media de estancia hospitalaria en el área de emergencia fue menor a la media de estancia en hospitalización. Sin embargo, más del 50% de los pacientes ameritan ser trasladados a esta área para completar su tratamiento.

Recomendamos realizar un estudio prospectivo, donde la recolección de datos se realice de forma estandarizada permitiendo cumplir con los objetivos de la investigación y se establezca un seguimiento estricto de los pacientes hospitalizados por IC aguda una vez otorgado el egreso. Igualmente, la realización de un estudio de estas características a nivel multicéntrico sería ideal para poder conocer las características epidemiológicas de estos pacientes a nivel regional o nacional. Así mismo, se debe realizar la a difusión de las guías nacionales e internacionales para lograr estandarizar los procedimientos y tratamientos.

Referencias

1. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guía de Práctica Clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10):938.e1-e59.
2. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Félix-Redondo FJ, Robles NR, Galán Montejano M, Lozano-Mera L. Características clínicas y mortalidad de la insuficiencia cardíaca. Estudio INCAex. *Rev Clin Esp*. 2013;213(1):16-24.
3. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair J, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Euro Jour Heart Failure*. 2010;12:423-433.
4. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:4C-9C.
5. Cleland JGF, KhDand A, Clark AL. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;22:623-6.
6. Hernandez-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2): 34-43.
7. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Euro Jour Heart Failure*. 2013;15:1173-1184.
8. Anuario de Mortalidad 2007. Ministerio del Poder Popular para la

FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

- Salud. República Bolivariana de Venezuela.
- Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):389-429.
 - Llorens P, Martín-Sánchez FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB, et al. Perfil clínico del paciente con insuficiencia cardíaca aguda atendido en los servicios de urgencias: Datos preliminares del estudio EAHFE. *Emergencias*. 2008;20:154-163.
 - Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH. 2013 ACC/AHA Guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2013;128.
 - Ward ML, Crossman DJ. Mechanism underlying the impaired contractility of diabetic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014; 6(7): 577-584.
 - Dávila Spinetti DF, Donis JH, González M, Sánchez M. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2010;8(3):88-98.
 - Quirós López R, García Alegría J, Martín Escalante MD, Trujillo Santos J, Villena Ruiz MA, Perea Milla E. Prognostic factors and long-term survival after initial diagnosis of heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2012;138 (14):602-8.
 - Parentica J, Spinar J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al. Long-term survival following acute heart failure: The Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med*. 2013;24(2):151-60.
 - Gómez de la Cámara A, Guerra Vales JM, Magán Tapia P, Andrés Esteban E, Vázquez Fernández del Pozo S, Calderón Sandubete E, et al. Role of biological and non-biological factors in congestive heart failure mortality: PREDICE-SCORE: A clinical prediction rule. *Cardiology Journal*. 2012;19 (6): 578-585.
 - Nieminen MS, Brutsaer D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2725-2736.
 - Abraham W, Fonarow G, Albert N, Stough W, Gheorghiadu M, Greenberg B, et al. Predictors of HF Hospital Mortality in the OPTIMIZE-HF Trial. *JACC*. 2008;52(5):347-56.
 - Maggioni AP, Dalhström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo-Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Program: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Euro Jour Heart Failure*. 2010; 12:1076-1084.
 - Rugider A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: Clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Euro Jour Heart Failure*. 2005;7(4):662-670.
 - Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006;12:100-7.
 - Lanza-Tarricone G, Soto M, Márquez Y, García K. Alteraciones de sodio y potasio en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Avances Cardiol*. 2010;30(3):221-224.
 - Clarck AL, Cleland JGF. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 156-170.
 - Cleland JGF, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011; 97:876e886.
 - Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997;90:335-9.
 - Kim H, Januzzi JR. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *Circulation*. 2011;123:2015-2019.
 - Lee DS, Schull MJ, Alter DA, Austin PC, Laupacis A, Chong A, et al. Early deaths in patients with Heart Failure Discharged from the Emergency Department: a Population-Based Analysis. *Circ Heart Fail*. 2010;3:228-235.

Evaluación de la función renal en pacientes con hipertensión arterial esencial. Diagnóstico clínico de nefroangioesclerosis*

Yorman R. Flores Molina, Lilian J. Navarro Campos, Erivan Pérez, Luz M. Navarrete Grau, Catherine R. Facenda Pérez*

Resumen

Introducción: La Hipertensión Arterial y su repercusión en la esfera renal, están entre los principales de los principales responsables del incremento en la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica y de su progresión hasta requerir tratamiento sustitutivo.

Objetivo: evaluar la función renal en pacientes con hipertensión arterial esencial y diagnosticar Nefroangioesclerosis por criterios clínicos. **Métodos:** Se realizó un Estudio Clínico-Epidemiológico, descriptivo, correlacional de corte transversal que incluyó 32 pacientes con hipertensión arterial esencial, que acudieron a la consulta externa de Cardiología del Centro Docente Cardiológico Bolivariano de Aragua (CEDOCABAR), entre los meses de junio y julio de 2011. **Resultados:** la edad media de la muestra estudiada fue de 62.13 ± 7.47 años, 50% del sexo femenino y el 50% restante, de sexo masculino. Se realizó el diagnóstico clínico de Nefroangioesclerosis en el 28.1% de los casos y se encontró Enfermedad Renal Oculta en el 9.3% de los sujetos mediante el uso de la fórmula habitual corregida por superficie corporal y Cockcroft-Gault; y en 6.25%, empleando MDRD abreviada y CKD-EPI. Al correlacionar el método de referencia con los resultados obtenidos mediante las fórmulas de estimación, la CKD-EPI mostró la mejor relación lineal para estimar filtrado glomerular con $p=0.0007$. **Conclusión:** Una correcta valoración del filtrado glomerular en pacientes

con Hipertensión arterial esencial, permite detectar etapas precoces de la disfunción renal, pudiendo realizar ajustes terapéuticos y modificaciones del estilo de vida que retrasen o detengan la progresión hacia Nefroangioesclerosis y/o Enfermedad Renal Crónica.

Palabras Clave: Hipertensión Arterial, Tasa de Filtración Glomerular, Nefroangioesclerosis, Enfermedad Renal Oculta.

Abstract

Evaluation of renal function in patients with essential hypertension. Clinical diagnosis of nephroangiosclerosis

Background: Arterial Hypertension and its renal impact, are important causes of increased prevalence of chronic kidney disease and its progression to require replacement therapy. **Objective:** to evaluate the renal function of patients with essential hypertension and to diagnose Nephroangiosclerosis by clinical criteria. **Methods:** Cross-sectional, descriptive, clinical and epidemiological study, that included 32 patients with essential hypertension, who attended to the cardiology external consult of the Bolivarian Cardiological Teaching Center of Aragua (CEDOCABAR), between the months of June and July 2011. **Results:** The mean age of the sample was 62.13 ± 7.47 years, 50% female and 50% males. Clinical diagnosis of Nephroangiosclerosis was made in 28.1% of the cases and occult renal disease was found in 9.3% of the subjects by using the usual formula for body surface area corrected and Cockcroft-Gault, and 6.25% using abbreviated MDRD and CKD-EPI. By correlating the reference method with the results obtained using the estimation formulas, CKD-EPI

* Hospital Central de Maracay, Venezuela y Centro Docente Cardiológico Bolivariano de Aragua (CEDOCABAR),

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE NEFROANGIOESCLEROSIS*

showed the best lineal relation to estimate glomerular filtration with $p= 0.0007$. **Conclusion:** A correct assessment of glomerular filtration rate in patients with essential hypertension, can detect early stages of renal dysfunction to make adjustments and therapeutic lifestyle changes to delay or stop the progression to Nephroangiosclerosis and / or chronic kidney disease.

Key words: Arterial Hypertension, Glomerular Filtration Rate, Nephroangiosclerosis, Occult Renal Disease.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares encarnan un verdadero reto para la comunidad médica y científica actual, representando uno de los principales problemas de salud a nivel nacional e internacional. En Suramérica, afectan aproximadamente a 11 millones de personas, y se estima que cerca del 23% perecerán antes de los 60 años de edad⁽¹⁾. En Venezuela, ocasionaron 27542 decesos (equivalentes al 20.61%), ubicándose en el primer lugar entre las causas de mortalidad general para el año 2008⁽²⁾.

El vínculo entre las enfermedades cardiovasculares y los riñones se considera como una relación "Víctima/Victimario", debido a la causalidad potencialmente existente entre la Hipertensión Arterial (HTA) y la enfermedad renal crónica (ERC) en ambos sentidos⁽³⁾: por un lado, la nefropatía primaria puede causar HTA secundaria; pero por otro, los pacientes hipertensos presentan un mayor riesgo de desarrollar disfunción renal en comparación con la población normotensa; asimismo, la elevación persistente de las cifras tensionales es un marcador de enfermedad renal establecida, de manera que su estricto control se ha considerado la base del tratamiento para retardar el deterioro renal^(4,5).

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 60 ml/min/1.73 m² que persiste durante al menos 3 meses, o como la presencia de lesión renal, con o sin descenso del FG durante este periodo, puesta de manifiesto directamente, a partir de

alteraciones histológicas en la biopsia renal; o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o en técnicas de imagen⁽⁶⁾.

Se habla de Enfermedad Renal Oculta (ERO), cuando existe evidencia de una tasa de filtración glomerular (TFG) ≤ 60 ml/min/1.73m² coexistente con cifras de creatinina sérica dentro de límites normales⁽⁷⁾. Por su parte, el término Nefroangiosclerosis, nefrosclerosis o nefropatía hipertensiva suele aplicarse a la ERC que complica la HTA esencial y que afecta principalmente a la microvasculatura preglomerular⁽⁸⁾.

Una incorrecta evaluación de la función glomerular pudiera explicar la llegada al programa de diálisis de un gran número de pacientes con hipertensión arterial, lo que representa un hecho de trascendencia no solo médica, sino también económica y social, debido al marcado incremento de la morbimortalidad cardiovascular en comparación con los individuos cuya función renal esta conservada; he ahí la importancia de estudiar los factores que contribuyen al desarrollo de esta nefropatía.

En la práctica clínica corriente, el funcionalismo renal se estima mediante la determinación de creatinina sérica endógena, parámetro no estandarizado en cuanto a la evaluación de la función glomerular, al estar sesgado por una serie de factores como la edad, sexo, raza, superficie corporal y tipo de dieta, etc. Para evitar estas limitaciones, actualmente se acepta que el aclaramiento de creatinina refleja con mayor precisión el FG y puede resultar útil en la detección precoz de la disfunción renal, incluso antes de la elevación de las cifras de creatinina.

Existen fórmulas alternativas a la habitual (que requiere la recolección de orina de 24 horas), basadas en una estimación indirecta del FG, a partir de la creatinina sérica, edad, sexo y peso. Las más utilizadas son las de Cockcroft & Gault y Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), cuyo uso simultáneo, produce un incremento relativo de su confiabilidad⁽⁹⁾; recientemente, el grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) ha publicado una nueva ecuación de estimación del

filtrado glomerular que mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión⁽⁶⁾.

El objetivo general de la presente investigación, consiste en evaluar la función renal en pacientes con hipertensión arterial esencial, diagnosticar Nefroangioesclerosis y Enfermedad Renal Oculta por criterios clínicos; en ese sentido, se busca determinar la creatinina sérica, tasa de filtración glomerular (TFG) y proteinuria en la muestra a estudiar; correlacionar la TFG calculada mediante el uso de la fórmula habitual corregida por la superficie corporal, con los resultados obtenidos a través de las fórmulas de estimación: Cockcroft-Gault, MDRD abreviada y CKD-EPI; y establecer cuál de estas detecta de manera precoz ERO en pacientes con HTA esencial.

Métodos

Se realizó un Estudio Clínico-Epidemiológico, descriptivo, correlacional de corte transversal, que incluyó 254 pacientes con HTA esencial, que acudieron a la consulta externa de Cardiología del Centro Docente Cardiológico Bolivariano de Aragua (CEDOCABAR), entre los meses de junio y julio de 2011, en horario comprendido entre 1:30 y 4:00pm, los días lunes, martes y miércoles de cada semana.

Previo autorización de la dirección del CEDOCABAR, se incluyeron solamente aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor a 55 años, con diagnóstico de HTA esencial de más de 10 años de evolución, de acuerdo a los criterios del *The Seventh Report of the Joint National Committee* (PAS \geq 140mmHg, PAD \geq 90mmHg), que aceptaron participar en el estudio manifestándolo a través de la firma de un consentimiento informado; y se excluyeron aquellos con HTA de menos de 10 años de evolución, en quienes se demostró o sospechó la presencia de HTA secundaria, u otra enfermedad concomitante con repercusión en la esfera renal, o que decidieron no colaborar, lo que arrojó una muestra inicial de 44 pacientes.

Tras la evaluación diagnóstica previa, se les aplicó una encuesta, que constó de las siguientes

partes: datos del paciente, que incluyó identificación, edad y sexo; antecedentes, que precisó tiempo de evolución de la HTA, tipo de tratamiento antihipertensivo, resultados de exámenes complementarios para el momento de la consulta (uroanálisis en los últimos 3 meses); examen físico que incluyó valores de presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS), peso, talla, raza y tamaño renal (estimado por ecografía que los pacientes se realizaron con antelación); además, perfil lipídico, orina en 24 horas y proteinuria, indicados para la realización del estudio.

Se cuantificó el peso y la talla de cada paciente, mediante el empleo de una balanza de adulto marca "Health and Meter". De igual forma, se midió la presión arterial con el paciente en posición sedente, de preferencia en el brazo izquierdo, con un esfigmomanómetro de mercurio con brazalete de adulto, marca Trimline®, se registró como valor de referencia una media de dos tomas casuales separadas por un intervalo de cinco minutos de reposo.

Para la valoración de la presión arterial sistólica, se tomó en cuenta la fase I y para la diastólica, la fase V de los ruidos de Korotkoff, siguiendo los criterios del Séptimo Informe del Joint National Committee sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial.

Una vez examinados, se procedió a entregarles la ficha donde se recogieron los datos personales y antropométricos de cada uno, especialmente el peso, talla y superficie corporal, así como la fecha y hora de inicio y término de la recolección de la orina. Se explicó detalladamente de forma verbal y escrita las recomendaciones sobre la recolección de la muestra de orina de 24 horas, incluyendo la conducta a seguir en función de ciertas variables como la ingesta de agua, actividad física, dieta, terapia farmacológica y la fase del período menstrual, que pudiesen sesgar los resultados.

Los sujetos preseleccionados, acudieron con la orina recogida en las 24 horas previas, al Laboratorio de Análisis Especiales del Módulo Docente Asistencial de la Universidad de Carabobo, ubicado en el Hospital Central de

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE NEFROANGIOESCLEROSIS*

Maracay en un ayuno de por lo menos 12 horas. Allí se sometieron a una segunda fase, donde se excluyeron 12 individuos con muestras recogidas de forma inadecuada; de manera que se seleccionaron 32 pacientes que habían hecho una recolección satisfactoria, se les extrajo una muestra de 5cc de sangre periférica a través de una venopunción en la región del pliegue del codo, utilizando tubos de ensayo tipo vacutainer con tapa roja, para la determinación de creatinina sérica, glicemia, triglicéridos, colesterol total y sus fracciones HDL, LDL y VLDL.

La muestra de Orina, se procesó a través del analizador Stat Fax Millenium III®, empleando la técnica de dilución 1/10 con agua destilada. La creatininemia, se estimó mediante el uso del kit de Biogamma® por el método de Jaffé modificado; para la determinación de los niveles séricos de glucosa, Triglicéridos y Colesterol total (con sus fracciones HDL, LDL y VLDL) se empleó el Kit de Bioscience® y el método de GOD-PAP, G.P.O. Trinder y CHOP-PAP respectivamente; en tanto que la proteinuria cuantitativa se valoró mediante el kit de Wiener Lab Proti® y el método de Robert para la proteinuria cualitativa.

Una vez completada la selección definitiva, recolectados los datos de la muestra, y añadiendo los resultados de examen de orina y ecografía renal aportadas por los pacientes, se procedió a insertarlos en el programa Microsoft Office Excel 2007.

Se determinó la TFG empleando la fórmula habitual para calcular la depuración de creatinina que precisa la recolección de una muestra de orina de 24 horas⁽¹⁰⁾ y las fórmulas de estimación: Cockcroft-Gault⁽¹⁰⁾, MDRD abreviada¹⁰ y CKD-EPI⁶ (**Ver Anexo 1**). El cálculo se realizó de forma manual para las dos primeras fórmulas, mientras que en el caso de la MDRD abreviada y CKD-EPI, se usó el calculador on-line QxMD⁽¹¹⁾.

Se realizó el diagnóstico clínico de Nefroangioesclerosis siguiendo los siguientes criterios propuestos por la Sociedad Española de Nefrología: edad mayor a 55 años, historia antigua de HTA, ERC de lenta evolución, proteinuria $\leq 1,5\text{g}/24$ horas, ausencia de microhematuria, sime-

tría renal, disminución leve del tamaño renal (no alterado en fases iniciales), dislipidemia asociada y otras lesiones o enfermedades cardiovasculares concomitantes⁽¹²⁾; mientras que el diagnóstico de ERO se realizó en aquellos pacientes con $\text{TFG} \leq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, que presentaron cifras de creatinina sérica dentro de parámetros normales⁽⁷⁾.

Los resultados se procesaron mediante el uso del paquete estadístico R, se calcularon las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión, se construyeron los intervalos de confianza (IC) al 95%, calculados mediante el empleo del programa Excel 2007. Se utilizó el test de la t de Student en la comparación de variables cuantitativas con distribución normal.

Se examinó la existencia de asociación lineal entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se representaron mediante gráficos de dispersión con la recta de regresión, en cada uno de los casos se procedió a realizar un test de normalidad para las variables correlacionadas. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se estudió una muestra de 32 pacientes, con edad media de 62.13 ± 7.47 años, 50% del sexo femenino y el 50% restante, de sexo masculino. La tabla 1 recoge los valores de las características basales de los pacientes estudiados, mostrando diferencias estadísticamente significativas en todas las variables.

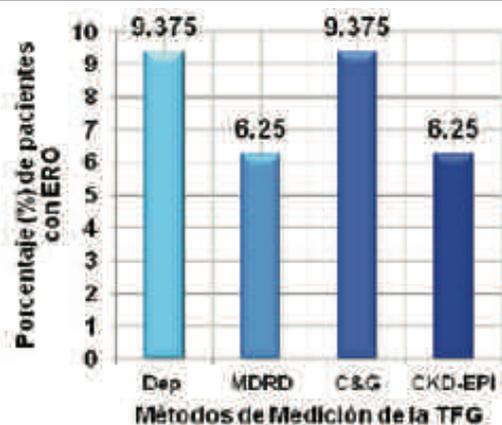
De la muestra estudiada, solo 9 personas (28.17%) cumplían con todos los criterios clínicos para Nefroangioesclerosis. Se diagnosticó ERO en el 9.375% de los pacientes, tras presentar cifras de creatinina sérica dentro de límites normales coexistiendo con una $\text{TFG} \leq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, calculado mediante el uso de la fórmula habitual corregida por superficie corporal y Cockcroft & Gault, y en 6.25%, empleando MDRD abreviada y CKD-EPI (**Figura 1**). Por otro lado, 6.25% presentó elevación de la creatinina plasmática, proteinuria cuantitativa $> 1.5 \text{g}/24\text{h}$ y $\text{TFG} \leq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por los 4 métodos empleados.

Se encontró un 50% de pacientes con $\text{TFG} \leq$

Tabla 1. Características basales de los pacientes con HTA en estudio

Variable	x	DS	IC (95%)
Variabes Clínicas			
Edad (años)	62.1	7.47	(59.9-64.2)
Peso (kg)	76.0	16.21	(71.2-80.8)
Talla (m)	1.6	0.08	(1.61-1.65)
TAS (mmHg)	135.1	17.11	(130.1-140.1)
TAD (mmHg)	86.7	11.19	(83.4-89.9)
Variabes Bioquímicas			
Glicemia (mg/dl)	91.9	10.13	(88.9-94.9)
Colesterol Total (mg/dl)	191.8	29.62	183.1-200.4)
Triglicéridos (mg/dl)	170.5	94.26	(142.7-198.0)
HDL (mg/dl)	38.1	7.72	(35.8-40.3)
LDL (mg/dl)	121.6	30.98	(112.3-130.6)
VLDL (mg/dl)	34.7	16.49	(29.8-39.5)
Depuración de Creatinina			
Vol. Or (ml/24h)	1729.7	656.54	(1535.7-1920.6)
Vol. Or (ml/min)	1.2	0.48	(1.1-1.3)
Prot. Cuant. (mg/24h)	215.9	533.73	(58.2-371.0)
Cr. Sérica (mg/dl)	0.8	0.28	(0.79-0.96)
Cr. Orina (g/24h)	72.1	31.32	(62.8-81.2)
Dep (ml/min/1,73m ²)	88.9	27.47	(80.8-96.9)
Fórmulas de estimación			
MDRD (ml/min)	88.1	27.79	(79.9-96.2)
C&G (ml/min)	92.4	34.53	(82.2-102.4)
CKD-EPI (ml/min)	83.3	19.24	(77.6-88.8)

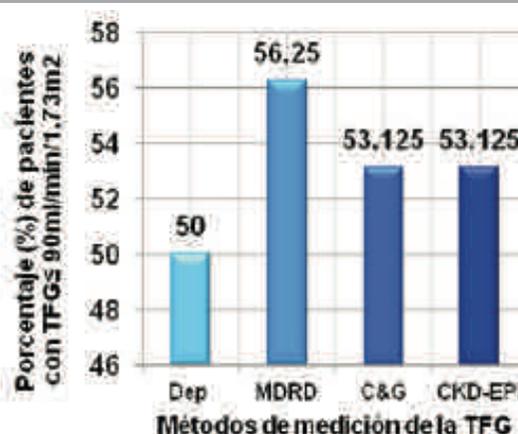
Figura 1. Representación gráfica de los pacientes hipertensos diagnosticados con ERO



90ml/min/1.73m² empleando la fórmula habitual, mientras que MDRD reportó 56.25% y 53.125% para Cockcroft-Gault y CKD-EPI (Figura 2).

La Figura 3, recoge la representación gráfica de

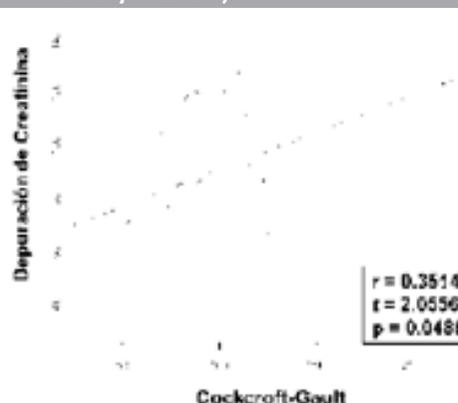
Figura 2. Representación gráfica de los pacientes hipertensos con TFG ≤ 90ml/min/1.73m²



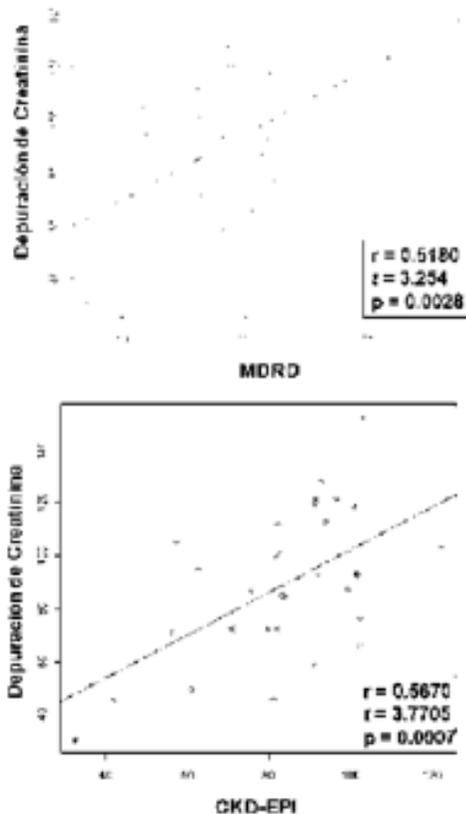
la correlación existente entre la Depuración de Creatinina medida empleando la fórmula habitual corregida por superficie corporal y las fórmulas de estimación (Cockcroft-Gault, MDRD y CKD-EPI). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, encontrándose una relación directa y estadísticamente significativa: con $r = 0.3514$, $t = 2.0556$ y $p = 0.0486$ para Cockcroft-Gault; $r = 0.518$, $t = 3.254$ y $p = 0.0028$ para MDRD; mientras que al analizar la analogía con la fórmula CKD EPI, se encontró una correlación aun mayor, con un $r = 0.5670$, $t = 3.7705$ y $p = 0.0007$.

Discusión

Figura 3. Representación gráfica de la correlación entre la depuración de Creatinina y las fórmulas de estimación (Cockcroft-Gault, MDRD y CKD-EPI)



EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE NEFROANGIOESCLEROSIS*



El diagnóstico de Nefroangioesclerosis, suele hacerse por exclusión ante la ausencia de datos de otro tipo de nefropatía y siguiendo algunos criterios clínicos que lo apoyan⁽¹²⁾, sin embargo, esta apreciación en muy pocos casos tiene confirmación histológica. Robles y cols.⁽¹³⁾, realizaron un análisis retrospectivo de 479 sujetos con nefropatía hipertensiva durante 17 años consecutivos, cuyo diagnóstico se realizó basándose en criterios clínicos, salvo en 60 pacientes (12.5%) quienes, por tener proteinuria superior a 1 g/24 horas, fueron sometidos a biopsias. Los autores encontraron que la incidencia media de la nefrosclerosis fue de 44 casos por millón de población (pmp) y que se registró un aumento progresivo de aquélla desde 31.8 casos pmp en el período 1991-1995, a 32.1 pmp en 1996-2000 y 54.4 pmp en 2001- 2006. El presente estudio, diagnosticó la nefropatía hipertensiva, en el 28,1% de los pacientes, tras cumplir con todos los criterios clínicos mencionados; no se solicitó la confirmación histológica, en virtud de no ser el objetivo de la investigación.

Zucchelli y cols.⁽¹⁴⁾ al estudiar una muestra de 56 pacientes, concluyeron que el diagnóstico clínico de Nefroangioesclerosis puede ser impreciso a pesar de estos criterios, al demostrar que cuando se lleva a cabo la biopsia renal o la angiografía, solo el 46% de los sujetos estudiados conserva el diagnóstico original. De igual forma, Zarif y cols.⁽¹⁴⁾ realizaron un análisis retrospectivo donde se encontró que solo el 50% de los diagnósticos presuntivos eran correctos tras la confirmación histopatológica⁽¹⁴⁾. Por lo que el presente estudio, permitió identificar aquellos pacientes con riesgo elevado para desarrollar este trastorno, no obstante, solo con estos hallazgos es imposible asignarles el diagnóstico definitivo de Nefrosclerosis.

En la muestra estudiada, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de ERO oscila entre 6.25% y 9.37% dependiendo del método empleado para valorar el FG. Otero y cols.⁽¹⁵⁾ en un estudio de prevalencia en la provincia de Orense y utilizando la ecuación MDRD, detectaron un 13% de ERO en 1059 individuos mayores de 18 años que presentaban TFG por debajo de 60 ml/min/1.73 m²; por su parte, Duncan y cols.⁽¹⁵⁾ detectaron ERO en un 15.2% de 2781 pacientes canadienses ambulatorios, utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y un umbral de FG de 50 ml/min/1.73 m².

Esta investigación, de modo similar a las precedentes, confirmó un predominio de la entidad en personas de edad avanzada, asimismo, se concluye que la variabilidad en el porcentaje de afectados en cada estudio, se explica en función de las características de la población, fórmula aplicada y puntos de corte para la estimación del filtrado glomerular.

Si bien es cierto que solo se encontró ERO en un porcentaje reducido de la muestra estudiada, se debe tener presente que más del 50% de los sujetos presentaron una TFG ≤ 90 ml/min/1.73m² por los cuatro métodos empleados, lo que representa un indicio precoz de la progresión del daño renal secundario a la nefropatía vascular; lamentablemente, no se pueden trasladar estos datos al conjunto de la población, ya que la investigación no se diseñó para calcular la prevalencia real de la disfunción renal; pero refleja la necesidad de una

intervención terapéutica temprana, en función de retrasar o frenar la nefropatía.

Numerosos estudios clínicos randomizados, concuerdan que el porcentaje de pacientes con ERC, varía ampliamente si la valoración se realiza mediante el uso de la creatinina plasmática o la TFG. La creatinemia como expresión del FG tiene sus limitaciones, ya que una disminución del FG conlleva solo a un ligero aumento de la creatinina plasmática debido a un incremento de su excreción tubular, pero una elevación de la creatinina por encima de 2 mg/dl conduce a la saturación del mecanismo de secreción y refleja un deterioro importante del filtrado glomerular⁽¹⁰⁾.

En la práctica clínica corriente, se suele prestar mayor atención a las cifras de creatinina sérica, dejando a un lado el cálculo de la TFG, lo que representa una situación verdaderamente alarmante, puesto que se realiza el diagnóstico de ERC tras la elevación de la creatinemia en etapas tardías de la entidad, cuando se ha perdido un tiempo valioso para el abordaje terapéutico de estos pacientes.

La interpretación de la creatinina plasmática por parte del médico general para estimar el funcionalismo renal, se debe a la dificultad de medir el aclaramiento de creatinina, especialmente si el paciente tiene que recoger la diuresis durante 24 horas; sin embargo, los consensos actuales sobre ERC recomiendan valorar el FG a partir de ecuaciones basadas en la determinación de creatinina sérica y distintas variables del tipo edad, sexo o etnia⁽⁶⁾; siendo las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD las más indicadas como medida indirecta del aclaramiento de creatinina⁽¹⁰⁾.

Villegas M.⁽¹⁵⁾, realizó un estudio descriptivo, prospectivo donde correlacionó la estimación de la TFG, determinada por Depuración de Creatinina en orina de 24 horas y las ecuaciones de Cockcroft-Gault y MDRD abreviada en adultos con ERC no terminal, y concluyó que la primera tiene mejor correlación con la TFG medida que la ecuación de MDRD abreviada, hallazgos similares a los reportados por Barroso, Pierrot y Teruel en sus respectivas investigaciones⁽¹⁵⁾.

Loredo J y cols.⁽¹⁶⁾ realizaron un análisis comparativo de gráficos obtenidos mediante el uso de las fórmulas de estimación (MDRD, CKD-EPI y Cockcroft-Gault), variando los parámetros de género, edad y creatinemia; los autores encontraron que Cockcroft-Gault subestima el FG en hombres y mujeres de edad avanzada, mientras que en las demás situaciones, la ecuación sobreestima el FG; similar a lo observado en la muestra estudiada, en la que adicionalmente, se encontró una menor correlación entre esta fórmula y el método de referencia.

En numerosas publicaciones, la MDRD figura como la de mayor aceptación y su empleo ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz de la ERC; sin embargo, cuando se comparó con la fórmula habitual en la presente investigación, se encontró una relación directa, pero de menor importancia que cuando se empleaba la CKD-EPI. Por otra parte, está descrito que presenta una serie de limitaciones derivadas de la población utilizada en su desarrollo, es decir, mayoritariamente individuos con distintos grados de ERC (FG medio de 40 ml/min/1.73 m²), lo que destaca su imprecisión y la infraestimación sistemática, sobre todo para valores de FG superiores a 90 ml/min/1.73 m²⁽⁶⁾.

El grupo CKD-EPI publicó una nueva ecuación, desarrollada a partir de una población de 8254 participantes en 10 estudios que incluían a pacientes con distintas características clínicas, con y sin enfermedad renal y con un amplio rango de valores de FG⁽¹⁷⁾, y fue posteriormente validada en un grupo de población independiente de 3896 individuos procedentes de 16 estudios, mejorando notablemente los resultados, con mayor precisión y exactitud, en especial para valores de FG altos, manteniendo la misma veracidad que MDRD para los valores de FG inferiores a 60 ml/min/1.73 m²⁽⁶⁾, similar a lo encontrado en este estudio, donde la CKD-EPI mostró una relación lineal positiva, estadísticamente significativa y con mayor precisión que el resto de las fórmulas, cuando se comparó con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas.

Conclusiones

El presente estudio midió el grado de correlación existente entre la TFG calculada a través de la

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE NEFROANGIOESCLEROSIS*

fórmula habitual corregida por superficie corporal, que precisa la recolección de orina de 24 horas y los resultados obtenidos mediante las fórmulas de estimación (Cockcroft-Gault, MDRD abreviada y CKD-EPI) en sujetos con HTA esencial y demostró que la CKD-EPI es el procedimiento más confiable para el estudio de la función renal, tras mostrar una mayor correspondencia con el método de referencia, con una significación estadística considerable.

En la actualidad, impera la necesidad que el estudio y abordaje terapéutico en pacientes de edad avanzada con HTA Esencial no solo se restrinja a patologías de incidencia relativamente baja como las nefropatías clásicas y a un ámbito especializado de atención médica como la nefrología; sino que el papel de la TFG tiene que ser considerado desde estadios iniciales de la entidad en atención primaria, permitiendo el diagnóstico precoz de ERO, lo que implica importantes ventajas en la práctica clínica, ya que permite instaurar distintas terapias dirigidas a detener o enlentecer la progresión de la enfermedad renal y tratar precozmente sus complicaciones.

Agradecimientos

A la Dra. Siham Rassy, por abrirnos las puertas en el CEDOCABAR, en la ejecución de nuestro estudio. Al personal que labora en el Laboratorio de Análisis Especiales del Módulo Docente Asistencial de la Universidad de Carabobo, por el procesamiento de las muestras recolectadas.

Referencias

1. Ordúñez P, Silva L, Paz M, Robles S. Prevalence estimates for hypertension in Latin America and the Caribbean: are they useful for surveillance?. *Rev Panam Salud Pública*. 2001; 10 (4): 226-231.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad Venezuela 2008. Caracas, Mayo de 2010 [Citado el: 28 de agosto de 2011] (Disponible en: http://www.bvs.org.ve/anuario/anuario_2008.pdf).
3. Marín R, Gorostidi M, Fernández F, Álvarez R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 99): S52-S56.
4. Sarnak J, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek J, Collins A, Levey A. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005; 142(5):342-51.
5. National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May; 43(5 Suppl 1): S1-290.
6. Montañés R, Bover J, Oliver A, Ballarín J, Gracia S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010; 30(2):185-94.
7. Peña J, Blasco M, Vicente C. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2009; 41(11):600-606.
8. Luft F. Hypertensive nephrosclerosis: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:147-54.
9. Peña J, De Vera C, Bueno M. Insuficiencia renal oculta y prescripción de fármacos en pacientes hospitalizados. *An Med Interna* 2007; 24: 221-226.
10. Jabary N, Martín D, Muñoz M, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, Bustamante J. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología* 2006; 26(1):64-73.
11. Schwartz D. Calculator to estimate glomerular filtration rate (GFR) using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula. Estados Unidos: QxMD software inc; c2007-11 [citado 30 de Agosto de 2011]. Disponible en: <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>.
12. Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: Nefroangioesclerosis. *Nefrología* 2002; 22 (suppl 1): 36-45.
13. Robles N, Romero B, Bureo N, Macías R, Sánchez E, Cubero J. Enfermedad vascular hipertensiva: evolución de la incidencia en el período 1991-2007 y supervivencia antes de la enfermedad renal terminal. *Nefrología* 2010;30(3):304-9.
14. Rodrigo M, Ruiz M. Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada: análisis de 1.000 pacientes. *Nefrología* 2006;26 (3): 339-343.
15. Villegas M. Correlación de las ecuaciones para el cálculo de depuración de creatinina en adultos con enfermedad renal crónica no terminal. *Medicina UPB* 2008; 27(2): 89- 95.
16. Loredó J, Lavorato C, Negri A, Der M, Lercari J, Casaliba A. Comparación gráfica de ecuaciones de estimación del Filtrado Glomerular. *Rev Nefrol Dial Transpl* 2011; 31 (1): 34-43.
17. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):604-12.

Coccidiomicosis Diseminada: Reporte de un caso en Miranda*

Royfel Siso, Augusto Puerta, Melba Franklin, M. Ivette Montes de Oca, José Parejo, Heidi Reyes*

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 46 años con antecedente de linfoma de Hodgkin, cuya enfermedad actual comienza 6 meses previos a su ingreso con diarrea y fiebre, sin moco ni sangre. Un mes más tarde se asocia rinorrea verdosa acompañada de tos no productiva, sintomatología que persistió en el tiempo por lo cual acude a nuestro centro. Al examen físico se evidenciaron lesiones costrosas a nivel de la mucosa nasal de las cuales se tomaron muestras para biopsia y cultivo, aislándose en el cultivo *Coccidioides immitis*. La Coccidiomicosis es una infección poco frecuente dentro de las micosis profunda, es endémica en Estados Unidos en Arizona y California. En Venezuela se han reportado pocos casos, únicamente en 3 estados: Lara, Zulia y Falcón. El paciente vive en Guarenas, negó viajes fuera del área de Miranda en los últimos 10 años y su ocupación es recolectar bolsas en supermercado. Posterior a los hallazgos clínicos, paraclínicos y revisión bibliográfica, se concluye como el primer caso reportado de Coccidiomicosis diseminada en el estado Miranda.

Palabras Clave: *Coccidioides immitis*, Coccidiomicosis, rinorrea verdosa, lesiones costrosas.

Abstract

Disseminated Coccidioidomycosis. Report of a case in Estado Miranda, Venezuela

We present the case of a 46 year-old man with a history of Hodgkin's lymphoma, who refers 6 months before admission, watery stools without mucus or blood and fever. One month after the onset of the gastrointestinal symptoms, he presented nasal discharge and nonproductive cough, which persisted until he consulted to our hospital. On physical examination scabby lesions in nasal mucosa were found, biopsy and culture samples were taken. The culture reported *Coccidioides immitis*. Coccidioidomycosis is a rare deep mycosis infection; it is endemic in the United States in Arizona and California. In Venezuela cases have been reported only in 3 states: Lara, Zulia and Falcon and he denied, trips outside the area in the last 10 years. He worked as a collector in a supermarket. This is the first reported case of disseminated coccidioidomycosis in Miranda state.

Key words: *Coccidioides Immitis*, rhinorrhea.

Presentación del caso

Se trata de paciente con antecedente de Linfoma de Hodgkin. Refiere inicio de enfermedad actual 6 meses previos a su ingreso cuando presentó evacuaciones líquidas sin moco ni sangre, no asociado a ingesta de comidas, acompañado de fiebre; 4 semanas posteriores a inicio de clínica gastrointestinal, se asocia rinorrea verdosa acompañada de tos no productiva, sintomatología que persistió en el tiempo, asociado a hiporexia, astenia y adinamia, pérdida ponderal no cuantificada; acudió en distintas oportunidades a centros ambulatorios

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

**COCCIDIOMICOSIS DISEMINADA:
REPORTE DE UN CASO EN MIRANDA***

donde egresaba con tratamiento médico no precisado, sin mejoría clínica. En virtud de persistencia de la sintomatología acude a nuestro centro hospitalario e ingresa.

En el año 2005 diagnóstico linfoma de Hodgkin. Fue tratado con 12 ciclos de quimioterapia con doxirrubicina, bleomicina, cisplatino por 28 días, con posteriores controles anuales en Oncológico Luis Razzeti. Antecedentes epidemiológicos: Domicilio: Guarenas, estado Miranda. Niega viajes fuera del área de Miranda en los últimos 10 años. Ocupación: recolector bolsas en supermercado.

Al examen físico: Piel: palidez cutáneo mucosa leve, llenado capilar menor a 3 segundos. Nariz: mesorrina, se evidencia lesión ulcerada de 1 cm de diámetro, de bordes regulares, fondo limpio, sin secreción, no asociado a signos de flogosis en región alar derecha. Lesión de iguales características en vestíbulo nasal derecho (**figura 1A**). A nivel endonasal se evidencia lesión necrótica a nivel de fosa nasal, con abundante tejido costroso en su interior, el cual fue corroborado por nasofibrobroncoscopia por servicio de Otorrinolaringología de nuestro centro (**figura 1B**). Cardiopulmonar: tórax hipoexpansible, se auscultan roncus dispersos a predominio de ambas bases. Se realizó TC de tórax, donde se evidencia infiltrado alveolo intersticial bilateral (**figura 2**). En TC de senos paranasales se evidencia imagen de densidad intermedia que ocupa parcialmente ambos antros maxilares (**figura 3**).

Figura 1A. Lesiones ulceradas, bordes definidos, de 1 cm aproximadamente a nivel vestíbulo y ala nasal derecho



Figura 1B. Nasofibrobroncoscopia donde se evidencia tejido necrótico mucosa nasal



En laboratorio de ingreso se evidencia alteración de las 3 series hematopoyéticas y perfil hepático alterado (**tabla 1**). Serologías para VIH, VDRL y hongos, fueron negativas.

Tabla 1. Laboratorios de ingreso

GB	3350	AST	45	CREAT	1.8
SEG	72%	ALT	42	GLICEMIA	92
LIN	12%	GGT	163	UREA	40
MON	6%	FA	2210	PCR	30
HB	7.5	BIL T	5.2	LDH	602
HTC	23.2	BIL D	4.8	PROT. T	4.5
PLT	85.000	BIL I	0.4	ALBUMINA	2.28

Figura 2. TC tórax



Se tomó muestra mediante raspado de tejido necrótico nasal, el cual se envió al servicio de micología donde se evidenció inicialmente a las 24 horas, mediante microscopia directa en muestra fijada con hematoxilina eosina, imagen ovalada de pared gruesa (**figura 4**).

Figura 3. TAC de senos paranasales. A) corte coronal donde se evidencia imagen de densidad intermedia que ocupa parcialmente ambos antros maxilares. B) Corte axial donde se evidencia solución continuidad a nivel de pared medial antro maxilar derecho.

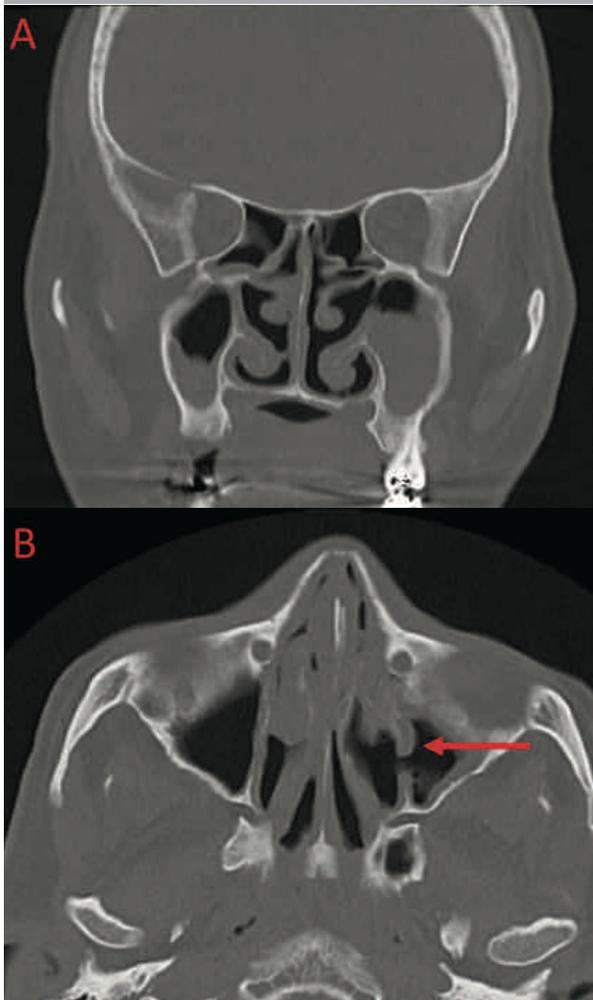
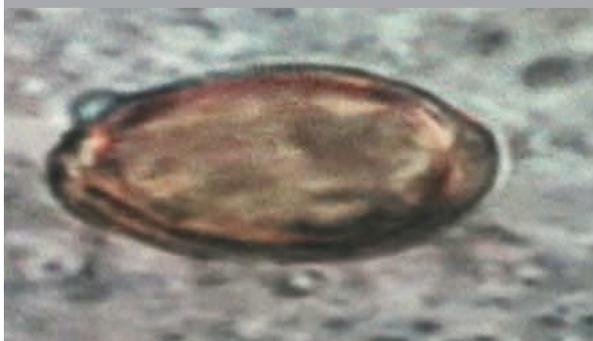


Figura 4. Muestra de secreción nasal



Se inició tratamiento con meropenem por 14 días, y se asocia posteriormente anfotericina B en vista de no mejoría clínica, y hallazgos encontrados en muestra de secreción nasal. Sin embargo por presentar deterioro hemodinámico pasa a terapia intensiva de medicina interna donde fallece a las 72 horas. Se revisa en el servicio de micología nuevamente la imagen antes mencionada (**figura 5**) y se recibe resultado de cultivo secreción nasal, el cual reporta *Coccidioides immitis*. En vista de afectación pulmonar, piel y rinosinusal se plantea diagnóstico de Coccidioidomicosis diseminada.

Figura 5. Muestra de secreción nasal



Discusión

La coccidioidomicosis, también conocida como la “fiebre del Valle de San Joaquín” es una micosis sistémica causada por los hongos dimorfos *immitis* y *Coccidodes posadasii*⁽¹⁾. Se encuentra principalmente en climas secos y áridos de ciertas regiones del hemisferio occidental, la gran mayoría dentro de 40° latitud norte y sur.

Es un foco endémico en los Estados Unidos, en el área de Arizona y California, con 150.000 casos reportados al año. Sin embargo, la infección por coccidioidomicosis también ha sido descrita en América Central (Guatemala, Honduras, Nicaragua) y América del Sur (especialmente en los valles centrales de Venezuela, Colombia, nordeste de Brasil, noroeste de Paraguay y Argentina⁽²⁻⁴⁾). La infección inicia por inhalación de hifas que contienen estructuras denominadas artroconidios. Las hifas se fragmentan incluso con las corrientes de aire más tenues y así son transportadas. Una vez inhaladas, se alojan en los alvéolos pulmonares y

COCCIDIOMICOSIS DISEMINADA: REPORTE DE UN CASO EN MIRANDA*

provocan la primera reacción inmune; las personas inmunosuprimidas tienen un 50 % más de posibilidad de infección. El periodo de incubación es de 1 a 3 semanas⁽³⁻⁶⁾.

La presentación más común es pulmonar, generalmente con sintomatología parecida a una neumonía asociada a la comunidad. Los signos y síntomas descritos generalmente son tos, fiebre y malestar general. Las lesiones pulmonares en el estado agudo, detectadas por imagenología, son muy similares a aquellas encontradas en otras enfermedades, principalmente tuberculosis y neumonía bacteriana⁽²⁻³⁾. La afectación extrapulmonar es poco común (5-10 %) y de mal pronóstico, con mayor frecuencia invade sistema nervioso central (SNC), huesos, tejido subcutáneo y piel⁽²⁾. La piel es el sitio más frecuente de coccidiomicosis diseminada. Se presenta habitualmente semanas/meses después de la infección primaria pulmonar a través de vía hematogena. Las lesiones son variadas: pápulas, nódulos, placas verrugosas, vegetantes, pústulas, úlceras. Pueden ser únicas o múltiples. A nivel de huesos producen soluciones de continuidad, donde la mayor afectación se evidencia a nivel de articulaciones y senos paranasales⁽²⁻⁴⁾.

El diagnóstico se realiza mediante cultivo observando las esferas por examen microscópico. El diagnóstico serológico se realiza por medio del inmunoensayo (ELISA) con una sensibilidad 83 % e inmunodifusión (IMDF) en placa de agar, método con una sensibilidad de 71%⁽⁵⁾. El tratamiento es de duración variable, dependiendo del foco afectado y condición clínica, están aprobados por la IDSA solo 4 medicamentos: Anfotericina B, Itraconazol, Ketoconazol y Fluconazol⁽⁴⁾, siendo el tratamiento de elección el itraconazol, y segunda opción la anfotericina B en los casos de afectación sistémica, la combinación de medicamentos no está recomendada, por su escasa evidencia⁽⁴⁾.

En 2012 se realizó un trabajo en la Clínica Mayo, donde se evaluaron 55 pacientes con enfermedades hematológicas, donde la mayoría se trataba de linfoma no Hodgkin y leucemia mielo-

de aguda, que padecieron de coccidiomicosis, de los 55 pacientes se estudiaron 2 casos de pacientes que padecían de linfoma de Hodgkin, que recibieron tratamiento con itraconazol, sin mejoría clínica, falleciendo posteriormente⁽⁸⁾.

En 2010 se reportó un caso de coccidiomicosis diagnosticado en Caracas; sin embargo se trataba de un viajero italiano, que había estado de visita en Estados Unidos, cerca de las áreas endémicas, por lo que se descartó la posibilidad de haber adquirido la infección en Venezuela, en vista de no ser un país con alta prevalencia de la enfermedad, y no haber salido de Caracas⁽⁹⁾.

En Venezuela se realizó un estudio retrospectivo en el año 2010, donde revisaron todos los casos de micosis profunda, reportados en el Boletín informativo de las micosis de Venezuela desde 1984-2010. El total de casos reportados fue de 39.806; se dividieron en micosis superficial, profunda sistémica y localizada. Los más comunes fueron la dermatofitosis, paracoccidiomicosis y cromoblastomicosis respectivamente, solo se reportaron 63 casos de Coccidiomicosis, distribuidos en 3 estados: Lara, Zulia y Falcón, en el resto del país no se ha reportado ningún caso⁽⁷⁾. El mayor número de casos se reportó en el estado Falcón, con un 50 % aproximadamente, ubicado en la península de Paraguaná. Estudios inmunoepidemiológicos realizados en esa zona mediante aplicación de intradermorreacción con coccidiina reportaron una prevalencia del 26%, lo que lo convierte en un área endémica y en todo paciente con clínica respiratoria o lesiones en piel debe descartarse esta enfermedad⁽⁷⁾.

La afectación gastrointestinal es poco frecuente, sin embargo hay casos reportados donde se aisló coccidioides immitis por biopsia de intestino delgado⁽¹⁰⁾. El diagnóstico final de nuestro paciente se realizó mediante cultivo de muestra de mucosa nasal, donde se aisló el *Coccidioides immitis*, se tomó muestra para cultivo de lesiones ulceradas a nivel ala nasal, esputo y heces, las cuales reportaron negativas, sin embargo en la muestra tomada a nivel del ala nasal, se evidenció por microscopia directa una estructura de características similares a las encontradas a nivel de tejido nasal.

Referencias

1. Roberto Arenas. Micología medica ilustrada. Mc Graw Hill. 2005-vol30-pag. 214
2. Hernán Cabello y col. Falla de tratamiento en neumonía adquirida en la comunidad: coccidioidomicosis en un viajero. Rev. chil. infectol. vol.30 no.6 Santiago dic. 2013
3. Laura Rosio Castañón Olivares. Coccidioidomicosis. Unidad de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM 2015
4. John N. Galgiani neil M. Ampel,janis E. Blair et.Al. Coccidioidomycosis. IDSA guidelines. 2005;41:1217-23
5. Teodoro Carrada-Bravo. Los métodos de laboratorio en el diagnóstico de la coccidioidomicosis. Rev. chil. infectol. vol.31 no.3 Santiago June 2014
6. M. Labarca-Acosta. Coccidioidomicosis diseminada y embarazo. Reporte de un caso. ELSEVIER. doi: 10.1016/j.gine.2013.08.003
7. Dilia Martinez, Rosaura Hernández, Primavera Alvarado, La micosis en Venezuela. ELSEVIER, 2013;30(1):39-46
8. Janis E. Blair, MD; Jerry D. Smilack, MD; Sean M. Caple. Coccidioidomycosis in Patients With Hematologic Malignancies. Arch Intern Med. 2005;165:113-117
9. A.J. Rodriguez-Morales, J.A Vargas Gandica. So, If i travel to Venezuela. Can i get coccidioidomycosis. Infection 2014. Vol. 42: 1067-1068
10. Shengmei Z. y col. Small Bowel Dissemination of Coccidioidomicosis. Case reports in pathology. Volumen 2015, article ID 403671.

Criptococosis pulmonar y meníngea, en paciente inmunocompetente*

Augusto Puerta, Royfel Siso, Melva Franklin, Ivette Montes de Oca, Ana Rabucha,
José Antonio Parejo*

Resumen

La criptococosis es una enfermedad micótica oportunista, grave, causada por *Cryptococcus neoformans*. un hongo levaduriforme y encapsulado. Sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans* variedad. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* variedad. *gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre. La infección ocurre por inhalación del microorganismo presente en el excremento principalmente de las palomas. Produce una infección pulmonar inicial desde donde se disemina a otros órganos sobre todo meninges y sistema nervioso central causando una meningoencefalitis; puede diseminarse a piel y vísceras. La criptococosis afecta con mayor frecuencia a personas inmunosuprimidas, en especial pacientes con SIDA. Presentamos el caso de una mujer de 40 años edad, sin antecedentes personales conocidos, a quien no se le conoce ningún estado de inmunosupresión, con serologías negativas para HIV; consultó al servicio de emergencia del Hospital General del Este, Dr Domingo Luciani, en la ciudad de Caracas, Venezuela. por clínica respiratoria de un mes de evolución, tos seca, cefalea, náuseas y vómitos. En el estudio radiológico de tórax se observó una imagen homogénea, radiopaca, que ocupaba el lóbulo superior de pulmón izquierdo. se le realizó fibrobroncoscopia con biopsia y lavado bronquial y los con hallazgos fueron sugestivos de criptococosis pulmonar. Además se realiza

punción lumbar por sintomatología neurológica, con reporte de criptolátex y tinta china positivo en LCR, demostrando el compromiso neurológico. Se planteó una criptococosis pulmonar con compromiso meníngeo.

Palabras clave: *Cryptococcus neoformans*, criptococoma, meningoencefalitis, micosis oportunista, palomas, gallinas, fibrobroncoscopia, criptolátex (antígeno criptocócico).

Abstract

Pulmonary and meningeal Cryptococcosis in an immunocompetent patient

Cryptococcosis is a serious opportunistic fungal disease caused by *Cryptococcus neoformans*. There are two varieties; *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C) and they are responsible for human disease. Infection occurs by inhalation of microorganisms present in the feces mainly of pigeons. An initial pulmonary infection occurs and then it can spread to other organs especially meninges and central nervous system causing meningoencephalitis; also to skin and viscera. Cryptococcosis most often affects immunosuppressed people, especially AIDS patients. We present the case of a 40 year-old woman who consulted to the Emergency Service of the Hospital Dr Domingo Luciani, in Caracas, Venezuela. She had respiratory symptoms for a month as well as nausea and vomits; The chest radiograph showed a radiopaque homogeneous image in the left upper lobe of the lung. A bronchoscopy plus biopsy and washing was suggestive of pulmonary cryptococcosis. Because some neurological symptoms were present, a lumbar

* Servicios de Medicina Interna y Neumonología. Hospital Domingo Luciani, Caracas Venezuela.

punction was performed and criptolatex reported positive in the CSF, diagnosing a disseminated cryptococcosis with meningeal involvement.

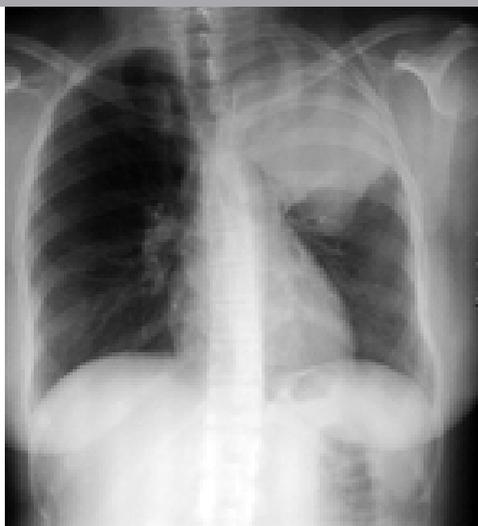
Key words: *Cryptococcus neoformans, cryptococcoma, meningoencephalitis, opportunistic mycoses, pigeons, chickens, bronchoscopy, cerebrospinal fluid (CSF), criptolatex.*

Caso clínico

Mujer de 40 años de edad, con antecedente de tabaquismo desde los 18 años (11 paq/año); tuvo contacto con gallinas durante 15 días, en los dos meses previos a su enfermedad actual y aparece tos con expectoración blanquecina, cefalea holocraneana, de moderada a fuerte intensidad, que se irradia hasta el cuello, acompañada de náuseas y vómitos, Una semana previo a su ingreso presenta disnea de moderados a leves esfuerzos.

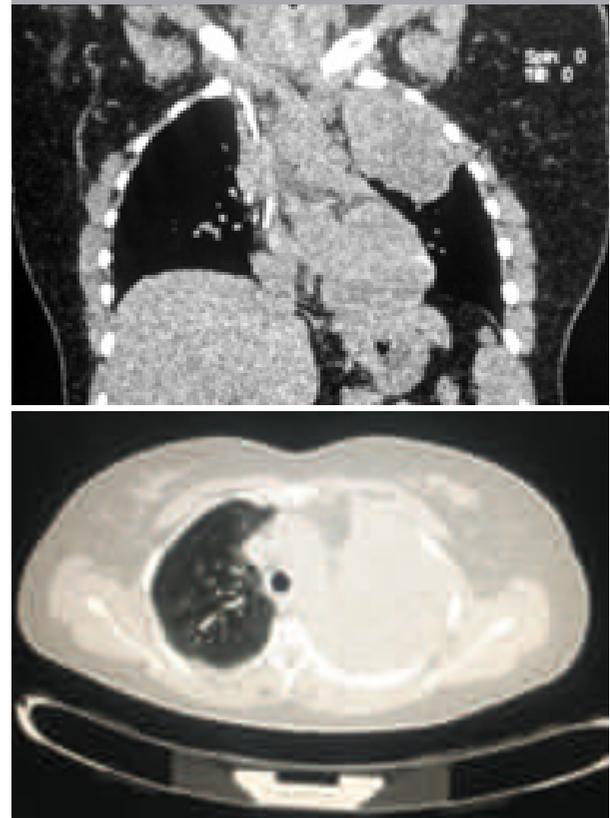
Al examen físico PA 120/70 mmHg, FC 102 lpm FR 24 rpm. SO₂:98%. Consciente, alerta, regulares condiciones generales, disneica, afebril al tacto, con diplopia y nistagmo convergente en ojo izquierdo; fundoscopia: papiledema bilateral, sin signos meníngeos. Respiratorio: tórax simétrico, normoexpansible, ruidos respiratorios disminuidos y con matidez a la percusión en 1/3 medio y superior de hemitórax izquierdo, sin agregados pulmonares, resto de examen sin alteración

Figura 1. Radiografía de tórax PA con imagen homogénea, radiopaca, que ocupa todo el lóbulo superior de pulmón



Radiológicamente se observa imagen homogénea, radiopaca, que ocupa todo el lóbulo superior de pulmón izquierdo (**Figura 1**), por lo que se sugiere realizar TC de tórax en la que se confirma la lesión; con reporte de LOE pulmonar en el vértice izquierdo, masa hiperdensa que mide 10.41 cm x 12.18 cm que ocupa todo el lóbulo superior y lingular del pulmón izquierdo (**Figura 2**). Además se realiza TC de cráneo, donde se evidencias cambios sugestivos de edema cerebral; dados por borramiento de las cisuras (**Figura3**).

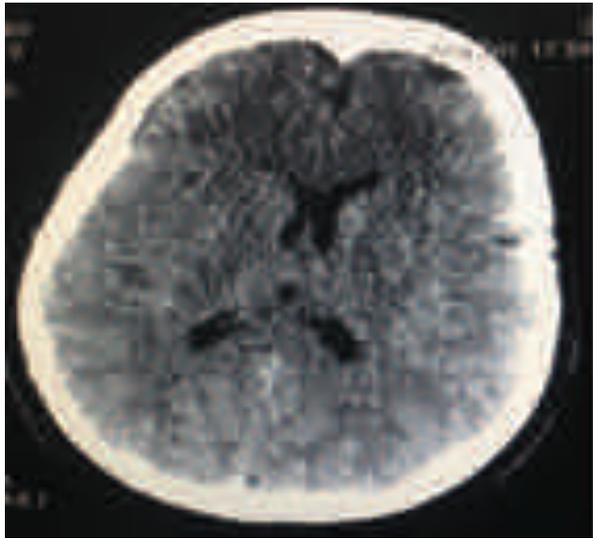
Figuras 2a y 2b TC de Tórax. LOE pulmonar en el vértice izquierdo, masa hiperdensa que mide 10.41 cm x 12.18



Laboratorio: leucocitos: 15.440: neutrófilos: 79.9%, PCR: 1.27, VIH negativo, VDRL negativo, Hepatitis B y C; no reactivas (**Tabla 2**). Se realiza Fibrobroncoscopia; con biopsia y lavado bronquial, con evidencia de lesión que ocluye bronquio superior izquierdo. El estudio anatómo-patológico reporta hallazgos histológicos y citológicos sugestivos de Criptococosis pulmonar (tinción Gomori positiva).

CRIPCOCOSIS PULMONAR Y MENÍNGEA, EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE*

Figuras 3. TC de cráneo. Se evidencian cambios sugestivos de edema cerebral



En vista del compromiso neurológico, y de los cambios sugestivos de edema cerebral por TC; se realiza punción lumbar, con una presión inicial de 32 cmH₂O, previa colocación de manitol; con determinación de antígeno de *Cryptococcus* por aglutinación directa, siendo positivo y dando una aglutinación de 16 Dil. Tinta China y cultivo que reportaron *Cryptococcus neoformans* resistente a Fluconazol. Además se realizan serologías en suero negativas para (Histoplasma, Paracoccidoides, Aspergillus) negativas y Hemocultivo a las 72 horas negativo (**Figura 4**).

La paciente es hospitalizada; se inicia tratamiento con Anfotericina B a dosis de 0.7mg/kg/día, hasta lograr una dosis acumulada de 2 gramos. Luego de 2 semanas, la paciente refiere mejoría de la tos, disnea, cefalea, náuseas y la diplopía. Radiológicamente persiste la lesión, evidenciando cambios mínimos en su tamaño. Se realiza nueva fibrobroncoscopia, donde se evidencia en árbol bronquial izquierdo; lesión doble que la anterior, nueva lesión en segmento posterior de aspecto neoplásico, se toma muestra por biopsia más lavado bronquial para estudio anatómo-patológico; que reporta tejido fibroso con infiltración inflamatoria linfocitaria, no se observan células atípicas.

En vista de los estudios realizados, se descarta que la paciente presente algún grado de inmunosupresión secundaria, por lo que se plantea realizar

Tabla 1. Estudios especiales

Estudio de LCR	Resultados
Aspecto	Ligeramente turbio
Color	Incoloro
Leucocitos	4-6 XC
Hematíes	2-4 XC
Recuento celular	20 cel /mm ³
PMN	30%
MNN	70%
Proteínas total	57.7 mg/dl
Glucosa	49 mg/dl
PCR	<0.2
Cloruros	121 mmol/L
Pandy	Trazas
VDRL	No reactivo
Antígeno de <i>Cryptococcus neoformans</i> (LATEX)	POSITIVO 16 Dil
Tinta china	Estructuras levaduriformes capsuladas, blastoconidias presentes
Cultivo	<i>Cryptococcus neoformans</i>

exámenes complementarios como; subpoblación linfocitaria (CD4-CD8), niveles de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE), complementos (C3, C4, CH50), contaje de células NK, con el fin de descartar algún grado de inmunosupresión primaria. Resultados que se obtienen dentro de los parámetros normales.

Tabla 2. Estudios especiales

Estudios	Resultados
Biopsia endobronquial y lavado broncoalveolar	Estructuras esféricas con cápsula reforzada con tinción (gomori) positiva
	SIN EVIDENCIA DE MALIGNIDAD
	Criptococosis pulmonar

Tabla 3. Estudios especiales

Estudios. Serologías:	Resultados
HIV	No reactivo
Hepatitis B y C	No reactivo
VDRL	No reactivo
HTLV1	No reactivo
HISTOPLASMA	Negativo
PARACOCCIDIODES	Negativo
COCCIDIODES	Negativo
ASPERGILUS	Negativo

Tabla 4. Estudios especiales

Estudios	Resultados
Niveles de Inmunoglobulinas	IgA: 238
	IgG: 930
	IgM: 287.4
	IgE: 300.9
Población linfocitaria	GB: 16.800
	L. Totales: 2.352
	CD3: 1.740
	CD4: 1.270
	CD8: 423
Complemento	C3: 160.20
	C4: 40.5
	CH50: 148
Niveles de células NK	3.6% de células con fenotipo para NK

Introducción

La criptococosis es una enfermedad aguda, subaguda o crónica, causada por *Cryptococcus neoformans* en la mayoría de los casos; sus dos variedades; *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotipos A y D) y *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotipos B y C) son responsables de enfermedad en el hombre. Es frecuente que se encuentre en personas sanas como también en aquellas con alguna inmunosupresión y puede afectar cerebro, pulmón, hueso y piel; en ese orden de frecuencia ^(1,2).

Emmons en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas, que son la fuente principal de infección. Desde su descripción inicial la criptococosis fue considerada como una infección mortal. La mayoría de los informes se refería a pacientes con cáncer, con enfermedades sistémicas o con infección meníngea. Antes del descubrimiento de la anfotericina B, la mortalidad era de 80 a 90%⁽¹⁾. *Cryptococcus neoformans* es un hongo levaduriforme, saprófito con cápsula ovalada constituida por polisacáridos que le dan la característica antigénica, crece en 25 y 37°C. Puede observarse por tinciones como tinta china en LCR y en tejidos con tinciones de Gomori-metenammina. La variedad *gattii* se ha asociado principalmente a pacientes inmunocompetentes⁽²⁾. La criptococosis es infrecuente en el hombre; afecta preferentemente a criadores de palomas, aficionados a las aves y a trabajadores de laboratorio. La aparición del VIH ha incrementado considerablemente su frecuencia. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos⁽¹⁾.

La infección se inicia después de la inhalación del hongo que en personas sanas provoca una reacción granulomatosa que raramente se caseifica y calcifica; dependiendo del estado inmunológico puede progresar a infección pulmonar o diseminarse^(2,3). En pacientes inmunocompetentes la infección pulmonar puede progresar, remitir espontáneamente o permanecer estable y asintomática por períodos prolongados. En pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad puede variar desde asintomática a grave. Las infecciones asintomáticas sólo se descubren por rayos X. En estos casos las lesiones son pequeñas y pueden pasar inadvertidas; además, algunas lesiones curan sin formar granulomas. Sólo 5 a 25% de los pacientes con SIDA padecen tos y disnea. Algunos tienen dolor pleural y alteraciones radiológicas. En estos pacientes la mortalidad puede llegar hasta 42%. Solamente el 5% de los pacientes son asintomáticos, y sólo sufren molestias que semejan un cuadro gripal con febrícula o fiebre, tos, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso. Más tarde la fiebre se vuelve continua, hay ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso y tos productiva con expectoración mucoide.

CRIPCOCOSIS PULMONAR Y MENÍNGEA, EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE*

En la criptococosis pulmonar fulminante hay fiebre continua elevada, consolidación pulmonar y dificultad respiratoria que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria. Las lesiones pulmonares pueden afectar un solo lóbulo o ser bilaterales. Al examen físico se detecta hipoventilación, disminución del ruido respiratorio alveolar, submatidez o matidez a la percusión y en algunos casos, roce pleural. La sintomatología es similar a la de una neumonía lobar^(1,4,5).

La infección del SNC es la complicación más grave de la criptococosis. Se presenta como meningitis o meningoencefalitis subaguda o crónica; en ocasiones con lesiones granulomatosas (criptococoma) o pseudoquistes intraparenquimatosos. La meningitis se presenta en el 97% de los casos; la meningoencefalitis en el 2% y los criptococomas en el 1%^(6,7). El paciente puede sufrir cefalea de predominio frontal, temporal o retroocular; puede ser pulsátil y acompañarse de visión borrosa; fiebre intermitente de 38°C acompañada de escalofrío y sudoración que dura el mismo tiempo que la cefalea; síndrome de hipertensión intracraneana con cefalea, papiledema, diplopía, náuseas y vómitos.

También puede haber alteraciones de la conciencia como alucinaciones, desorientación, irritabilidad, pérdida de la memoria y convulsiones. Datos neurológicos al evolucionar la enfermedad: rigidez de nuca, hipersensibilidad del cuello; signos de Brudzinski, Babinski y Kernig positivos. La afectación ocular se expresa por neurorretinitis: fotofobia, diplopía, nistagmus y estrabismo. El criptococoma o granuloma coccidoidal es infrecuente. Se localiza en el cerebro y puede causar cefalea, náusea, vómito, somnolencia, diplopía, visión borrosa, fotofobia, nistagmo, vértigo, deterioro mental variable, desde irritabilidad hasta psicosis, estado de coma y hemiparesia^(8,9).

El diagnóstico se basa en el cultivo y en el LCR por tinción de tinta china, donde se observan levaduras encapsuladas. Con la tinción de Gomori-metenammina, se observan esféricas. Inmunológicamente se puede realizar medición del antígeno criptocócico en los diversos fluidos (LCR, sangre, aspirado bronquial, etc), los cuales tienen una sen-

sibilidad de aproximadamente un 95% y una especificidad de 98%. En la meningitis en el LCR hay elevación de las proteínas, consumo de la glucosa, pleocitosis linfocítica y en 25 a 30% no se encuentra alteración^(2, 3,10).

Discusión

La infección se adquiere por inhalación de las levaduras desecadas que existen en la naturaleza y llegan fácilmente a los espacios alveolares. La transmisión de persona a persona no existe, pero sí ocurre a través de órganos trasplantados. No se conocen casos de transmisión directa de los animales al hombre^(1,8). En nuestra paciente se logró recoger datos epidemiológicos acerca del contacto con gallinas durante aproximadamente 3 semanas (Anzoategui, Venezuela), 2 meses previos a los síntomas, por lo cual planteamos que este contacto favoreció las condiciones para el desarrollo inicial de una criptococosis pulmonar mediante vía inhalatoria, a pesar de que niega otro contacto con aves. Se estudia el estado de inmunidad tanto primaria como secundaria de la paciente; se le realiza serologías VIH, VDRL negativas, Hepatitis B y C; no reactivas, se solicita subpoblación linfocitaria (CD4, CD8), niveles de inmunoglobulinas, C3, C4, CH50, conteo de células NK; con resultado dentro los parámetros normales.

Kerkering⁽¹²⁾ reportó que en las muestras de tejido pulmonar los granulomas pueden ser un marcador de enfermedad, sobre todo si se observan lesiones nodulares o neumonía. Un punto interesante es que la infección por *C. neoformans* es dinámica en cuanto a morfología, ya que se observan células gigantes durante la infección que participan en la síntesis de melanina, el *C. neoformans* tiene epítopes para glucuronoxylomannan (GXM) en la cápsula, pared celular y citoplasma que interfieren en la síntesis de polisacáridos, concluyendo que el sistema inmune confronta a una gran variedad de células con características diferentes durante el curso de la infección^(9,12). Aberg^(3,14), encontró en un estudio, sólo tres pacientes inmunocompetentes con criptococosis pulmonar. La radiografía de tórax fue normal en un caso y presentó infiltrados intersticiales en los otros dos, con derrame pleural en uno de ellos.

En una evaluación retrospectiva de hallazgos tomográficos en criptococosis pulmonar de pacientes inmunocompetentes, Lindell y col^(13,14) incluyeron diez pacientes. Los hallazgos más frecuentes fueron nódulos múltiples, pequeños, bien definidos, marginales, con preferencia por los lóbulos medios y superiores. En dos pacientes se encontraron masas pulmonares, una de ellas cavitada en el ápice del pulmón derecho y la otra en el hilio izquierdo. Pacientes inmunocompetentes, sin SIDA podrían también ser susceptibles a la infección por criptococosis. El examen histológico es el principal método de diagnóstico. Los hallazgos de la TC más comunes son los nódulos solitarios o múltiples, con o sin cavitación en las áreas subpleurales del pulmón⁽²⁰⁾.

Debido al hallazgo significativo radiológico y topográfico de la lesión en nuestra paciente, que ocupa todo el lóbulo superior del pulmón izquierdo, se plantea descartar un LOE endobronquial de etiología neoplásica con ubicación periférica. Teniendo en cuenta los tipos de carcinomas broncogénicos; los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas. De estos los de ubicación periférica más frecuentes; son el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. En vista de que a nuestra paciente se le realizan dos fibrobroncoscopias con toma de biopsia más lavado bronquial con reporte negativo para neoplasia, por lo que se descartó esta entidad como posible etiología de la lesión. Tenemos el caso⁽¹⁵⁾; de un hombre japonés de 41 años de edad, previamente sano. Se quejó de tos, sibilancias, febrícula y dolor de cabeza durante 2 meses. Su radiografía de tórax y TC mostró una lesión de masa en su parte inferior del pulmón izquierdo, HIV, HTVL1 negativos, la biopsia mostró células semejantes a las levaduras y la ausencia de células malignas. Como resultado del calentamiento global y la exportación de bosques y árboles, en informes micosis inducida por *C. gattii* pueden estar aumentando. En conclusión, se presenta el primer caso de la *C. gattii*, con lesiones endobronquiales que imitan el cáncer de pulmón metastásico.

En vista de que nuestra paciente presenta, además de los síntomas respiratorios, cefalea, náuseas, vómi-

tos, papiledema, diplopía, nistagmos; hallazgos clínicos sugestivos de hipertensión endocraneana, se determina la presencia de *Cryptococcus neoformans* en LCR por Criptolax y tinta china; hallazgos TC cerebral sugestivos de edema, planteando una criptococosis pulmonar con compromiso al SNC.

Los criptocomas se ven más comúnmente en los pacientes inmunocompetentes y su presencia se asocia a la destrucción de la barrera hematoencefálica; son masas duras o firmes en el examen macroscópico, que ocasionalmente se pueden extender del parénquima cerebral al tejido periventricular⁽¹⁶⁾. En conclusión, se informa raramente de la presencia de masas de origen criptocócico en el SNC secundarias a una reacción granulomatosa crónica; se presenta, en casi todos los casos, en pacientes inmunocompetentes, en los cuales es importante descartar todas las causas de afectación inmune celular. El diagnóstico de estas lesiones también debe tenerse en cuenta ante la presencia de masas intracraneales que muestren características inflamatorias⁽¹⁷⁾.

El tratamiento quirúrgico en el caso de masas pulmonares en inmunocompetentes se ha reportado por Yu et al^(2,10) como una opción que se sigue después de un tratamiento antimicótico, así como la sola resección y sin tratamiento farmacológico, observando mejor respuesta al tratamiento antimicótico y/o quirúrgico^(18,19).

Conclusión

Diagnóstico final: criptococosis pulmonar y meníngea en paciente inmunocompetente, complicada con un criptocoma pulmonar izquierdo y síndrome de hipertensión intracraneal.

Terapéutica: Es hospitalizada para tratamiento antifúngico a base de Anfotericina B a dosis de 0.7mg/kg/día por 6 semanas hasta lograr una dosis acumulada de 2 gr. actualmente la paciente se encuentra recibiendo tratamiento, con una evolución favorable hacia la mejoría clínica.

Referencias

1. Rippon JW. Criptococosis en: Micología Médica. 3ª ed. Interamericana McGraw-Hill 1990;pp629-9
2. Niederman SM, Sarosi AG, Glassroth J. Respiratory infection. 2ª edición USA: Lippincott William & Wilkins, Philadelphia

CRIPCOCOSIS PULMONAR Y MENÍNGEA, EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE*

- 2001:527-530.
- Aberg AJ Mundy, ML, Powderly GW. Pulmonary Cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115(3): 734-740
 - Pickering LK, Peter G, Baker C, Gerber MA, MacDonald MD. Infecciones por *Cryptococcus neoformans*. En: *Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics* 25a. ed. Medica Panamericana 2001;pp210-1.
 - Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR. Criptococosis. En: *Enfermedades Infecciosas. Bases Clínicas y Biológicas*. 5a ed. McGraw-Hill Interamericana 1999;pp200-1.
 - Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13:64-7.
 - Yoshikawa TT, Fijita N. Management of central nervous system cryptococcosis. *West J Med* 1980;132:123-33.
 - Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento, Dr. Oscar Vázquez Tsuji,1,2 Dr. Ignacio Martínez Barbabosa,3 Dra. Teresita Campos Rivera4 *Acta Pediátrica de México Volumen 26, Núm. 1, enero-febrero, 2005*
 - Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Flores.Colin1, Perez Rosales A1, Novelo-Retana V1, V Bonifaz A1 *SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMONOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX vol 62 no2 2003.*
 - Yuang SL Pan ChJ, Chong JY et al. Direct determination of cryptococcal antigen in transthoracic needle aspirate for diagnosis of Cryptococcosis. *J Clin Microb* 1995; 33(6): 1588-1591
 - Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Guidelines for Management of Cryptococcosis *CID* 2010;50 (1 February) 291
 - Kerkening TM, Duma BJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary Cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann Intern Med* 1981; 94: 611-616
 - Lindell RM, Hartman TE, Nadrovs HF, et al. Pulmonary cryptococcosis. CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005; 236: 326-31.
 - CRIPCOCOMA PULMONAR CON INVASION TORACICA EN UN VARON INMUNOCOMPETENTE, A. PISAREVSKY, A. LARRIERA, P. CEAN, E. PETRUCCI, *MEDICINA (Buenos Aires)* 2010; 70: 166-168
 - Endobronchial cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* mimicking metastatic lung cancer, Kazuhisa Nakashima1, Hiroaki Akamatsu1,2, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan
 - Hong W, Liao W, Gu J. Case report. Granuloma caused by *Cryptococcus neoformans*. *Mycoses* 2000; 43: 71-4.
 - Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado J.A. Díaz-Pérez, J.A. García-Vera, J.C. Mantilla-Hernández, G. Pradilla-Ardila *REV NEUROL* 2008; 46 (2): 97-101 Bucaramanga, Colombia.
 - Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA y cols. Practice guidelines for the management of Cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-718.
 - Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency, *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, 2007: 120, 766-768
 - CLINICAL REPORT, Pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Clin Invest Med* 2009; 32 (1): E70-E77.

Úlcera facial por Histoplasmosis en paciente con SIDA

Brenda López, María Fabiola Chirinos, Andrés Parra, Loicel Agüero, Ana María Capote, Nataly García, Carlos Pérez, Trina Navas*

Se trata de paciente femenina de 32 años de edad con diagnóstico de SIDA criterios del CDC, con mala adherencia al tratamiento, y en quien hace más de un año se diagnosticó y trató histoplasmosis basados en una prueba de histoplasmina positiva con título de 1/128. Una vez cumplido el tiempo indicado de tratamiento se mantuvo asintomática, hasta meses atrás consulta por pérdida de peso, astenia severa y aparición de lesión en el surco sub nasal con solución de continuidad, sin signos de flogosis, menor de 0,5 cm, sin secreción ni sangramiento, de crecimiento progresivo en meses, cubierta de costra hemática y se confirma la adherencia inadecuada al tratamiento antirretroviral.

Al examen físico se observó un paciente en regulares condiciones generales, triste, sin alteraciones del examen mental, hipotrofia muscular generalizada, IMC: 19; no se encontraron otras alteraciones al examen físico con excepción de la lesión (Figura 1A – 1B). En los paraclínicos se evidenció anemia moderada normocítica normocrómica, con resto de valores hematológicos, bioquímicos, sedimento urinario y radiología de tórax normales.

Se realizó examen directo de la muestra por impronta de la costra con coloración de Giemsa sin observar formas fúngicas; esto es esperable, debido a la dificultad de observar las levaduras del *Histoplasma capsulatum* en muestras de piel, y la razón más importante es que se trata de un hongo

de pequeño tamaño y de ubicación intracelular fundamentalmente.

Figura 1A. Lesión cubierta de costra hemática de 2 x 1 cm, sin flogosis alrededor ni compromiso de la mucosa o tabique nasal. Se retiró la costra, la cual fue colocada en solución salina estéril y enviada al laboratorio para coloraciones y cultivo.

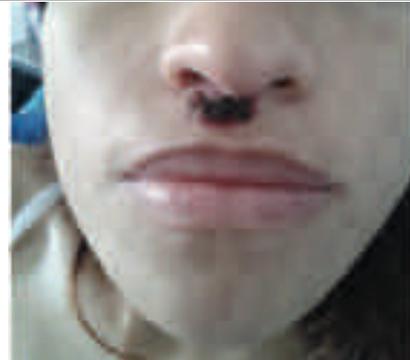
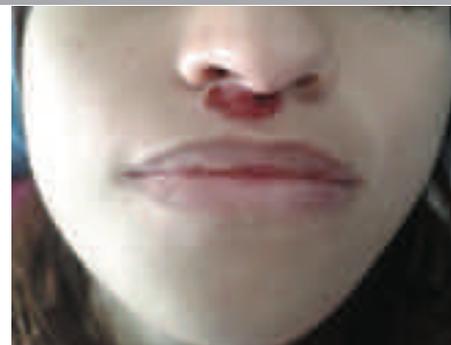


Figura 1B. Se observó una úlcera de fondo limpio, aspecto granulomatoso, bordes ligeramente elevados, con leve dolor a la manipulación y con escaso sangramiento a la maniobra de la toma de muestra



* Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández"

** Laboratorio de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Caracas, Venezuela.

ÚLCERA FACIAL POR HISTOPLASMOSIS EN PACIENTE CON SIDA

La muestra se cultivó a 28 y 37 °C en agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol, agar Mycosel y agar infusión cerebro corazón (BHI). La observación a la semana demostró crecimiento fúngico (**Figura 2**).

Figura 2. Cultivo del hongo en agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol, agar Mycosel y agar infusión cerebro corazón (BHI) con crecimiento de colonias filamentosas a 28 °C.

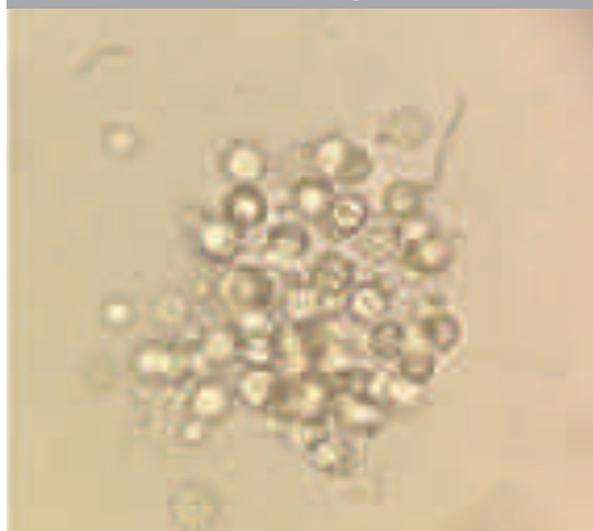


Se obtuvo crecimiento en todos los medios de cultivo a temperatura de 28 °C. La descripción de las colonias fue: albinas, algodonosas, de bordes regulares, tipo A. Para ese momento aún no había crecimiento a temperatura de 37 °C, debido a que la fase levaduriforme crece más lento que la filamentososa⁽¹⁾.

El microcultivo se realizó en agar papa dextrosa y a los 7 días se observaron hifas finas hialinas tabicadas, con presencia de microaleurioconidias piriformes, lisas y macroaleurioconidias tuberculadas esféricas de doble pared, descripción correspondiente a *Histoplasma capsulatum* (**Figura 3**).

El diagnóstico final fue histoplasmosis disemina-

Figura 3. Examen directo obtenido del microcultivo del hongo



da en función del tratamiento antirretroviral inadecuado, la serología previa por Inmunodifusión doble en agar positiva a altos títulos y la presentación de lesiones cutáneas con cultivo positivo. La presentación cutánea en estos pacientes es sinónimo de diseminación de la enfermedad⁽²⁾. También se le indicó otra prueba de serología para hongos para su seguimiento cuyo resultado está pendiente. En este caso, los títulos deberían ser similares a los previos o menor debido a que ya está recibiendo el tratamiento. Los títulos previos entraban en el criterio de niveles diagnósticos (mayores a 1/32)⁽³⁾. En caso que los niveles nuevos fuesen negativos, podría interpretarse como anergia por la enfermedad de base y se debe mantener el control serológico, pues se observaría un viraje al mejorar la inmunidad una vez se cumpla adecuadamente el tratamiento antirretroviral. Recibió tratamiento con Itraconazol inicialmente, luego se cambió a anfotericina B, debido a la persistencia de la severidad de la astenia.

La importancia de esta presentación se basa en: 1) todo material biológico es útil y se debe estudiar en búsqueda de etiología exacta⁽¹⁾, 2) el tratamiento y seguimiento de la histoplasmosis, en cualquiera de sus formas, tiene que ser adecuado, sobre todo en pacientes con SIDA, con valores de CD4+ menores a 200 – 300 cel/mm³, en los cuales debe mantenerse el tratamiento⁽⁴⁾ y 3) en los pacientes con recidiva de la enfermedad la presentación clínica puede ser atí-

pica y existe poca literatura al respecto. Es inusual que un paciente de estas características no tenga hepatoesplenomegalia y/o adenomegalias⁽⁵⁻⁷⁾, sin embargo ante los antecedentes deben seguirse los procedimientos diagnósticos de las lesiones accesibles para lograr la confirmación del diagnóstico

como se realizó en esta paciente⁽⁸⁾.

Referencias

1. Wheat J. Current diagnosis of histoplasmosis review. *Trends in Microbiology*. 2003. 11: 488-494.
2. Negroni R. Manifestaciones cutáneo mucosas de la histoplasmosis diseminada. *Rev Argent Dermatol* 2008; 14(2): 104-110
3. Reviákina V, Panizo M, Dolande M. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años 2002- 2006. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2007. 27; 2: 112-19.
4. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007. 20: 115-32.
5. Redondo M. Disseminated histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. *Infect Dis Clin Pract* 1992;4:300-303.
6. García J, Merheb JC. Anatomía patológica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Venezuela: estudio de 50 autopsias. *Rev Soc Ven Alerg Inmunol* 1989;2:23-29.
7. García C, Pérez M, Botana J, Simonovis N, Montes de Oca I. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: discrepancia entre los Diagnósticos Clínicos de sus complicaciones y los Hallazgos de Autopsia. *Med Intern (Caracas)* 1999. 15;1: 21-33.
8. Smith JA, Riddell J 4th, Kauffman CA. Cutaneous manifestations of endemic mycoses *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(5):440-9.